

©С.К. Зырянов, О.И. Бутранова, 2022

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ АЗОКСИМЕРА БРОМИДА В СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

С.К. ЗЫРЯНОВ^{1,2}, О.И. БУТРАНОВА¹¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»

Аннотация. Тяжелое течение COVID-19 часто сопровождается развитием острого респираторного дистресс-синдрома и приводит к высоким показателям летального исхода.

Цель исследования – оценка эффективности включения азоксимера бромида в схему стандартного ведения пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненного развитием двустороннего полисегментарного вирусного поражения легких, в условиях ОРИТ.

Материал и методы. Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное одноцентровое проспективное исследование эффективности включения азоксимера бромида (Полиоксидоний®, 6 мг 3 раза/сут внутримышечно в течение 4 дней) в комплексную терапию пациентов, госпитализированных в ОРИТ ГКБ № 24 (Москва) с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (вирус идентифицирован) и двусторонним полисегментарным вирусным поражением легких (исследуемая группа n=12) с последующим сравнительным анализом полученных результатов в рамках рандомизированного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования (контрольная группа, n= 20).

Результаты. Средний возраст пациентов контрольной группы – 70,7 (+12,5) лет, исследуемой – 66,75 (+14,5) лет. Доля выживших пациентов в контрольной группе – 35% против 50% в исследуемой. Потребность в ИВЛ в контрольной группе за время нахождения в ОРИТ отмечалась у 90% пациентов против 58,3% в исследуемой. Частота развития сепсиса составила 65% в контроле и 25% в исследуемой группе; септический шок регистрировался только у пациентов контрольной группы (25%).

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали увеличение доли выживших пациентов в группе, получавшей Полиоксидоний, на фоне значительно меньшего числа эпизодов сепсиса, отсутствия развития септического шока и меньшей потребности в ИВЛ.

Ключевые слова: тяжелое течение COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром, азоксимера бромид, сепсис.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: С.К. Зырянов, О.И. Бутранова. Эффективность включения азоксимера бромида в схемы ведения пациентов с тяжелым течением COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии. 2022; 5: XX–XX.

Терапия. 2022; 5: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.5.XX-XX>

EFFECTIVENESS OF INCLUDING AZOXIMER BROMIDE IN THE STANDARD MANAGEMENT OF ICU PATIENTS WITH SEVERE COVID-19

ZYRYANOV S.K.^{1,2}, BUTRANOVA O.I.¹¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow²City Clinical Hospital No. 24 of the Department of Healthcare of Moscow

Abstract. The severe course of COVID-19 is often accompanied by the development of acute respiratory distress syndrome and leads to high rates of death.

The objective of our study was to evaluate the effectiveness of including azoximer bromide in the standard management of ICU patients with severe COVID-19 complicated by the development of bilateral polysegmental viral pneumonia.

Material and methods. An open, non-randomized, observational, single-centre, prospective study of the effectiveness of adding azoximer bromide (Polyoxidonium®, 6 mg 3 times a day intramuscularly for 4 days) into the complex therapy of patients hospitalized in the ICU of City Clinical Hospital No. 24 (Moscow) with a new coronavirus infection COVID-19 (virus identified) and bilateral polysegmental viral pneumonia (study group, n=12), followed by a comparative analysis of the results obtained in a randomized retrospective pharmacoepidemiological study (control group, n=20).

Results. The average age of patients in the control group was 70,7 (+12,5) years, in the study group – 66,75 (±14,5) years. The survived patients in the control group were 35% versus 50% in the study. The need for mechanical ventilation in the control group during the stay in the ICU was observed in 90% versus 58,3% of patients in the study group. The incidence of sepsis was 65% for the control group and 25% for the study; septic shock was registered only in patients of the control group (25%).

Conclusion. The results showed an increase in the proportion of patients who survived in the group treated with Polyoxidonium®, against the background of a significantly lower number of episodes of sepsis, the absence of septic shock and less need for mechanical ventilation.

Key words: severe COVID-19, acute respiratory distress syndrome, azoximer bromide, sepsis.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I. Effectiveness of including azoximer bromide in the standard management of ICU patients with severe COVID-19.

Therapy. 2022; 5: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.5.XX-XX>

ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2, возбудитель новой коронавирусной инфекции COVID-19, способен заражать любые возрастные группы; тяжесть течения заболевания и клиническая симптоматика отличаются достаточно высокой вариабельностью. По данным метаанализа 212 исследований (11 стран/регионов, n=281 461), средний возраст пациентов с COVID-19 составил 46,7 года, тяжелое течение было отмечено у 23%, а уровень смертности достигал 5,6% [1]. Согласно результатам анализа данных Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, минимальная распространенность COVID-19 наблюдается у пациентов в возрасте до 19 (1%) и старше 80 лет (3%); основная доля случаев заболевания приходилась на группу пациентов от 30 до 79 лет – 87% [2]. В этом же исследовании доля пациентов с тяжелым течением COVID-19 составила 14%, критическим – 5%, летальный исход был зафиксирован в 2,3% случаев.

Анализ 1 320 488 случаев COVID-19 в США продемонстрировал, что среди сопутствующих болезней у пациентов с этой инфекцией преобладали сердечно-сосудистая патология (32%), сахарный диабет (30%) и хронические заболевания дыхательной системы (18%). Доля госпитализированных пациентов равнялась 14%, из них 2% поступило в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); смертность при этом регистрировалась на уровне 5% [3].

Тяжелое течение COVID-19 включает прежде всего поражение нижних отделов дыхательных

путей и манифестирует в виде двустороннего вирусного поражения легких. Частым спутником тяжелого течения становится острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [4, 5]. В случае развития ОРДС уровень смертности может превышать 88% [6, 7]. В метаанализе, вобравшем материалы международных баз данных (10 815 случаев ОРДС у пациентов с COVID-19), общая оценка смертности составила 39% (95% доверительный интервал (ДИ): 23–56%). При анализе отдельных стран аналогичный показатель для Китая составил 69% (95% ДИ: 67–72%), для Польши – 73% (95% ДИ: 58–86%), для Германии – 13% (95% ДИ: 2–29%) [8].

В основе тяжелого течения COVID-19, сопровождающегося развитием ОРДС, лежит гипертрофированная реакция со стороны систем как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа. Метаанализ 83 исследований позволил обнаружить, что для пациентов с тяжелым течением COVID-19 были характерны значительно более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов, прокальцитонина (ПКТ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), ИЛ-10, ИЛ-2R, сывороточного амилоида А и отношения нейтрофилов к лимфоцитам [9]. Была продемонстрирована связь высоких уровней маркеров воспаления при COVID-19 с худшим конечным прогнозом (ферритин, $p < 0,001$; СРБ, $p < 0,001$; ИЛ-6, $p = 0,007$; ПКТ, $p = 0,005$; молочная кислота, $p = 0,004$) [10].

Основным эффективным терапевтическим инструментом воздействия в случае «цитокинового шторма» являются глюкокортикостероиды (ГКС), в частности дексаметазон и метилпредни-

золон [11–13]. Вместе с тем, согласно результатам Кохрановского обзора (11 рандомизированных клинических исследований, $n=8075$), существуют лишь доказательства среднего уровня достоверности, свидетельствующие в пользу снижения смертности от всех причин у госпитализированных пациентов с COVID-19, и доказательства с низким уровнем достоверности, свидетельствующие о сокращении числа дней без искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на фоне применения ГКС [14]. Фармакологическое вмешательство в механизмы функционирования иммунной системы и соответствующие изменения его параметров были эффективными в случае назначения препаратов на основе моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 – левелимаба [15], тоцилизумаба [16], сарилумаба [17]. В соответствии с современными представлениями оптимизация стратегии вмешательства в иммунные процессы может включать не только их ингибирование, но и стимулирующее воздействие [18].

Азоксимера бромид (Полиоксидоний®) представляет собой высокомолекулярный синтетический иммуномодулятор с комплексным механизмом действия, включающим активацию гуморального и клеточного звеньев иммунитета, антиоксидантный и дезинтоксикационный эффекты, и благоприятным профилем безопасности [19–21]. В работах отечественных ученых была продемонстрирована эффективность применения этого препарата у госпитализированных пациентов с COVID-19 [22, 23], равно как и его потенциал в ведении больных с пневмониями [24–26]. Исходя из положительного опыта применения азоксимера бромида, показанного в соответствующих работах, нами было решено провести свое исследование эффективности включения этого лекарственного средства в терапию пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ.

Цель исследования – оценка эффективности включения азоксимера бромида в схему стандартного ведения пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненного развитием двустороннего полисегментарного вирусного поражения легких, в условиях ОРИТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы» было проведено открытое нерандомизированное обсервационное одноцентровое проспективное исследование эффективности включения азоксимера бромида (Полиоксидоний®) в комплексную терапию пациентов, госпитализированных в ОРИТ с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (вирус идентифицирован) и двусторон-

ним полисегментарным вирусным поражением легких (первый этап работы). Включение пациентов осуществлялось последовательным образом.

Исследование выполнялось в соответствии со всеми применимыми законами и нормативными актами, включая рекомендации Международного совета по гармонизации надлежащей клинической практики (ICH-GCP) и этические принципы, регламентируемые Хельсинкской декларацией. Исследование носило наблюдательный характер и включало пациентов в возрасте от 41 до 86 лет, госпитализированных в стационар в период с 30.09 по 31.11.2021. Назначение препарата Полиоксидоний врачом консилиумом производилось в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению. Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия.

Для осуществления сравнительного анализа полученных результатов на втором этапе было выполнено рандомизированное ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, включавшее данные госпитализированных в ОРИТ пациентов с тяжелым течением COVID-19 и двусторонним полисегментарным вирусным поражением легких, получавших стандартную терапию (рандомизация методом случайных чисел). Критерии включения на обоих этапах исследования: госпитализированные в ОРИТ мужчины и небеременные женщины с подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагнозом COVID-19, осложненным двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения. Сравнительный анализ содержал данные двух групп: исследуемой (пациенты, включенные в проспективное исследование и получавшие стандартную терапию + Полиоксидоний 6 мг 3 раза/сут внутримышечно в течение 4 дней) и контрольной (пациенты на стандартной терапии, изученные в рамках рандомизированного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования). Стандартная терапия определялась лечащим врачом в соответствии с действовавшими на момент проведения исследования Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 13 от 14.10.2021) [27].

В качестве первичных конечных точек исследования использовались показатели (%) летальных исходов, доли пациентов с развитием осложнений (ОРДС, тромбозомболия легочной артерии, гидроторакс, полиорганная недостаточность, сепсис, септический шок), с потребностью в ИВЛ, неинвазивной ИВЛ (НИВЛ) и высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) во время терапии в ОРИТ. Вторичные конечные точки включали данные динамики лабораторных данных (ферритин,

C-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, число лейкоцитов крови, абсолютное число лимфоцитов крови).

Статистический анализ выполнялся с использованием методов описательной статистики (среднее, стандартное отклонение (SD), медиана, межквартильный размах (IQR), min, max).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики контрольной (n=20) и исследуемой (n=12) групп представлены в *таблице 1*.

100% пациентов обеих групп с первых суток госпитализации получали противовирусную терапию (ремдесивир), препараты для лечения «циткинового шторма» (левилимаб, дексаметазон), будесонид в виде ингаляций через небулайзер, антикоагулянтную терапию (далтепарин натрия). После верификации сопутствующей бактериальной инфекции пациентам назначалась антибактериальная терапия (АБТ). В исследуемой группе АБТ включала бета-лактамы антибиотики (100%, n=12), фторхинолоны (66,7%, n=8), оксазолидиноны (33,3%, n=4), гликопептиды (25%, n=3), аминогликозиды (16,7%, n=2), макролиды (16,7%, n=2). В контрольной группе пациентам назначались те же классы противомикробных средств, но с иной частотой: бета-лактамы антибиотики – 70% (n=14), фторхинолоны – 60% (n=12), аминогликозиды – 40% (n=8), макролиды – 25% (n=5), оксазолидиноны – 5% (n=1), гликопептиды – 15% (n=3).

В исследуемой группе Полиоксидоний назначался в среднем на 12, 9-е сутки госпитализации после выполнения всех требований временных методических рекомендаций [27] и введения анти-ИЛ-6 препаратов и ГКС (в среднем на 3, 6-е сутки пребывания в ОРИТ). Обязательным условием назначения препарата была нормализация (или тенденция к нормализации) показателей сыровоточного ИЛ-6.

На момент поступления в ОРИТ пациенты исследуемой и контрольной групп имели выраженное поражение легочной ткани: двустороннее полисегментарное вирусное поражение легких, КТ 4 – у 40% пациентов в контрольной группе и у 25% в исследуемой. За время госпитализации у пациентов сформировались дополнительные осложнения, приведенные в *таблице 2*. Летальный исход был зарегистрирован у 65% пациентов контрольной группы против 50% в исследуемой группе. Средняя длительность госпитализации была выше в исследуемой группе (26,5 против 16,8 сут в контрольной группе), что связано с большим числом выживших пациентов. Средний возраст выживших в исследуемой группе составил 74,3+10,6 против 62,0+20,3 лет в контрольной.

Таблица 1. Характеристики контрольной и исследуемой групп пациентов

Параметр	Контрольная группа (n=20)	Исследуемая группа (n=12)
Средний возраст (\pm SD)	70,7 (12,5)	66,75 (14,5)
Женщины, %	85,5	91,7
Средний индекс массы тела, кг/м ² (\pm SD)	28,4 (7,9)	34,6 (8,4)
Медиана длительности пребывания в ОРИТ, сут (IQR)	12,5 (8,5)	17,5 (10,5)
Медиана длительности госпитализации, сут (IQR)	16,5 (7,0)	26,5 (10)
Медиана длительности заболевания, сут (IQR)	23 (9)	33,5 (10)
Степень поражения легких при поступлении в ОРИТ (данные компьютерной томографии)		
КТ 2, процент пациентов	15	25
КТ 3, процент пациентов	45	50
КТ 4, процент пациентов	40	25
Степень дыхательной недостаточности при поступлении в ОРИТ, процент пациентов		
Дыхательная недостаточность, 3 степень	70	58,3
Дыхательная недостаточность, 2 степень	20	25
Дыхательная недостаточность, 1 степень	10	16,7
Среднее значение SpO ₂ , %, при поступлении (\pm SD)	88,6 (6,7)	89,3 (5,3)
Среднее значение по шкале APACHE II при поступлении, (\pm SD)	18,1 (6,3)	17,1 (3,3)
Среднее значение по шкале SOFA при поступлении, (\pm SD)	3,0 (1,7)	3,25 (1,2)
Среднее значение по шкале NEWS2 при поступлении, (\pm SD)	4,8 (2,2)	4,8 (2,1)
Респираторная поддержка на момент поступления в ОРИТ (процент пациентов)		
Искусственная вентиляция легких	0	0
Неинвазивная искусственная вентиляция легких	90	83,3
Высокопоточная оксигенотерапия	10	16,7
Сопутствующая патология, процент пациентов		
Заболевания сердечно-сосудистой системы	85	75
Заболевания желудочно-кишечного тракта	65	41,7
Ожирение	65	83,3
Заболевания эндокринной системы	45	41,7
Заболевания мочевыделительной системы	45	41,7
Заболевания опорно-двигательного аппарата	35	33,3
Цереброваскулярные заболевания	35	33,3
Заболевания дыхательной системы	20	25
Среднее значение индекса коморбидности Чарлсона (\pm SD)	5,1 (2,2)	4,8 (1,9)

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; КТ – компьютерная томография.

Таблица 2. Осложнения COVID-19 и пневмонии в исследуемой и контрольной группах и параметры респираторной поддержки во время госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии

Параметр	Контрольная группа, %	Исследуемая группа, %
Осложнения		
Гидроторакс	35	16,7
Пневмоторакс	5	0
Тромбоз эмболия легочной артерии	75	50
Острый респираторный дистресс-синдром	55	50
Сепсис	60	25
Септический шок	25	0
Полиорганная недостаточность	65	50
Респираторная поддержка во время пребывания в ОРИТ (процент пациентов)		
Искусственная вентиляция легких	90	58,3
Неинвазивная искусственная вентиляция легких	5	25
Высокопоточная оксигенотерапия	5	16,7

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

42

В анализ были включены данные лабораторных параметров пациентов исследуемой группы, полученные в следующих временных точках:

- 1 – на момент госпитализации (1-е сутки);
- 2 – перед назначением первой дозы препарата Полиоксидоний;
- 3 – последний анализ перед выпиской/летальным исходом.

В контрольной группе для анализа были также использованы лабораторные данные, определенные в трех точках: 1 – на момент госпитализации; 2 – в срок, приближенный к сроку получения Полиоксидония в исследуемой группе (среднее

значение – 9,5 сут для контрольной группы и 9,8 сут для исследуемой); 3 – последний анализ перед выпиской/летальным исходом.

Анализ динамики средних значений ферритина обнаружил схожие тенденции роста на протяжении госпитализации в обеих группах (рис. 1). Доля пациентов с подъемом ферритина в точке 3 в сравнении с точкой 1 в контрольной группе составила 55%, в исследуемой – 58%. Прирост среднего уровня ферритина в точке 3 в сравнении с точкой 1 в среднем равнялся 152% в контрольной группе и 112% – в исследуемой.

Среднее значение и медиана лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в исследуемой группе обнаружили тенденцию к снижению величин за время госпитализации на фоне стабильного роста показателя в контрольной группе (рис. 2). Доля пациентов с увеличением уровня ЛДГ в точке 3 относительно исходного значения в точке 1 в контрольной группе составила 70%, в исследуемой – 41,7%. Прирост значения ЛДГ в точке 3 в сравнении с точкой 1 достиг в среднем 53% в контрольной группе против 18,9% в исследуемой.

Среднее значение и медиана СРБ в исследуемой и контрольной группах характеризовались схожей динамикой роста в трех проанализированных точках (рис. 3). Доля пациентов с подъемом СРБ в точке 3 в сравнении с точкой 2 в контрольной группе составила 25%, в исследуемой – 41,7%.

Лейкоцитоз был более выражен в точке 3 в контрольной группе, несмотря на более низкие значения числа лейкоцитов крови на момент поступления (рис. 4). Доля пациентов с ростом числа лейкоцитов крови в точке 3 в сравнении с точкой 2 составила в контрольной группе 95% против 66,7% в исследуемой. Средний прирост числа лейкоцитов в контрольной группе достиг 227,2%, в исследуемой – 98,6%.

Абсолютное число лимфоцитов продемонстрировало больший рост среднего значения в контрольной группе (рис. 5). Тем не менее ненормальное распределение признака в данном случае

Рис. 1. Сравнительная динамика средних значений и медианы ферритина в контрольной (ряд 1) и исследуемой группах (ряд 2)

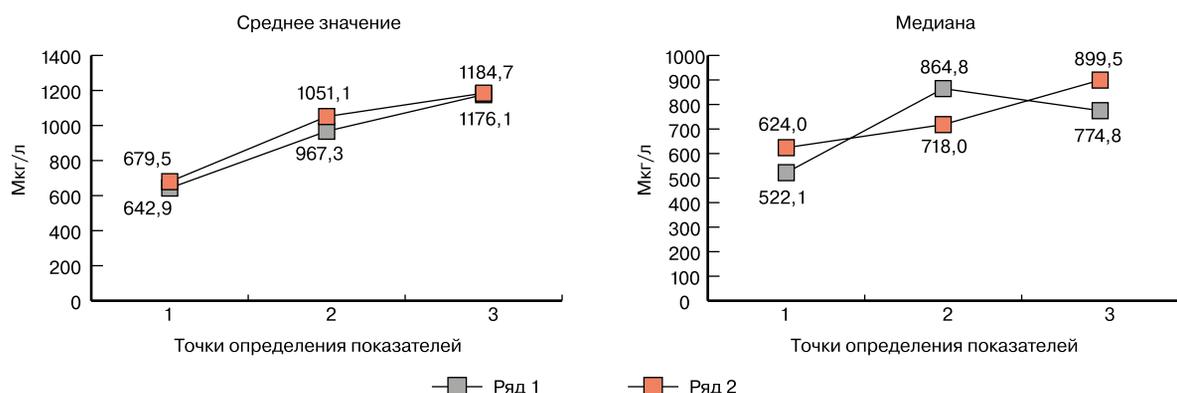


Рис. 2. Сравнительная динамика средних значений и медианы лактатдегидрогеназы в контрольной (ряд 1) и исследуемой группах (ряд 2)

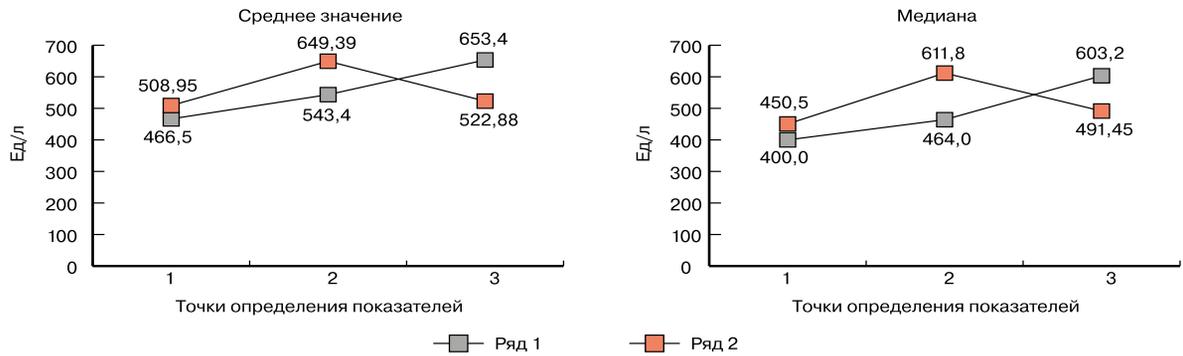


Рис. 3. Сравнительная динамика средних значений и медианы С-реактивного белка в контрольной (ряд 1) и исследуемой группах (ряд 2)

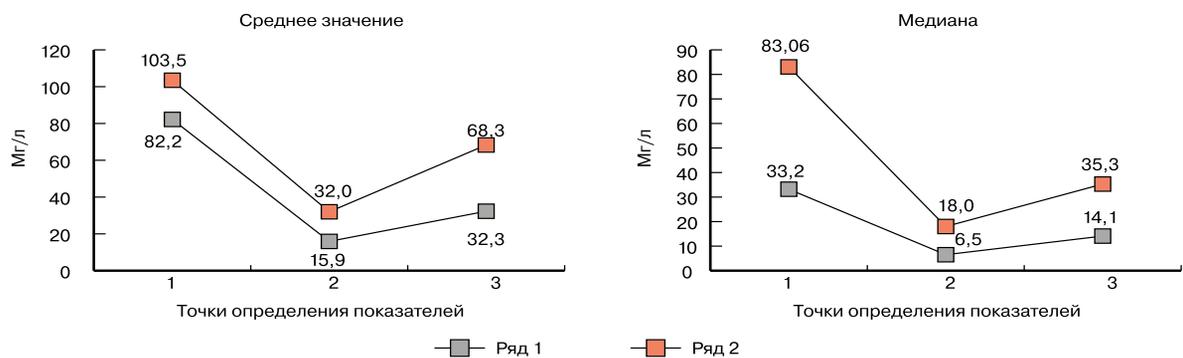


Рис. 4. Сравнительная динамика средних значений и медианы числа лейкоцитов в контрольной (ряд 1) и исследуемой группах (ряд 2)

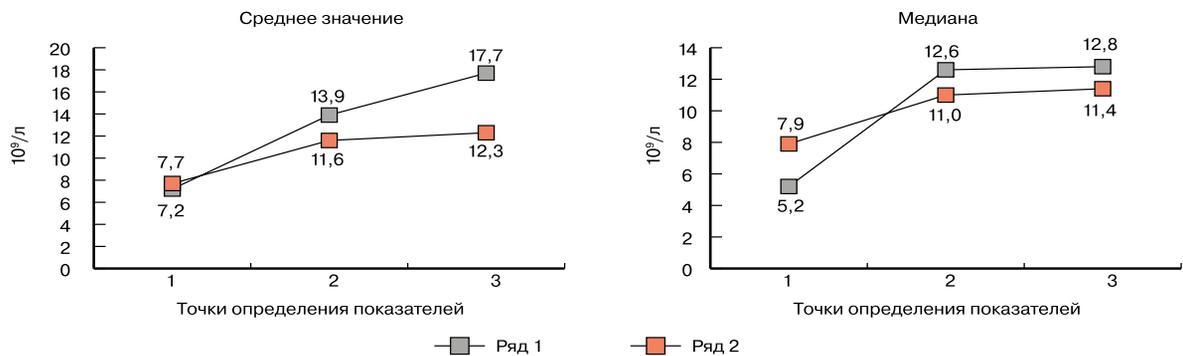
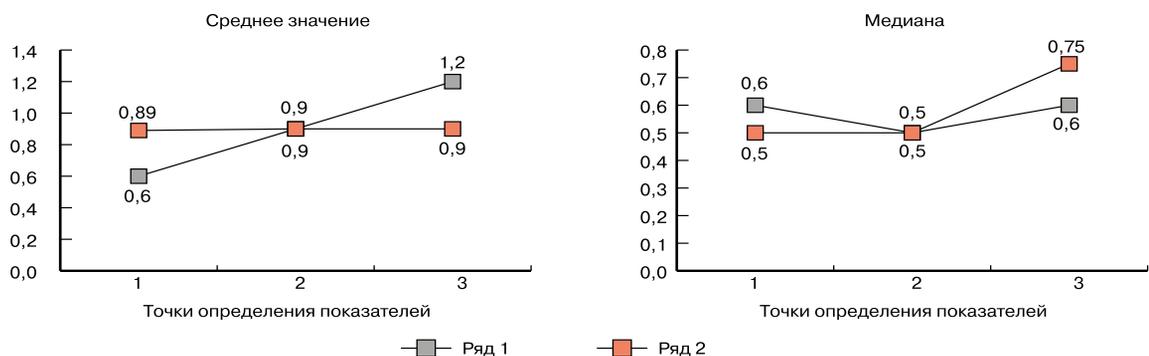


Рис. 5. Сравнительная динамика средних значений и медианы абсолютного числа лимфоцитов в контрольной (ряд 1) и исследуемой группах (ряд 2)



делает более репрезентативным значение медиан, динамика которых обнаруживает более выраженный рост у пациентов исследуемой группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты контрольной и исследуемой групп, включенные в наше исследование, принадлежали преимущественно к категории пожилых: средний возраст — 70,7 (+12,5) и 66,75 (+14,5) лет соответственно. Пожилой возраст является одним из основных факторов риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [28–31].

В метаанализе Katzenschlager S. et al. (2021), включившем 88 исследований и 69 762 пациента, было установлено, что среди сопутствующей патологии наиболее значимую ассоциацию с поступлением в ОРИТ и с летальным исходом имела цереброваскулярная патология: отношение шансов (ОШ) 5,88 (95% ДИ: 2,35–14,73) и 3,45 (95% ДИ: 2,42–4,91) соответственно [31]. Согласно нашим данным, приблизительно треть всех пациентов как в контрольной (35%), так и в исследуемой (33,5%) группе имела различные хронические нарушения мозгового кровотока. Наиболее распространенной сопутствующей патологией в нашем исследовании были заболевания сердечно-сосудистой системы (у 85% пациентов в контроле и 75% в исследуемой группе), среди которых лидировала гипертоническая болезнь (100% в контрольной группе и 95% в исследуемой).

Представляют интерес результаты метаметаанализа, включившего 45 метаанализов, демонстрирующие, что вероятность тяжелого течения COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выше более чем в 3 раза; при этом шансы на тяжелое течение COVID-19 более чем в 2,5 раза выше у гипертоников по сравнению с пациентами с нормальными значениями артериального давления [32].

Наши результаты обнаружили широкую распространенность хронических заболеваний эндокринной системы (45% в контрольной группе и 41,7% в исследуемой) с преобладанием сахарного диабета 2-го типа (85 и 95% соответственно). Ожирение присутствовало у 65% пациентов контрольной и у 83,3% пациентов исследуемой группы. По данным систематического обзора и метаанализа, охватившего 41 исследование (n=21 060), тяжелое течение COVID-19 связано с наличием ожирения (ОШ: 1,89; 95% ДИ: 1,44–2,46), артериальной гипертензии (ОШ: 2,42; 95% ДИ: 2,03–2,88), сахарного диабета (ОШ: 2,40; 95% ДИ: 1,98–2,91), ишемической болезни сердца (ОШ: 2,87; 95% ДИ: 2,22–3,71), хронической болезни почек (ОШ: 2,97; 95% ДИ: 1,63–5,41), цереброваскулярных заболеваний (ОШ: 2,47; 95% ДИ: 1,54–3,97), хронической обструктивной болезни легких (ОШ: 2,88;

95% ДИ: 1,89–4,38), злокачественных новообразований (ОШ: 2,60; 95% ДИ: 2,00–3,40) и хронических заболеваний печени (ОШ: 1,51; 95% ДИ: 1,06–2,17) [29].

Влияние ожирения на течение новой коронавирусной инфекции также было продемонстрировано в метаанализе 22 исследований из 7 стран Северной Америки, Европы и Азии: его наличие было связано с более высоким риском развития тяжелой симптоматики при COVID-19 (ОШ: 3,03; 95% ДИ: 1,45–6,28; p=0,003; 4 исследования, n=974), ОРДС (ОШ: 2,89; 95% ДИ: 1,14–7,34; p=0,025; 2 исследования, n=96), с большей потребностью в госпитализации (ОШ: 1,68; 95% ДИ: 1,14–1,59; p<0,001; 4 исследования, n=6611), большим риском поступления в ОРИТ (ОШ: 1,35; 95% ДИ: 1,15–1,65; p=0,001; 9 исследований, n=5298) и большей частотой проведения ИВЛ (ОШ: 1,76; 95% ДИ: 1,29–2,40; p<0,001; 7 исследований, n=1558) [33]. Таким образом, профиль пациентов, включенных в наше исследование, полностью соответствовал типичному профилю пациентов с тяжелым течением COVID-19 и высоким риском летального исхода.

Доля выживших пациентов в контроле составила 35 против 50% в исследуемой группе, что сопровождалось большей длительностью госпитализации в последнем случае. По данным обсервационного исследования, оценивавшего исходы у реанимационных пациентов с тяжелым течением COVID-19, продолжительность госпитализации в случае выживших значительно превышала таковую для умерших пациентов; было отмечено снижение смертности в случае продолжительности жизни более 24 ч (0,412; 95% ДИ 0,173–0,982; p=0,045) [34]. Результаты работы Rahim F. et al. (2020) продемонстрировали общий уровень смертности пациентов, равный 77%, при этом неинвазивная ИВЛ применялась у 61,8%. Смертность значительно возрастала у пациентов с ИВЛ (93,6 против 66,7%; p<0,001) и больных старше 60 лет (87,3 против 72,3%; p=0,019); у пациентов без сопутствующей патологии этот показатель составлял 75,2%, а при наличии одного сопутствующего заболевания увеличивался до 79,7% [34].

В контрольной группе за время нахождения в ОРИТ доля пациентов, потребовавших ИВЛ, оказалась равной 90 против 58,3% в исследуемой группе на фоне частоты развития ОРДС в 55 и 50% случаев соответственно. Гидроторакс развился у 35% пациентов контрольной группы и 16,7% исследуемой группы, ТЭЛА — у 75 и 50% соответственно, сепсис и полиорганная недостаточность — у 65 и 25% соответственно. Согласно опубликованным данным, частота ОРДС у пациентов с COVID-19 весьма вариабельна: так, в исследовании Wu S. et al. (2020) она равнялась 41,8% [35], тогда как, по данным обзора Tzotzos S.J. et al. (2020), встре-

чаемость этого осложнения среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, достигала 75%, причем потребность в ИВЛ составила 63% [36]. Продemonстрированная в нашем исследовании частота развития ТЭЛА как в контрольной, так и в исследуемой группе превосходит ранее опубликованные данные: в работе Leonard-Lorant I. et al. (2020) развитие этого осложнения было выявлено у 30% пациентов [37], а по данным Royiadji N. et al. (2020), – у 22% [38]. Согласно результатам объединенного анализа 9 исследований ($n=3066$), совокупная распространенность ТЭЛА составила 15,8% (95% ДИ: 6,0–28,8%, $I^2=98\%$), для пациентов <65 лет это значение возрастало до 20,5% (95% ДИ: 17,6–24,8%). В одноцентровых исследованиях распространенность ТЭЛА равнялась 12,9% (95% ДИ: 1,0–30,2%), в многоцентровых – 19,5% (95% ДИ: 14,9–25,2%; $p<0,05$) [39].

Отмеченная в нашем исследовании частота сепсиса составила 65% для контрольной группы и 25% для исследуемой, при этом септический шок наблюдался только у пациентов контрольной группы (25%). Распространенность инфекций кровотока у пациентов с тяжелым течением COVID-19, по результатам многоцентрового ретроспективного исследования, достигала 34% [40]. По данным Ketcham S.W. et al. (2021), септический шок как причина смерти выявлялся у 40,2% с COVID-19 [41]. В свою очередь, по данным Vardi

T. et al. (2021), у пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированным в ОРИТ, септический шок встречался с частотой 60% [42].

Полиорганная недостаточность у пациентов, согласно нашим результатам, имела место в 65% случаев в контрольной группе и в 50% – в исследуемой. В работе Ketcham S.W. et al. (2021) распространенность данного осложнения как причины летального исхода составила 67,1%.

Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали увеличение доли выживших пациентов в группе, получавшей Полиоксидоний, на фоне значительно меньшего числа эпизодов сепсиса, отсутствия развития септического шока и меньшей потребности в ИВЛ. Возможным объяснением этому может быть отмеченное в исследуемой группе изменение динамики маркеров и медиаторов воспаления. Так, анализ средних значений и медиан ЛДГ продемонстрировал уверенную тенденцию к их снижению после назначения препарата Полиоксидоний: при анализе данных в точках 2 и 3 (см. *рис. 2*) среднее значение ЛДГ уменьшилось на 19,5%. В контрольной группе, напротив, при анализе средних значений в точках 2 и 3 (см. *рис. 2*) был отмечен рост этого показателя на 20,2%. Напомним, что ЛДГ играет ключевую роль в качестве маркера тяжелого течения COVID-19, который также может быть использован в качестве предиктора летального исхода [43, 44]. Согласно

ПОЛИОКСИДОНИЙ

результатам метаанализа 21 исследования (n=10 399), возрастание концентрации ЛДГ было характерно для 44% (34–53%) пациентов с COVID-19; с повышенным уровнем этого маркера коррелировали диабет (ОШ: 1,01; 95% ДИ: 1,00–1,02; p=0,038), мужской пол (p=0,068) и артериальная гипертензия (p=0,969). Метаанализ показал, что повышенный уровень ЛДГ был связан с комбинированным плохим исходом (ОШ: 5,33; 95% ДИ: 3,90–7,31; p < 0,001; I2: 77,5%) и увеличивал смертность (ОШ: 4,22; 95% ДИ: 2,49–7,14, p < 0,001; I2=89%) [45]. В метаанализе Huang Y et al. (2021) было обнаружено, что именно повышенный уровень ЛДГ максимально увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 (ОШ: 8,33; 95% ДИ: 1,75–39,69) [46].

Следующим лабораторным параметром, продемонстрировавшим выраженную положительную динамику в исследуемой группе, было число лейкоцитов крови. После назначения препарата Полиоксидоний в исследуемой группе была обнаружена стабилизация средних значений и медиан этого показателя без дальнейшего роста. Средний прирост числа лейкоцитов за время госпитализации в исследуемой группе составил 98,6 против 227,2% в контроле. Опубликованные ранее работы подтверждают однозначное отрицательное прогностическое значение лейкоцитоза для исходов пациентов с COVID-19 [46–49]. Параллельно с лейкоцитозом литературные данные свидетельствуют о признании лимфопении как еще одного маркера тяжелого течения заболевания и отрицательных исходов [47, 48]. В нашем исследовании динамика медианных значений обнаружила тенденции к увеличению абсолютного числа лимфоцитов на момент окончания госпитализации, которые были более выражены в случае исследуемой группы. В группе азоксимера бромид отмечалось повышение уровня лимфоцитов у выживших пациентов. Систематический обзор и метаанализ Zhao Q. et al. (2020) показали, что лимфопения характерна для пациентов с тяжелой формой COVID-19 (медианная разница, MD: $-0,31 \times 10^9/\text{л}$; 95% ДИ: от $-0,42$ до $-0,19 \times 10^9/\text{л}$), ее присутствие было ассоциировано с почти трехкратным увеличением риска

тяжелого течения COVID-19 (модель случайных эффектов, ОШ: 2,99; 95% ДИ: 1,31–6,82) [50]. Связь лимфопении с летальным исходом, ОРДС и госпитализацией в ОРИТ была установлена в метаанализе Huang I. et al. (2020) [51]. В исследовании Toori K.U. et al (2021) была выявлена значительная связь между лимфопенией и тяжестью COVID-19, а также смертностью (<0,001); регрессионный анализ продемонстрировал, что лимфопения служит предиктором тяжести заболевания (<0,001) [52].

Среди типичных маркеров тяжелого течения COVID-19 и высокого риска летального исхода, согласно литературным данным, присутствуют СРБ и ферритин [46, 47, 53–55]. В нашем исследовании среднее значение ферритина продемонстрировало рост на момент окончания госпитализации как в исследуемой, так и в контрольной группах. Уровень СРБ на момент окончания госпитализации снизился в 2,35 раза по сравнению с исходным в обеих группах. Интересен при этом факт исходно более высокого среднего уровня СРБ в исследуемой группе (103,5 против 82,2 мг/л в контроле), что обычно коррелирует с большим риском летального исхода. При этом наши результаты продемонстрировали меньшую долю умерших пациентов при назначении препарата Полиоксидоний – 50 по сравнению с 65% в контрольной группе.

Возможными ограничениями данного исследования являются малый размер выборки пациентов и высокая вариабельность показателей лабораторных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата Полиоксидоний в комплексной терапии госпитализированных в ОРИТ пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненным развитием двустороннего полисегментарного вирусного поражения легких, способно улучшать прогноз, снижая частоту развития сепсиса, септического шока и потребность в ИВЛ. Требуется дальнейшие исследования для получения свидетельств направленного положительного влияния этого препарата на прогноз у критически больных пациентов с COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li J., Huang D.Q., Zou B., Yang H., Hui W.Z., Rui F., Yee N.T.S., Liu C., Nerurkar S.N., Kai J.C.Y., Teng M.L.P., Li X., Zeng H., Borghi J.A., Henry L., Cheung R., Nguyen M.H. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32790106; PMCID: PMC7436673
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
- Stokes E.K., Zambrano L.D., Anderson K.N. et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759–765. Published 2020 Jun 19. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2
- Hendrickson K.W., Peltan I.D., Brown S.M. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Before and After Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Clin.* 2021;37(4):703–716. doi:10.1016/j.ccc.2021.05.001
- Tzotzos S.J., Fischer B., Fischer H., Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit Care.* 2020;24(1):516. Published 2020 Aug 21. doi:10.1186/s13054-020-03240-7

6. Wang Y., Lu X., Li Y. et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1430-1434. doi:10.1164/rccm.202003-0736LE
7. Gujski M., Jankowski M., Rabaczko D. Goryński P., Juszczyk G. The Prevalence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19—A Study Based on Data from the Polish National Hospital Register. *Viruses* 2022, 14, 76. <https://doi.org/10.3390/v14010076>
8. Hasan S.S., Capstick T., Ahmed R., Kow C.S., Mazhar F., Merchant H.A., Zaidi S.T.R. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2020 Nov;14(11):1149-1163. doi: 10.1080/17476348.2020.1804365. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32734777; PMCID: PMC7544968
9. Mahat R.K., Panda S., Rathore V., Swain S., Yadav L., Sah S.P. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;11:100727. doi:10.1016/j.cegh.2021.100727
10. Parimoo A., Biswas A., Baitha U. et al. Dynamics of Inflammatory Markers in Predicting Mortality in COVID-19. *Cureus.* 2021;13(10):e19080. Published 2021 Oct 27. doi:10.7759/cureus.19080
11. Mohanty R.R., Das S., Padhy B.M., Meher B.R. Comparison of Clinical Outcome between Dexamethasone and Methyl Prednisolone in Treatment of Moderate to Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Assoc Physicians India.* 2022 Jan;70(1):11-12. PMID: 35062806.
12. Pinzón M.A., Ortiz S., Holguín H., Betancur J.F., Cardona Arango D., Laniado H., Arias Arias C., Muñoz B., Quiceno J., Jaramillo D., Ramirez Z. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS One.* 2021 May 25;16(5):e0252057. doi: 10.1371/journal.pone.0252057. PMID: 34033648; PMCID: PMC8148307.
13. Ko J.J., Wu C., Mehta N., Wald-Dickler N., Yang W., Qiao R. A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID-19. *J Intensive Care Med.* 2021 Jun;36(6):673-680. doi: 10.1177/0885066621994057. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33632000.
14. Wagner C., Griesel M., Mikolajewska A., Mueller A., Nothacker M., Kley K., Metzendorf M.I., Fischer A.L., Kopp M., Stegemann M., Skoetz N., Fichtner F. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Aug 16;8(8):CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963. PMID: 34396514; PMCID: PMC8406706
15. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021 Dec;70(10-12):1233-1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34586459; PMCID: PMC8479713
16. Salama C., Han J., Yau L. et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20-30. doi:10.1056/NEJMoa2030340
17. Chamlagain R., Shah S., Sharma Paudel B., Dhital R., Kandel B. Efficacy and Safety of Sarilumab in COVID-19: A Systematic Review. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2021;2021:8903435. Published 2021 Oct 22. doi:10.1155/2021/8903435
18. Hall M.W., Joshi I., Leal L., Ooi E.E. Immune Immunomodulation in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Strategic Considerations for Personalized Therapeutic Intervention. *Clin Infect Dis.* 2022;74(1):144-148. doi:10.1093/cid/ciaa904
19. Петров P.B., Хаитов P.M., Некрасов A.B., Атаулаханов P.И., Пинегин B.B., Пучкова A.C. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 1999;(3):3-6. (Petrov R.V., Khaïtov R.M., Nekrasov A.V., Ataullakhanov R.I., Pinegin B.V., Puchkova A.S. et al. Polyoxidonium, a New-Generation Immunomodulator: Experience From a Three Years Clinical Application. *Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya = Allergies, Asthma and Clinical Immunology.* 1999;(3):3-6. (In Russ.))
20. Toptygina A., Semikina E., Alioshkin V. Influence of an immunopotentiator Polyoxidonium on cytokine profile and antibody production in children vaccinated with Priorix. *Arch Physiol Biochem.* 2012;118(4):197-203. <https://doi.org/10.3109/13813455.2012.659669>
21. Grivtsova L.Y., Falaleeva N.A., Tupitsyn N.N. Azoximer Bromide: Mystery, Serendipity, and Promise. *Front Oncol.* 2021;11:699546. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.699546>
22. Efimov S.V., Matsiyevskaya N.V., Boytsova O.V., Akhieva L.Y., Kvasova E.I., Harrison F, Karpova YS, Tikhonov A, Khomyakova NF, Hardman T, Rossi JF. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study. *Drugs Context.* 2021 Mar 01;10[.]. *Drugs Context.* 2021;10:2020-11-1. Published 2021 Mar 25. doi:10.7573/dic.2020-11-1
23. Efimov S.V., Matsiyevskaya N.V., Boytsova O.V. et al. Open-label use of an aliphatic polyamine immunomodulator in patients hospitalized with COVID-19. *Drugs Context.* 2022;11:2022-1-1. Published 2022 Mar 3. doi:10.7573/dic.2022-1-1
24. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., Тюрина Е.Б. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский Совет.* 2015;(16):68-73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-68-73> (Mavzyutova G.A., Mukhamadieva L.R., Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.K., Tyurina E.B. Rational immunotherapy in the combination treatment of community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(16):68-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-68-73>)
25. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М. КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ. *Медицинский Совет.* 2017;(11):58-63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-58-63> (Mavzyutova G.A., Mukhamadieva L.R., Fazlyeva R.M. CLINICAL APPROACH TO IMMUNOCORRECTION IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(11):58-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-58-63>)
26. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Ершов А.В., Манасова З.Ш. Эффективность азоксимера бромиде в терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения. *Медицинский Совет.* 2021;(18):106-117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-106-117> (Zyryanov S.K., Butranova O.I., Ershov A.V., Manasova Z.S. Efficacy of azoximer bromide in the treatment of hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(18):106-117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-106-117>)
27. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/058/211/original/BMP-13.pdf>
28. Shi C., Wang L., Ye J. et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):663. Published 2021 Jul 8. doi:10.1186/s12879-021-06369-0
29. Li X., Zhong X., Wang Y., Zeng X., Luo T., Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0250602. Published 2021 May 3. doi:10.1371/journal.pone.0250602
30. Ou M., Zhu J., Ji P. et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e175. Published 2020 Aug 12. doi:10.1017/S095026882000179X
31. Katzenschlager S., Zimmer A.J., Gottschalk C. et al. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome?. *PLoS One.* 2021;16(7):e0255154. Published 2021 Jul 29. doi:10.1371/journal.pone.0255154
32. Naeini M.B., Sahebi M., Nikbakht F. et al. A meta-meta-analysis: Evaluation of meta-analyses published in the effectiveness of cardiovascular comorbidities on the severity of COVID-19. *Obes Med.* 2021;22:100323. doi:10.1016/j.obmed.2021.100323

33. Zhang X., Lewis A.M., Moley J.R., Brestoff J.R. A systematic review and meta-analysis of obesity and COVID-19 outcomes. *Sci Rep.* 2021;11(1):7193. Published 2021 Mar 30. doi:10.1038/s41598-021-86694-1
34. Rahim F., Amin S., Noor M. et al. Mortality of Patients With Severe COVID-19 in the Intensive Care Unit: An Observational Study From a Major COVID-19 Receiving Hospital. *Cureus.* 2020;12(10):e10906. Published 2020 Oct 12. doi:10.7759/cureus.10906
35. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):1031
36. Tzotzos S.J., Fischer B., Fischer H., Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit Care.* 2020;24(1):516. Published 2020 Aug 21. doi:10.1186/s13054-020-03240-7
37. Léonard-Lorant I., Delabranche X., Séverac F. et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology.* 2020;296(3):E189-E191. doi:10.1148/radiol.2020201561
38. Poyiadji N., Cormier P., Patel P.Y. et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology.* 2020;297(3):E335-E338. doi:10.1148/radiol.2020201955
39. Desai R., Gandhi Z., Singh S. et al. Prevalence of Pulmonary Embolism in COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(12):2722-2725. doi:10.1007/s42399-020-00605-5
40. Grasselli G., Scaravilli V., Mangioni D. et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* 2021;160(2):454-465. doi:10.1016/j.chest.2021.04.002
41. Ketcham S.W., Bolig T.C., Molling D.J., Sjoding M.W., Flanders S.A., Prescott H.C. Causes and Circumstances of Death among Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(6):1076-1079. doi:10.1513/AnnalsATS.202011-1381RL
42. Bardi T., Pintado V., Gomez-Rojo M. et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(3):495-502. doi:10.1007/s10096-020-04142-w
43. Hariyanto T.I., Japar K.V., Kwenandar F. et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;41:110-119. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.076
44. Henry B.M., Aggarwal G., Wong J. et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1722-1726. doi:10.1016/j.ajem.2020.05.073
45. Martha J.W., Wibowo A., Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Jan 15]. *Postgrad Med J.* 2021;postgradmedj-2020-139542. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139542
46. Huang Y., Zhang Y., Ma L. Meta-analysis of laboratory results in patients with severe coronavirus disease 2019. *Exp Ther Med.* 2021;21(5):449. doi:10.3892/etm.2021.9877
47. Kazemi E., Soldozi Nejat R., Ashkan F., Sheibani H. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021 Mar 16;20(1):17. doi: 10.1186/s12941-021-00420-3. PMID: 33726761; PMCID: PMC7962428.
48. Huang G., Kovalic A.J., Graber C.J. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1839-1841. doi:10.3201/eid2608.201160
49. Yamada T., Wakabayashi M., Yamaji T., Chopra N., Mikami T., Miyashita H., Miyashita S. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Oct;509:235-243. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.008. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32533986; PMCID: PMC7832771
50. Zhao Q., Meng M., Kumar R. et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:131-135. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.086
51. Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020;8:36. Published 2020 May 24. doi:10.1186/s40560-020-00453-4
52. Toori K.U., Qureshi M.A., Chaudhry A. Lymphopenia: A useful predictor of COVID-19 disease severity and mortality. *Pak J Med Sci.* 2021;37(7):1984-1988. doi:10.12669/pjms.37.7.4085
53. Ghahramani S., Tabrizi R., Lankarani K.B., Kashani S.M.A., Rezaei S., Zeidi N., Akbari M., Heydari S.T., Akbari H., Nowrouzi-Sohrabi P., Ahmadizar F. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020 Aug 3;25(1):30. doi: 10.1186/s40001-020-00432-3.
54. Ou M., Zhu J., Ji P. et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e175. Published 2020 Aug 12. doi:10.1017/S095026882000179X
55. Kaushal K., Kaur H., Sarma P. et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care.* 2022;67:172-181. doi:10.1016/j.jcrc.2021.09.023.

Поступила/Received: 29.01.2022

Принята в печать/Accepted: 23.06.2022

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Сергей Кенсаринович Зырянов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», зам. главного врача ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 127015, г. Москва, Писцовая ул., д. 10. E-mail: zyryanov_sk@rudn.university. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Ольга Игоревна Бутранова, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: butranova-oi@rudn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

ABOUT THE AUTHORS:

Sergei K. Zyryanov, Dr. med. habil., professor, head of the Department of general and clinical pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, deputy chief physician of the City Clinical Hospital No. 24 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 127015, Moscow, 10 Pistsovaya Str. E-mail: zyryanov_sk@rudn.university. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Olga I. Butranova, PhD in Medicine, associate professor of the Department of general and clinical pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 8 Miklukho-Maklaya Str. E-mail: butranova-oi@rudn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>