

Эффективность азоксимера бромид в терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения

С.К. Зырянов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>, zyryanov_sk@rudn.university

О.И. Бутранова¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>, butranova-oi@rudn.ru

А.В. Ершов^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>, salavatprof@mail.ru

З.Ш. Манасова³, <https://orcid.org/0000-0002-3003-4362>, zmanasova@yandex.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

³ Первый Московский государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 127994, Россия, Москва, Рахмановский пер, д. 3

⁴ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии; 107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 25, корп. 2

Резюме

Введение. Широкое распространение внебольничной пневмонии и высокий уровень осложнений в случае ее тяжелого течения делают актуальным поиск новых фармакотерапевтических инструментов, способных повысить эффективность стандартных схем ведения пациентов. Высокий уровень выраженности воспалительных реакций лежит в основе высокого риска септических осложнений пневмонии наравне с нарушениями в иммунном ответе.

Цель – оценить эффективность включения азоксимера бромид в комплексную схему терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения.

Материалы и методы. Открытое рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах для сравнения эффективности включения азоксимера бромид в комплексную терапию госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения было проведено на базе Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии. Исследуемая группа – 30 пациентов, группа сравнения – 37. Исходные характеристики были сопоставимы в обеих группах.

Результаты. Включение азоксимера бромид в комплексное лечение пациентов с внебольничной пневмонией способствовало достоверному снижению длительности госпитализации (Me (LQ; HQ): 9 (8; 10) дней для исследуемой группы и 13 (10; 14) дней для группы сравнения, $p = 0,000078$), длительности пребывания в ОРИТ (Me (LQ; HQ): 2 суток (1,5; 2,5) и 5 суток (5,0; 6,0) соответственно ($p = 0,00001$), длительности фебрильной лихорадки $5 (\pm 0,6)$ суток против $10 (\pm 1,2)$ суток ($p = 0,0000$), частоты развития острой дыхательной недостаточности (13,33% в 1-й группе против 37,84% во 2-й группе, $p = 0,024$) и септического шока (10% в 1-й группе против 32,43% во 2-й группе, $p = 0,0285$).

Выводы. Включение азоксимера бромид в стандартную схему терапии пациентов с внебольничной пневмонией позволило сократить длительность госпитализации, длительность пребывания в ОРИТ, длительность фебрильной лихорадки, частоту развития септического шока и дыхательной недостаточности. Возможные механизмы могут включать снижение выраженности воспалительных реакций и оптимизацию иммунного ответа организма пациента на инфекционный процесс.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, азоксимера бромид, длительность госпитализации, септические осложнения

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И., Ершов А.В., Манасова З.Ш. Эффективность азоксимера бромид 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>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of azoximer bromide in the treatment of hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>, zyryanov_sk@rudn.university

Olga I. Butranova¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>, butranova-oi@rudn.ru

Anton V. Ershov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>, salavatprof@mail.ru

Zaripat Sh. Manasova³, <https://orcid.org/0000-0002-3003-4362>, zmanasova@yandex.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia

² City Clinical Hospital No.24; 10, Piscovaya St., Moscow, 127015, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Rakhmanovskiy lane, Moscow, 119991, Russia

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation; 25, Bldg. 2, Petrovka St., Moscow, 107031, Russia

Abstract

Introduction. The high incidence of community-acquired pneumonia and the high complication rates in the cases of severe pneumonia actualize the search for new pharmacotherapy tools to improve the effectiveness of standard patient management regimens. A high level of severe inflammatory response underlies the high risk for developing septic complications of pneumonia, along with impaired immune responses.

The aim is to evaluate the efficacy of azoximer bromide introduction in the combination therapy regimen for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia.

Materials and methods. A prospective, open label, parallel group, randomized study comparing the efficacy of azoximer bromide introduction in the combination therapy of hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia was conducted at the premises of Federal Scientific and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation. 30 patients were included in the study group and 37 patients in the comparator group. The baseline characteristics were comparable in both groups.

Results. The azoximer bromide introduction in the combination therapy of patients with community-acquired pneumonia led to a statistically significant reduction in the duration of hospital stay (Me (LQ; HQ): 9 (8; 10) days for the study group and 13 (10; 14) days for the comparator group, ($p = 0.000078$), duration of ICU stay (Me (LQ; HQ) 2 days (1.5; 2.5) and 5 days (5.0; 6.0), respectively, ($p = 0.00001$), the duration of febrile fever 5 (± 0.6) days versus 10 (± 1.2) days ($p = 0.0000$), the incidence of acute respiratory failure (13.33% in group 1 versus 37.84% in group 2, $p = 0.024$) and septic shock (10% in group 1 versus 32.43% in group 2, $p = 0.0285$).

Conclusions. The azoximer bromide introduction in the standard therapy regimen for patients with community-acquired pneumonia allowed to reduce the duration of hospital stay, the duration of ICU stay, the length of febrile fever, the incidence of septic shock and respiratory failure. The possible mechanisms of action may include a reduction of the severe inflammatory reactions and an optimization of the patient's immune response to the infectious process.

Keywords: community-acquired pneumonia, azoximer bromide, duration of hospital stay, septic complications

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I., Ershov A.V., Manasova Z.Sh. 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>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних дыхательных путей относятся к наиболее распространенным заболеваниям, которые поражают любые возрастные категории и сопровождаются высоким уровнем госпитализаций. По данным обзора 61 исследования, проведенного в 2013 г., заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) у взрослых составляет в среднем от 1,07 до 1,2 на 1000 человеко-лет и от 1,54 до 1,7 на 1000 человек [1]. По результатам ретроспективного когортного исследования (анализ базы данных 3,21 млн человек старше 16 лет, Германия, 2021 г.), было обнаружено, что общая заболеваемость ВП для взрослых ≥ 18 лет составила 1054 случая на 100000 человеко-лет наблюдения (95% ДИ: 1043–1066) [2]. По данным национального наблюдательного исследования, осуществленного во Франции, было установлено, что ежегодная заболеваемость ВП составляет 4,7 на 1000 человек в возрасте старше 18 лет и 6,7 на 1000 человек в возрасте старше 65 лет [3]. Для стран Латинской Америки показатели заболеваемости ВП находятся в пределах от 1,76 до 7,03 на 1000 человеко-лет [4]. Потребность в госпитализации возрастает у пациентов с ВП старше 65 лет, что подтверждается результатами систематического обзора, включившего в финальный анализ 41 исследование. Для пациентов с ВП моложе 65 лет частота госпитализации варьировалась от 89 до 1920 на 100000 человеко-лет со средним значением 391 (стандартное отклонение, SD = 448) и медианным значением = 210 (межквартильный размах, IQR = 150, 363). Среди пациентов старше 65 лет частота варьировалась от 847 до 6220 на 100000 человеко-лет со средним значением = 2039 (SD = 958) и медианным значением = 1960 (IQR = 1409, 2331) [5]. Этиотропная терапия

является основой ведения пациентов с пневмониями. Выбор антибактериального препарата зависит от степени тяжести пневмонии и включает прежде всего бета-лактамы (амоксциллин/амоксциллин клавуланат, ампициллин/ампициллин сульбактам, цефотаксим, цефтаролин, цефтриаксон), фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), либо макролиды; модификация режимов происходит при определении высокорезистентных возбудителей, таких как *Pseudomonas aeruginosa* или MRSA (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) [6].

Несмотря на широкий спектр антибактериальных препаратов, предназначенных как для эмпирической терапии ВП, так и для терапии, основанной на результатах микробиологических исследований, 100% эффективности в ведении пациентов с пневмонией достичь не удастся. Оптимальный ответ на терапию (излечение) пациентов с пневмонией изучался в мета-анализе G.S. Tansarli et al., опубликованном в 2018 г. Для пациентов, получавших короткие курсы антибиотикотерапии, доля клинического излечения составила 89,4%, для пациентов, получавших длительные курсы (более 7 дней), – 90% (результаты объединенного анализа 18 клинических исследований, 4069 пациентов, OR = 0,99 (95% ДИ: 0,97–1,01) [7]. Воспаление легких характеризуются высоким уровнем летальности. В США, по данным на 30.09.2021, число смертей от пневмоний (без учета пациентов с COVID-19) достигает почти 12% от общего числа смертей¹. Согласно результатам анализа общего массива данных, полученных из стран Евросоюза (ЕС), средний показатель летальности для пациентов с пневмонией в ЕС составляет 19,8/100000 и 6,9/100000 для мужчин

¹ Number of deaths involving coronavirus disease 2019 (COVID-19), pneumonia, and influenza in the U.S. as of November 5, 2021. Statista. Health, Pharma & Medtech. <https://www.statista.com/statistics/1113051/number-reported-deaths-from-covid-pneumonia-and-flu-us>.

и женщин соответственно [8]. Сохранение лидирующих позиций инфекций дыхательных путей в целом и пневмонии в частности в структуре заболеваемости и смертности оставляет открытым вопрос поиска путей оптимизации ведения данной категории пациентов. Среди выявленных факторов риска тяжелой ВП установлены нарушения как местного, так и системного иммунитета (гиперцитокинемия и нарушение иммунной регуляции у пациентов с тяжелой ВП) [9]. В исследованиях определена роль недостаточности активации комплемента по пути фиколина 3 в развитии рецидивирующих тяжелых гнойных инфекций, преимущественно в легких, и связь между дефицитом антител (количественным или функциональным) и риском тяжелых бактериальных инфекций [10]. Оценка уровней иммуноглобулинов (Ig) у пациентов с ВП обнаружила их тотальное снижение в сравнении с уровнями здоровых добровольцев, а также прогностическое значение для предсказания тяжести течения и потребности в госпитализации. Наибольшее снижение было отмечено для общего IgG и IgG2 [11]. Выявленные нарушения иммунитета у пациентов с пневмониями могут служить основой для расширения спектра фармакотерапевтических инструментов, направленных на достижения оптимальных результатов лечения. Несмотря на отсутствие в клинических рекомендациях позиции о применении иммуномодуляторов у пациентов с ВП, данный вопрос является актуальной темой клинических исследований. D Trabattoni et al. в исследовании, проведенном в 2017 г., получили обнадеживающие результаты по включению в стандартные схемы антибиотикотерапии взрослых пациентов с ВП синтетического дипептида пидотимода: результаты продемонстрировали повышение эффективности антибиотикотерапии и снижение уровня провоспалительных цитокинов [12]. Апостериорный подгрупповой анализ включения в терапию пациентов с тяжелой формой ВП препарата поликлональных антител человека (тримодулина) обнаружил значительное снижение общей смертности, в сравнении с плацебо у пациентов с исходно высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), с низким уровнем IgM, либо с комбинацией этих параметров [13].

Цель исследования – оценить эффективность включения азоксимера бромид (Полиооксидоний®) в комплексную схему терапии госпитализированных пациентов с ВП среднетяжелого и тяжелого течения.

Азоксимера бромид (АЗБ) является одним из наиболее изученных и широко применяемых в практике российского здравоохранения иммуномодулятором [14]. Механизм действия АЗБ является комплексным и включает активацию как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета. АЗБ способствует дозозависимому повышению внутриклеточного киллинга фагоцитами крови [15], приводит к повышению содержания IgG [16]. Современные данные обнаружили способность АЗБ безопасно увеличивать пролиферацию Т-клеток *in vitro*, увеличивать экспансию как незрелых, так и зрелых дендритных клеток (ДК), стимулировать экспрессию нескольких костимулирующих молекул ДК, вызывая пролиферацию аллогенных Т-клеток. АЗБ не оказывал токсического действия на НК-клетки в дозах до 100 мкг, не влиял на активацию, созревание и цитотоксичность,

но способствовал усилению их дегрануляции [17]. Применение АЗБ демонстрирует выраженный иммуномодулирующий эффект и сопровождается высоким профилем безопасности, что подтверждается исследованиями с участием как взрослых, так и детей [16, 18, 19]. Данные характеристики АЗБ делают его привлекательным инструментом для повышения эффективности ведения пациентов с ВП.

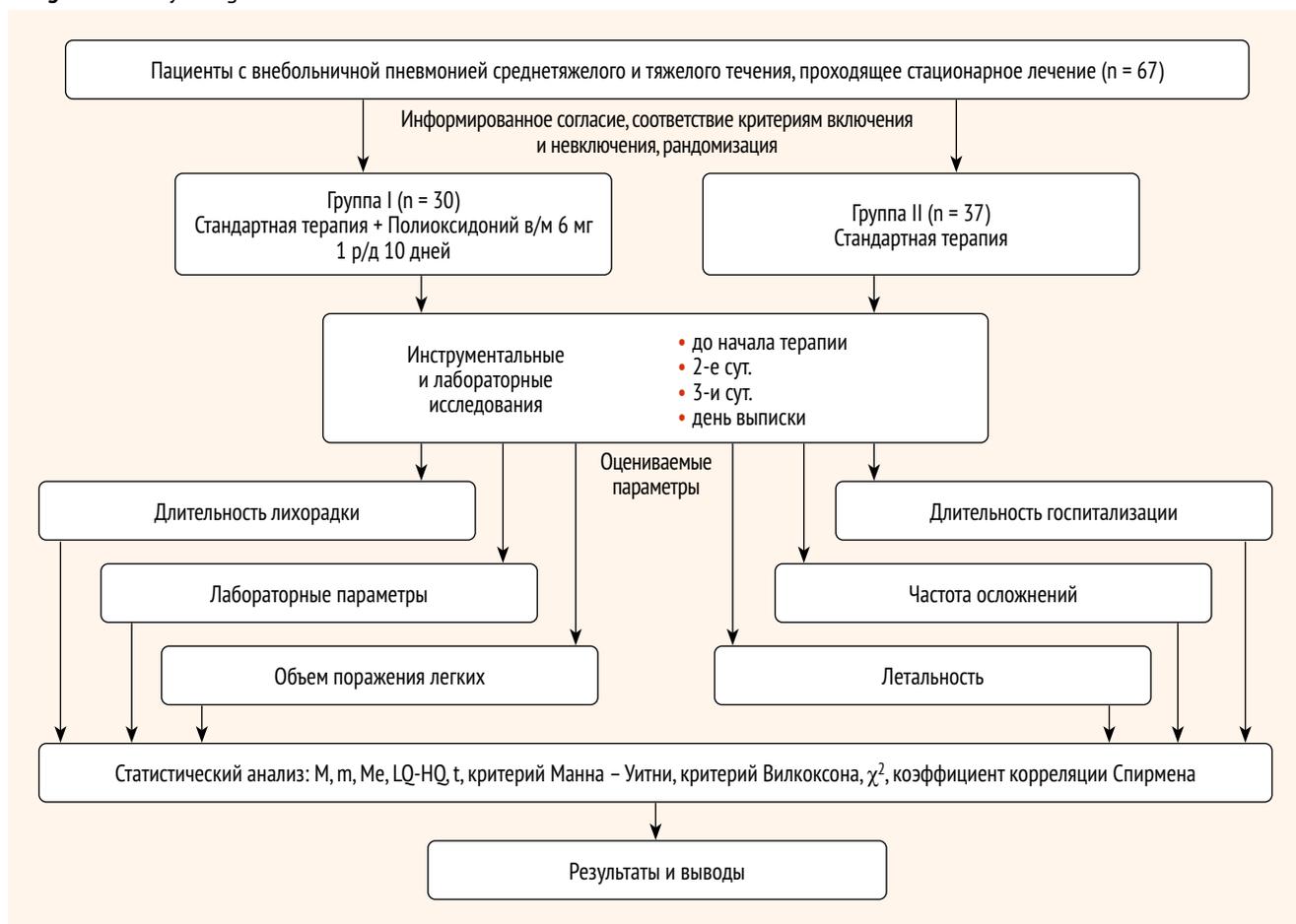
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и исследуемая популяция

На базе Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии было проведено открытое рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах для сравнения эффективности включения Полиоксидония в комплексную терапию госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения. Исследование проводилось 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. Каждый участник исследования подписал форму информированного согласия, содержащую информацию о целях и задачах настоящего исследования, о правах и обязанностях пациента и был ознакомлен с информационным листком пациента. Исследование носило наблюдательный характер и включало пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, госпитализированных в стационар в период с 30.09.2020 г. по 19.11.2020 г. Назначение Полиоксидония лечащим врачом происходило в рамках рутинной клинической практики согласно показанию «острые вирусные, бактериальные инфекции нижних дыхательных путей» и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Схема исследования представлена на *рис. 1*.

Пациенты (мужчины и небеременные женщины с установленным диагнозом «внебольничная пневмония среднетяжелого и тяжелого течения» на основании клинических рекомендаций РРО и МАКМАХ 2019 г., данных шкал CURB/CRB-65 и индекса тяжести пневмонии/шкалы PORT) соответствовали таким критериям включения, как возраст от 18 до 75 лет, отсутствие антибактериальной, противовирусной терапии и приема глюкокортикостероидов в течение 90 дней, предшествовавших госпитализации. Все пациенты проходили процедуру рандомизации (метод генерации случайных чисел, программа SPSS Statistics 14.0), по итогам которой было сформировано две группы: исследуемая (I группа: стандартная терапия + Полиоксидоний 6 мг 1 раз в день внутримышечно, 10 дней) и контрольная (II группа: стандартная терапия). Стандартная терапия определялась лечащим врачом согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с внебольничной пневмонией (проект РРО, МАКМАХ – 2018 г.) [20, 21] и стандартам (протоколам) оказания медицинской помощи пациентам с внебольничной пневмонией Министерства здравоохранения РФ. Пациенты с ВП средней степени тяжести без хронической сопутствующей патологии получали цефтри-

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования и основные этапы
 ● **Figure 1.** Study design and milestones



аксон, пациенты с хронической сопутствующей патологией – левофлоксацин, пациенты с тяжелой ВП (согласно данным шкал CURB/CRB-65, PORT) – комбинацию цефтриаксон + левофлоксацин. Муколитическая терапия включала бромгексин, при лихорадке назначался парацетамол (500 мг), при необходимости врачом принималось решение о проведении дезинтоксикационной терапии (внутривенное введение растворов кристаллоидов).

Пациенты не включались в исследование в следующих случаях: положительный тест ПЦР по выявлению SARS-CoV-2, наличие туберкулеза, онкопатологии, первичные иммунодефициты, системные заболевания соединительной ткани, острая и хроническая почечная недостаточность, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, беременность и лактация, осложнения пневмонии на момент поступления (плеврит, абсцесс легкого, эмпиема плевры, обструкция, эндокардит, перикардит, менингит, отек легких, сепсис), непереносимость исследуемого препарата, прием цитостатиков, иммуномодуляторов за исключением исследуемого препарата.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием программы SPSS Statistics 14.0. Определялись основные статистические характеристики изучаемых параметров (среднее, медиана (Me), квартили (LQ; HQ), дисперсия,

стандартное отклонение, стандартная ошибка), проводился тест на нормальность распределения (Shapiro-Wilk W-test). При уровне статистической значимости менее 0,05 распределение оценивали как отличающееся от нормального. Использовались непараметрических методы анализа (критерий Манна-Уитни). Для категориальных переменных были построены таблицы сопряженности и применен Хи-квадрат (χ^2). При частотах меньше 10 использовался χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При ожидаемых частотах меньше 5 дополнительно использовался двусторонний точный критерий Фишера. Данные критерии использовали для сравнения динамики выписки пациентов в группах. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики всех рандомизированных пациентов представлены в *табл. 1*. 47,8% пациентов относилось к женскому полу, 100 % принадлежали к европеоидной расе. Средний возраст пациентов составил $46,3 \pm 17,7$ лет, средняя масса тела – $69,5 \pm 8,9$ кг, средний рост – $179 \pm 8,5$ см, средний индекс массы тела – $21,6 \pm 3,2$ кг/м². Обе группы исследования были сопоставимы по демографическим и другим исходным характеристикам (*табл. 1*).

● **Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов
 ● **Table 1.** Baseline characteristics of patients

Показатель	Группа I (n = 30) Me (LQ; HQ) или n (%)	Группа II (n = 37) Me (LQ; HQ) или n (%)	p
Возраст, лет	45,1 (26,9; 57,7)	52,2 (27,9; 60,7)	0,34
Рост, см	182 (172,1; 187,8)	180,1 (170,9; 185,9)	0,81
Масса, кг	68,8 (60,0; 76,5)	71,0 (62,3; 79,2)	0,55
Индекс массы тела, кг/м ²	21,5 (19,9; 22,4)	21,6 (19,6; 24,4)	0,64
Пол: Мужчины Женщины	15 (50) 15 (50)	20 (54,1) 17 (45,9)	0,74 0,74
Значение шкалы PORT при поступлении	110,5 (98;121)	103 (96; 110)	0,06
Значение шкалы CURB-65 при поступлении	3 (3; 4)	3 (3; 4)	0,78
Значение шкалы CRB-65 при поступлении	2 (2; 3)	3 (2; 3)	0,52

Исследуемая группа и группа контроля были сопоставимы по профилю предшествующих и сопутствующих заболеваний, а также по характеру предшествующей и сопутствующей терапии. Лидирующим возбудителем ВП по данным бактериального посева мокроты являлся *S. pneumoniae* (40,0% в I группе и 37,8% во II группе).

Оценка клинической эффективности

В качестве первичных показателей эффективности определяли длительность госпитализации и фебрильной лихорадки. Средняя длительность госпитализации в I группе составила 9,65 дней, во II группе – 12,61 дней (Me (LQ; HQ): 9 (8; 10) и 13 (10; 14) дней соответственно (p = 0,000078). Анализ динамики выписки пациентов

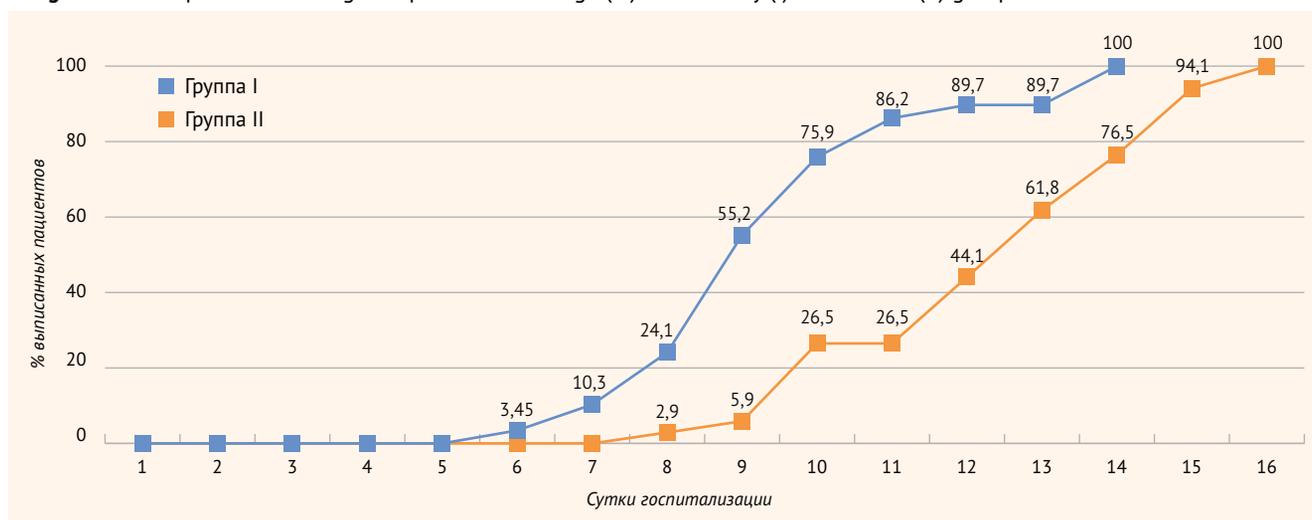
обнаружил достоверное лидерство I группы, начиная с 8 суток госпитализации (выписано 24,1% пациентов в I группе против 2,9% во II группе, p = 0,02). 100% пациентов в I группе было выписано на 14-е сутки, во II группе – на 16-е сутки. Сравнительная динамика выписки пациентов (%) в исследуемой и контрольной группах представлена на *рис. 2*.

Сравнительный анализ данных динамики температуры пациентов (измерения в 8:00, 14:00 и 20:00 ч) в I и II группах позволили выявить значительное снижение длительности умеренной лихорадки (Me (LQ; HQ): 6 (6; 6) суток в I группе против 11 (9; 12) суток во II группе, p = 0,0000001). Динамика медианных значений температуры тела пациентов в I и II группах представлена на *рис. 3*.

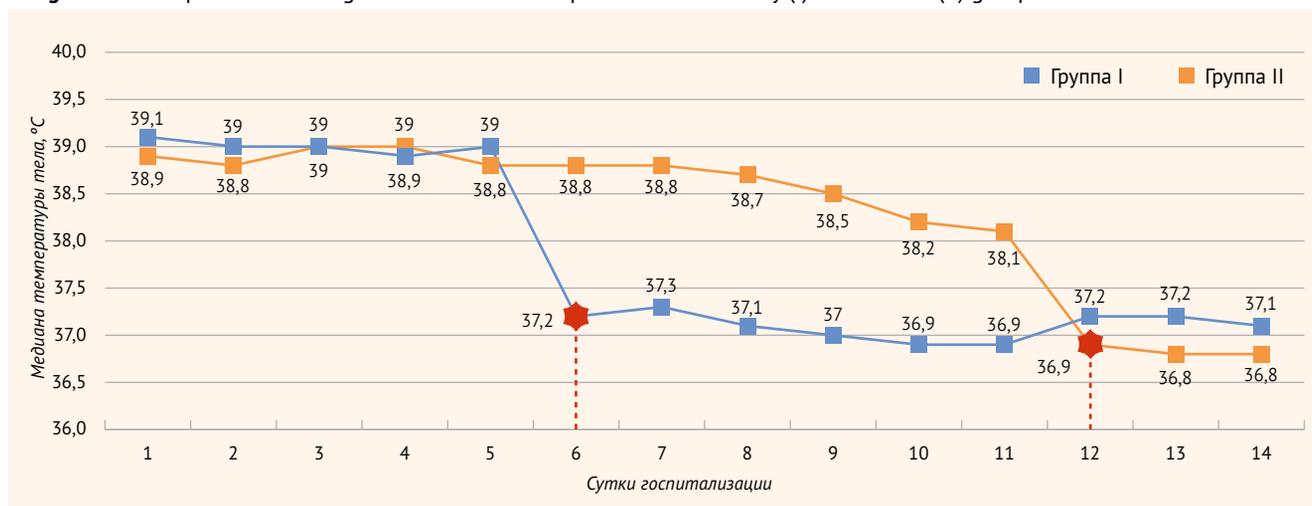
Следующий оцениваемый параметр эффективности – потребность в терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и ее длительность. В рамках исследования лечение в ОРИТ потребовалось 12 пациентам (4 из I группы и 8 из II группы). Длительность пребывания выживших пациентов I группы в ОРИТ была достоверно ниже (в 2,5 раза) в сравнении со II группой. Медианное значение для I группы составило 2 суток (1,5; 2,5), для II группы – 5 суток (5,0; 6,0), p = 0,00001, данные приведены в *табл. 2*.

Оценка параметров эмпирической антибиотикотерапии позволила выявить отсутствие значимых различий между I и II группами (*табл. 3*). Пациентам обеих групп исходно были назначены парентеральные антибиотики (фторхинолон левофлоксацин и, реже, цефалоспорины цефтриаксон). Частота использования монотерапии в группах была сопоставимой, соотношение назначений левофлоксацина и цефтриаксона составляло около 7:3. Три пациента в I группе и четыре пациента во II группе получали рифампицин в связи с выявлением *Legionella spp.* У двух пациентов в I группе и одного пациента во II группе в связи с определением *H. influenzae* была произведена замена антибиотика (отмена цефтриаксона и назначение левофлоксацина). Перевод пациентов на пероральный прием антибактериальных препаратов был отмечен

● **Рисунок 2.** Сравнительная динамика выписки пациентов (%) в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
 ● **Figure 2.** A comparison of changes in patients' discharge (%) in the study (I) and control (II) groups



- **Рисунок 3.** Сравнительная динамика медианы температуры в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
 ● **Figure 3.** A comparison of changes in the median temperature in the study (I) and control (II) groups



- **Таблица 2.** Сравнительные показатели пребывания в ОРИТ для пациентов исследуемой (I) и контрольной групп (II), Ме (LQ; HQ)
 ● **Table 2.** Comparative indicators of ICU stay for patients of the study (I) and control groups (II), Me (LQ; HQ)

Параметр	Группа	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 37)	Критерий	p
Число переведенных в ОРИТ, чел (% от общего количества пациентов в группе)		4 (13,3%)	8 (21,6%)	χ^2 с поправкой Йетса	0,56
Число умерших, чел (% от переведенных в ОРИТ)		1 (25,0%)	3 (37,5%)	χ^2 с поправкой Йетса	0,83
Медиана длительности лечения в условиях ОРИТ у выживших, дни		2,0 (1,5; 2,5)	5,0 (5,0; 6,0)	Манна-Уитни	0,00001
Доля периода лечения в ОРИТ у переведенных в ОРИТ от общей длительности госпитализации у выживших		14,0% (10%; 20%)	33,0% (30,0%; 40,0%)	Манна-Уитни	0,17

- **Таблица 3.** Параметры антибиотикотерапии в исследуемой (I) и контрольной группах (II), Ме (LQ; HQ)
 ● **Table 3.** Antibiotic therapy parameters in the study (I) and control groups (II), Me (LQ; HQ)

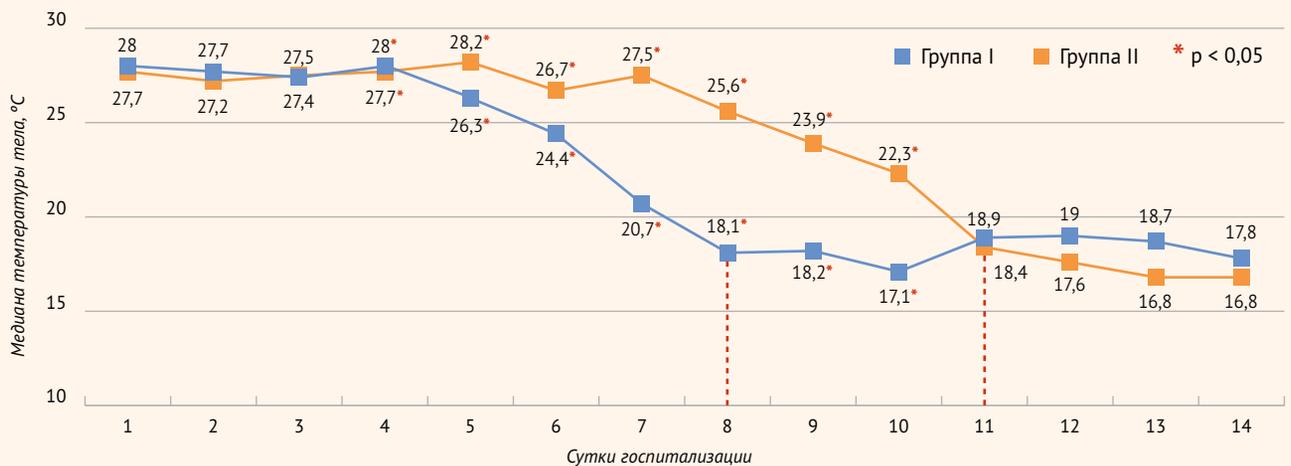
Параметр	Группа	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 37)	Критерий	p
Левифлоксацин		22 (73,3%)	26 (70,3%)	χ^2	0,78
Цефтриаксон		8 (26,7%)	11 (29,7%)	χ^2	0,78
Назначение двух антибиотиков одновременно, абс. (%)		3 (10,3%)	4 (11,8%)	Критерий Фишера	1,0
Доля замены антибиотика, абс. (%)		2 (6,9%)	1 (2,9%)	Фишера	0,58
Сутки перевода на пероральные антибиотики		7,0 (6,0; 8,0)	11,0 (9,0; 12,0)	Манна - Уитни	0,00001

в I группе в значительно более ранние сроки, в сравнении со II группой (Ме (LQ; HQ): 7,0 (6,0; 8,0) суток против 11,0 (9,0; 12,0) суток, $p = 0,00001$) и осуществлялся при достижении всех нижеуказанных критериев:

- снижение температуры тела $\leq 37,8$ °C при двух измерениях с интервалом 8 ч;
- отсутствие нарушений сознания;
- частота дыхания ≤ 24 /мин;
- частота сердечных сокращений ≤ 100 /мин;
- систолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.;
- $SpO_2 > 90\%$ или $PaO_2 > 60$ мм рт.ст. (артериальная кровь);
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ.

Оценка частоты дыхательных движений (ЧДД) в I и II группах продемонстрировала более ранние сроки нормализации данного параметра для пациентов исследуемой группы: 8-е сутки против 11-х суток в группе сравнения (рис. 4). Показатели ЧДД (медиана) были достоверно ниже в I группе с 5 по 10 сутки госпитализации ($p < 0,05$). Подтверждением улучшения дыхательной функции, начиная с 5 суток, у пациентов I группы является достоверно более высокий показатель сатурации крови кислородом (SpO_2 , %) в данный период (5-е сутки, Ме (LQ; HQ): 91,7 (90,5; 94,3) в I группе против 89,0 (87,0; 91,4) во II группе, $p = 0,001062$; 8-е сутки, Ме (LQ; HQ): 94,9 (93,7; 95,4) против

● **Рисунок 4.** Динамика ЧДД (медианное значение) в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
 ● **Figure 4.** Changes in RR (median) in the study (I) and control (II) groups



● **Таблица 4.** Сравнительные показатели частоты развития осложнений пневмонии и летального исхода в исследуемой (I) и контрольной (II) группах

● **Table 4.** Comparative indicators of the incidence of pneumonia complications and death in the study (I) and control (II) groups

Показатель	Летальный исход	Экссудативный плеврит	Острая дыхательная недостаточность	Септический шок	Перикардит	Эмпиема плевры
I группа						
%	3,33%	33,33%	13,33%	10,00%	10,00%	10,00%
Срок развития (сутки, Me (LQ; HQ))	3 (1 случай)	2,0 (2,0; 2,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,5; 3,5)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (4,0; 4,5)
II группа						
%	8,11%	51,35%	37,84%	32,43%	18,92%	10,81%
Срок развития (сутки, Me (LQ; HQ))	5,0 (3,5; 6,0)	2,0 (2,0; 2,0)	3,0 (3,0; 4,75)	3,0 (3,0; 4,25)	6,0 (4,5; 7,5)	2,5 (2,0; 3,0)
p*	0,62 (использован критерий Фишера)	0,14	0,024	0,0285	0,31	0,91
p**	1,0	0,63	0,31	0,47	0,09	0,034

*сравнение по частоте осложнений, критерий χ^2 ; ** сравнение по дням развития, критерий Манна – Уитни

93,2 (90,1; 94,5) соответственно, $p = 0,003126$). В прочие периоды наблюдения значимых отличий SpO_2 между группами не было выявлено.

Анализ частоты развития осложнений пневмонии обнаружил достоверно более низкий уровень в исследуемой группе для таких состояний, как острая дыхательная недостаточность (13,33% в I группе против 37,84% во II группе, $p = 0,024$) и септический шок (10% в I группе против 32,43% во II группе, $p = 0,0285$). В отношении таких осложнений, как экссудативный плеврит, перикардит и эмпиема плевры достоверных отличий обнаружено не было, несмотря на более низкие показатели в I группе (табл. 4). Частота летальных исходов в исследуемой группе составила 3,33% ($n = 1$) против 8,11% во II группе.

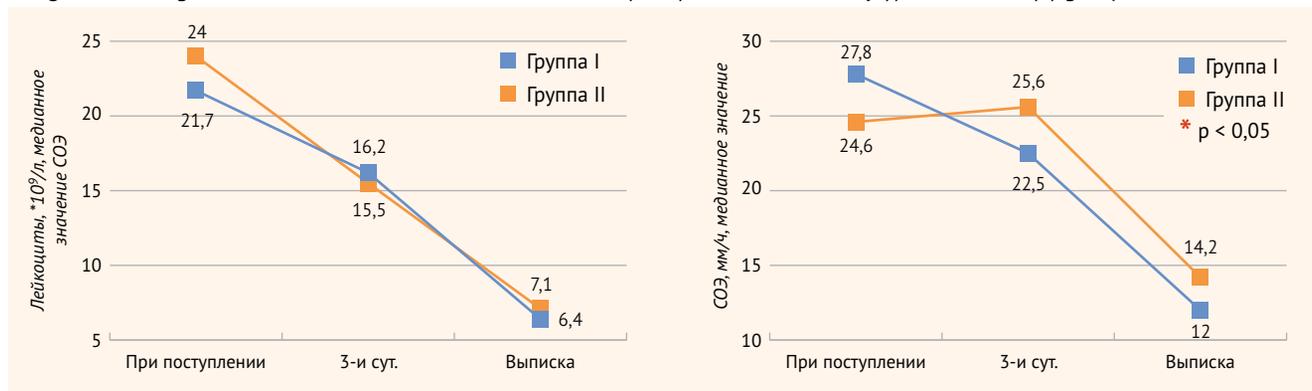
Нежелательных лекарственных реакций, связанных с приемом препаратов в рамках наблюдательного исследования, отмечено не было. Летальные исходы в обеих группах являлись следствием тяжести течения основного заболевания.

Оценка лабораторных параметров

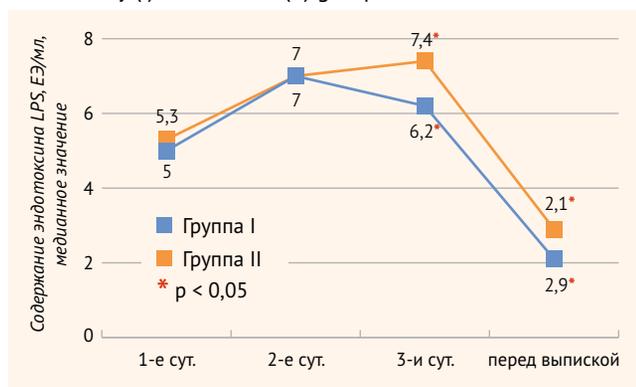
Вторичные показатели эффективности включали анализ лабораторных параметров, свидетельствующих о выраженности воспаления и демонстрирующих характеристики иммунного ответа пациентов.

Данные лабораторной диагностики (ОАК, ОАМ, БАК) свидетельствовали об отсутствии значимых отличий большинства параметров между исследуемой (I) и контрольной группами (II) как исходно, так и в динамике. Достоверно более низкое значение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в I группе было отмечено на 3-и сутки (Me, (LQ; HQ): 22,5 (20,8; 25,4) мм/ч против 25,6 (22,3; 28,7) мм/ч для II группы, $p = 0,041211$). Оценка динамики скорости оседания эритроцитов (СОЭ) перед выпиской выявила более значимое снижение показателя по отношению к исходному для I группы в сравнении со II группой (56,8% против 42,3%). На момент выписки пациентов величина СОЭ была достоверно ниже в I группе в сравнении со II группой (Me, (LQ; HQ): 12 (10; 13,5) мм/ч против 14,2 (12,4; 15,8) мм/ч,

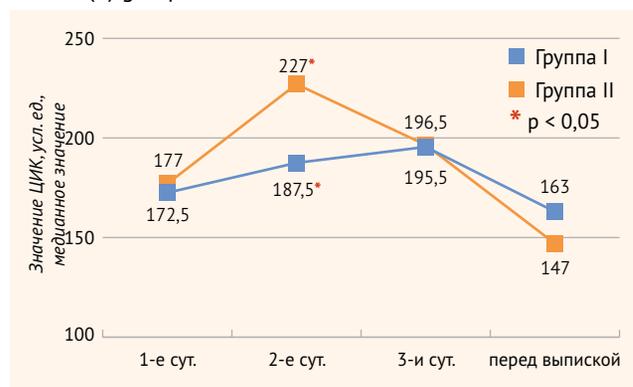
- **Рисунок 5.** Динамика медианных значений СОЭ и числа лейкоцитов крови в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
- **Figure 5.** Changes in the median ESR and white blood cell (WBC) count in the study (I) and control (II) groups



- **Рисунок 6.** Динамика медианного значения содержания эндотоксина в крови исследуемой (I) и контрольной (II) групп
- **Figure 6.** Changes in the median blood endotoxin levels in the study (I) and control (II) groups



- **Рисунок 7.** Динамика медианного значения ЦИК в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
- **Figure 7.** Changes in the median CIC in the study (I) and control (II) group



$p = 0,000327$) (рис. 5). Снижение содержания лейкоцитов на момент выписки в сравнении с исходным уровнем обнаружило практически идентичную динамику в обеих группах (снижение на 70,5% в I группе против 70,4% во II группе).

Исходное значение С-реактивного белка (СРБ) в крови не имело значимых различий в группах. На момент выписки более выраженное снижение СРБ было отмечено во II группе (8,6 (4,1; 12,0) против 14,4 (13,0; 16,1) в I группе, $p = 0,000000$). Это может быть связано со значительно более ранним периодом измерения данного показателя у пациентов I группы (Me (LQ; HQ): 9-е сутки (8,28; 10) против 13 (10; 14) во II группе, $p = 0,000078$).

Анализ показателей общего анализа мочи и биохимического анализа крови не выявили отличий между группами как исходно, так и в динамике.

Исходные показатели содержания эндотоксина (липолисахарид, LPS) в I и II группах были близкими (Me (LQ; HQ): 5,0 (4,5; 5,5) ЕЭ/мл против 5,3 (4,9; 5,8) ЕЭ/мл). Анализ динамики показателя обнаружил, что в I группе наиболее высокие значения наблюдались на 2-е сутки госпитализации, после чего отмечалось стойкое снижение. Во II группе рост отмечался в течение первых 3 суток госпитализации (рис. 6). На момент выписки пациентов достоверно более низкие показатели были продемонстрированы для I группы (Me (LQ; HQ): 2,1 (1,7; 2,6) ЕЭ/мл против 2,9 (2,3; 3,3) ЕЭ/мл, $p = 0,000050$).

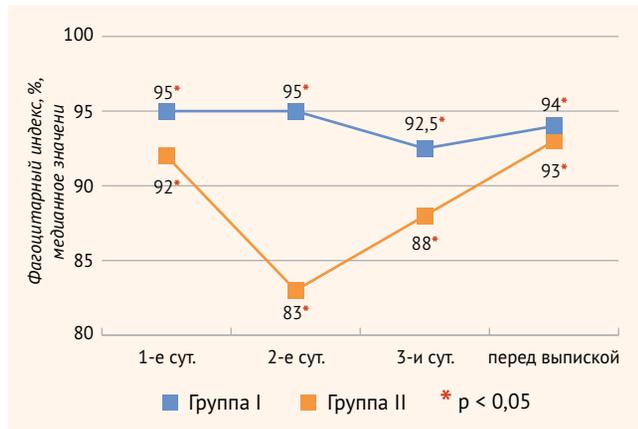
Анализ динамики концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови обследованных обнаружил в I группе достоверное снижение показателя на вторые сутки госпитализации (Me (LQ; HQ): 187,5 (172; 203) усл. ед. против 227 (197; 260) усл. ед., $p = 0,000050$). В остальные периоды наблюдения достоверных отличий обнаружено не было (рис. 7).

Оценка динамики уровня фагоцитоза в исследуемой группе и группе сравнения выявила достоверные отличия. Значения фагоцитарного индекса в I группе, как исходное, так и все последующие, достоверно превышали аналогичные показатели во II группе (рис. 8). В исследуемой группе наиболее значимое снижение ФИ было отмечено на 3-и сутки и составило 2,6% от исходной величины. В группе сравнения максимальное снижение отмечалось на 2-е сутки и составляло 9,8% от исходного. Таким образом, динамика ФИ позволила выявить стойкое сохранение показателей на высоком уровне в течение всего периода госпитализации в I группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Включение в стандартную схему терапии пациентов с ВП полиоксидония позволило достоверно снизить длительность госпитализации (разница медианных значений составила 4 суток). Медиана длительности госпитализации для группы стандартной терапии составила в нашем исследовании 13 суток. Это значительно меньше, чем

● **Рисунок 8.** Динамика медианного значения ФИ в исследуемой (I) и контрольной (II) группах
 ● **Figure 8.** Changes in the median PI in the study (I) and control (II) groups



продемонстрировано в работе A.P. Walden et al., где медиана составила 22 дня (IQR: 13; 40) [22], но больше, чем в большинстве исследований, включавших пациентов с ВП и обнаруживших величины около 10 суток [22, 23]. Снижение медианы длительности госпитализации в исследуемой группе на 4 суток предполагает значительное снижение стоимости болезни, что позволяет прогнозировать выраженный фармакоэкономический эффект. По данным С.М. Kozma et al., снижение длительности госпитализации пациента с ВП всего на одни сутки позволяет экономить от 2273 до 2319 долларов США [24].

Принципиально значимым параметром, отличавшим исследуемую группу, являлась достоверно меньшая длительность пребывания пациентов в ОРИТ (Me (LQ; HQ): 2,0 (1,5; 2,5) суток для I группы и 5,0 (5,0; 6,0) суток для II группы, $p = 0,00001$). Полученное значение медианы для группы сравнения (5 суток) совпадает с опубликованными данными E. Tellioğlu et al. (медиана длительности пребывания в отделении интенсивной терапии для пациентов с ВП – 5 суток в сезон гриппа ($n = 172$) и 6 суток вне сезона ($n = 197$) [25] и H. Ostermann et al. (многоцентровое исследование REACH, медиана составила 6 суток для пациентов с ВП) [26]. Значительно большая длительность нахождения в отделении интенсивной терапии была продемонстрирована в работе A.P. Walden et al. (многоцентровое исследование (17 стран, $n = 1166$), медиана длительности пребывания в ИТ составила 11 дней для пациентов с ВП (IQR: 6; 23) [27]. В сравнении с опубликованными данными, значительное сокращение пребывания в ОРИТ пациентов, получавших полиоксидоний в дополнение к стандартной схеме (Me = 2 суток), может служить основой положительного прогноза в отношении летальности на разных сроках [28]. Клиническая эффективность включения полиоксидония также подтверждается данными о достоверно более низкой частоте развития осложнений пневмонии в исследуемой группе. Согласно опубликованным данным, низкая частота развития осложнений ВП сопровождается более низким уровнем 30-дневной летальности (24% для пациентов с осложнениями против 11% для пациентов без осложнений), что было продемонстрировано в работе G. Mbata et al. [29].

В нашем исследовании госпитальная летальность в исследуемой группе составила 3,33% (1 пациент умер на 3-и сутки госпитализации), в группе сравнения – 8,11% (медиана срока развития – 5-е сутки). По данным исследования M. Kolditz et al., опубликованном в 2017 г., в течение 72 ч с момента госпитализации умирает до 2,4% пациентов с ВП [30]. В целом для госпитализированных пациентов показатель летальности варьирует в зависимости от исследования: от 2% для госпитализированных пациентов с ВП в США [31] до 17,2% по данным масштабного когортного исследования, проведенном в Германии в 2016 г. [32]. Полученные нами результаты, несмотря на отсутствие достоверных отличий между группами, могут свидетельствовать о лучшей компенсации состояния пациентов в исследуемой группе, что сопровождалось более чем в два раза меньшим уровнем летальности.

Выраженное снижение длительности госпитализации и длительности пребывания в ОРИТ сопровождалось изменением данных лабораторных показателей пациентов, получавших полиоксидоний. Среди вторичных показателей эффективности заслуживает внимания достоверно более низкий уровень СОЭ в I группе на 3-и сутки госпитализации (разница медианных значений между группами – 13,8%) и на момент выписки из стационара (разница медианных значений между группами – 18,3%), отмечавшийся, несмотря на меньшую длительность госпитализации и большую исходную величину показателя, для данной популяции пациентов. Снижение интенсивности воспалительных реакций в исследуемой группе подтверждается динамикой содержания эндотоксина LPS. LPS выступает в качестве индуктора выброса провоспалительных цитокинов и опосредует развитие септического шока на фоне дисрегуляции иммунного ответа [33, 34]. Снижение концентрации эндотоксина значимо коррелирует с выживаемостью пациентов на фоне тяжелых бактериальных инфекций, в ряде исследований изучались возможности фармакологической коррекции уровней LPS [35]. В нашей работе в обеих группах показатели содержания LPS исходно были близкими, на 2-е сутки – идентичными. При этом на 3-и сутки в исследуемой группе содержание LPS было достоверно ниже, чем в группе сравнения (разница медианных значений между группами – 19,4%). Эффективное снижение уровня LPS в первые дни госпитализации снижает риск развития тяжелых осложнений пневмонии и повышает выживаемость пациентов [36], что также нашло подтверждение в полученных нами результатах в отношении достоверно меньшей частоты развития септического шока и острой дыхательной недостаточности в исследуемой группе.

Выполненная в рамках нашего исследования оценка фагоцитарного индекса позволила выявить процент нейтрофилов, участвующих в реакциях фагоцитоза. Полученные динамические данные продемонстрировали достаточно высокий уровень активности нейтрофилов в обеих группах, тем не менее достоверно более высокие показатели принадлежали исследуемой группе, что может указывать на положительный иммуномодулирующий эффект Полиоксидония.

Выявленное в нашем исследовании достоверное снижение длительности и тяжести течения пневмонии на фоне включения в терапию азоксимера бромида согласуется с данными, полученными ранее в работе G.A. Mavzyutova et al., проведенной в 2015 г., где было обнаружено наличие у препарата дезинтоксикационного действия, способное выражено уменьшать длительность интоксикационного периода при тяжелой пневмонии, а также способность достоверно снижать уровень провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины IL-8, IL-6 и фактор некроза опухоли альфа, TNF-α [37]. Снижение уровня провоспалительных цитокинов в крови (IL-6, TNF-α) при применении Полиоксидония у пациентов с ВП также было продемонстрировано ранее в работе Л.Р. Мухамадиевой и др. [38].

ВЫВОДЫ

Включение Полиоксидония в стандартную схему терапии пациентов с внебольничной пневмонией позволило сократить длительность госпитализации, длительность пребывания в ОРИТ, длительность фебрильной лихорадки, частоту развития септического шока и дыхательной недостаточности. Возможные механизмы могут включать снижение выраженности воспалительных реакций и оптимизацию иммунного ответа организма пациента на инфекционный процесс.



Поступила / Received 20.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2021
Принята в печать / Accepted 12.11.2021

Список литературы

- Torres A., Peetermans W.E., Viegi G., Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057–1065. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204282>.
- Theilacker C., Sprenger R., Leverkus F., Walker J., Häckl D., von Eiff C., Schiffner-Rohe J. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0253118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253118>.
- Partouche H., Lepoutre A., Vaure C.B.D., Poisson T., Toubiana L., Gilberg S. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. *Med Mal Infect*. 2018;48(6):389–395. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.012>.
- Lopardo G.D., Fridman D., Raimondo E., Albornoz H., Lopardo A., Bagnulo H. et al. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America. *BMJ Open*. 2018;8(4):e019439. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2964315/>.
- McLaughlin J.M., Khan F.L., Thoburn E.A., Isturiz R.E., Swerdlow D.L. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine*. 2020;38(4):741–751. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.101>.
- Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
- Tansarli G.S., Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9):e00635–e00718. <https://doi.org/10.1128/AAC.00635-18>.
- Marshall D.C., Goodson R.J., Xu Y., Komorowski M., Shalhoub J., Maruthappu M., Salciccioli J.D. Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014. *Respir Res*. 2018;19(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0781-4>.
- Rendon A., Rendon-Ramirez E.J., Rosas-Taraco A.G. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(3):10. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0516-y>.
- International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1161–1178. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.013>.
- de la Torre M.C., Bolibar I., Vendrell M., de Gracia J., Vendrell E., Rodrigo M.J. et al. Serum immunoglobulins in the infected and convalescent phases in community-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2013;107(12):2038–2045. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.005>.
- Trabattoni D., Clerici M., Centanni S., Mantero M., Garziano M., Blasi F. Immunomodulatory effects of pidotimid in adults with community-acquired pneumonia undergoing standard antibiotic therapy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;44:24–29. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.03.005>.
- Welte T., Dellinger R.P., Ebel H., Ferrer M., Opal S.M., Singer M. et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med*. 2018;44(4):438–448. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5143-7>.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Атаулаханов Р.И., Пинегин Б.В., Пучкова А.С. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 1999;(3):3–6.
- Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V., Khaibov R.M. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells. *Int Immunopharmacol*. 2004;4(13):1615–1623. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.07.015>.
- Toptygina A., Semikina E., Alishkin 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>.
- Alexia C., Cren M., Louis-Plence P., Vo D.N., El Ahmadi Y., Dufourcq-Lopez E. et al. Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer. *Front Immunol*. 2019;10:2693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02693>.
- Gritsova 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>.
- Efimov S.V., Matsiyevskaya N.V., Boytsova O.V., Akhieva L.Y., Kvasova E.I., Harrison F. et al. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study. *Drugs Context*. 2021;10:2020-11-1. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-11-1>.
- Синопальников А.И. Американские (aTS/idSa, 2019) и российские (РРо/МакМах, 2019) рекомендации по ведению внебольничной пневмонии у взрослых. Два взгляда на актуальную проблему. *Consilium Medicum*. 2020;22(3):22–27. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200084>.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А. *Внебольничная пневмония: клинические рекомендации*. 2018. М.; 2018. 98 с. Режим доступа: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.
- Cabre M., Bolivar I., Pera G., Pallares R., Pneumonia Study Collaborative Group. Factors influencing length of hospital stay in community-acquired pneumonia: a study in 27 community hospitals. *Epidemiol Infect*. 2004;132(5):821–829. <https://doi.org/10.1017/s0950268804002651>.
- Suter-Widmer I., Christ-Crain M., Zimmerli W., Albrich W., Mueller B., Schuetz Ph. Predictors for length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: results from a Swiss multicenter study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-21>.
- Kozma C.M., Dickson M., Raut M.K., Mody S., Fisher A.C., Schein J.R., Mackowiak J.I. Economic benefit of a 1-day reduction in hospital stay for community-acquired pneumonia (CAP). *J Med Econ*. 2010;13(4):719–727. <https://doi.org/10.3111/13696998.2010.536350>.
- Tellioglu E., Balci G., Mertoğlu A. Duration of Stay of Patients with Community-Acquired Pneumonia in Influenza Season. *Turk Thorac J*. 2018;19(4):182–186. <https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.17108>.
- Ostermann H., Garau J., Medina J., Pascual E., McBride K., Blasi F., REACH study group. Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe: analysis of the REACH study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:36. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-36>.
- Walden A.P., Clarke G.M., McKechnie S., Hutton P., Gordon A.C., Rello J. et al. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care*. 2014;18(2):R58. <https://doi.org/10.1186/cc13812>.
- Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S., Clermont G., Dremsizov T.T., Coley C. et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):717–725. <https://doi.org/10.1164/rccm.2102084>.
- Mbata G., Chukwuka C., Onyedum C., Onwubere B., Aguwa E. The role of complications of community acquired pneumonia on the outcome of the illness: a prospective observational study in a tertiary institution in eastern Nigeria. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(3):365–369. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24116315/>.

30. Kolditz M., Ewig S. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(49):838–848. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0838>.
31. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., Fakhran S., Balk R., Bramley A.M. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
32. Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. *Respir Med.* 2016;121:32–38. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.015>.
33. Maskin B., Fontán P.A., Spinedi E.G., Gammella D., Badolati A. Evaluation of endotoxin release and cytokine production induced by antibiotics in patients with Gram-negative nosocomial pneumonia. *Crit Care Med.* 2002;30(2):349–354. <https://doi.org/10.1097/00003246-200202000-00014>.
34. Hurley J.C. Towards clinical applications of anti-endotoxin antibodies; a re-appraisal of the disconnect. *Toxins (Basel).* 2013;5(12):2589–2620. <https://doi.org/10.3390/toxins5122589>.
35. Bosshart H., Heinzelmann M. Targeting bacterial endotoxin: two sides of a coin. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1096:1–17. <https://doi.org/10.1196/annals.1397064>.
36. Kritselis I., Tzanetakou V., Adamis G., Anthopoulos G., Antoniadou E., Bristianou M. et al. The level of endotoxemia in sepsis varies in relation to the underlying infection: Impact on final outcome. *Immunol Lett.* 2013;152(2):167–172. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.05.013>.
37. 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>.
38. Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Бикметова Н.Р. Клинико-иммунологическая эффективность имунофана и полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинская иммунология.* 2009;11(1):57–62. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-1-57-62>.

References

1. Torres A., Peetermans W.E., Viegi G., Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013;68(11):1057–1065. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204282>.
2. Theilacker C., Sprenger R., Leverkus F., Walker J., Häckl D., von Eiff C., Schiffler-Rohe J. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS ONE.* 2021;16(6):e0253118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253118>.
3. Partouche H., Lepoutre A., Vaure C.B.D., Poisson T., Toubiana L., Gilberg S. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. *Med Mal Infect.* 2018;48(6):389–395. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.012>.
4. Lopardo G.D., Fridman D., Raimondo E., Albornoz H., Lopardo A., Bagnulo H. et al. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America. *BMI Open.* 2018;8(4):e019439. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29643153/>.
5. McLaughlin J.M., Khan F.L., Thoburn E.A., Isturiz R.E., Swerdlow D.L. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine.* 2020;38(4):741–751. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.101>.
6. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
7. Tansarli G.S., Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(9):e00635–e00718. <https://doi.org/10.1128/AAC.00635-18>.
8. Marshall D.C., Goodson R.J., Xu Y., Komorowski M., Shalhoub J., Maruthappu M., Salciccioli J.D. Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014. *Respir Res.* 2018;19(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0781-4>.
9. Rendon A., Rendon-Ramirez E.J., Rosas-Taraco A.G. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(3):10. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0516-y>.
10. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1161–1178. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.013>.
11. de la Torre M.C., Bolibar I., Vendrell M., de Gracia J., Vendrell E., Rodrigo M.J. et al. Serum immunoglobulins in the infected and convalescent phases in community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2013;107(12):2038–2045. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.005>.
12. Trabattoni D., Clerici M., Centanni S., Mantero M., Garziano M., Blasi F. Immunomodulatory effects of pidotimid in adults with community-acquired pneumonia undergoing standard antibiotic therapy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;44:24–29. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.03.005>.
13. Welte T., Dellinger R.P., Ebel H., Ferrer M., Opal S.M., Singer M. et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med.* 2018;44(4):438–448. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5143-7>.
14. Petrov R.V., Khaitov 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):3–6. (In Russ.)
15. Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V., Khaitov R.M. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(13):1615–1623. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.07.015>.
16. 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>.
17. Alexia C., Cren M., Louis-Plence P., Vo D.N., El Ahmadi Y., Dufourcq-Lopez E. et al. Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer. *Front Immunol.* 2019;10:2693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02693>.
18. 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>.
19. Efimov S.V., Matsiyevskaya N.V., Boytsova O.V., Akhieva L.Y., Kvasova E.I., Harrison F. et al. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study. *Drugs Context.* 2021;10:2020-11-1. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-11-1>.
20. Sinopalnikov A.I. United States (ATS/IDSA, 2019) and Russian (RRS/IACMAC, 2019) guidelines on community-acquired pneumonia management in adults. Two points of view on a pressing issue. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200084>.
21. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A. *Community-acquired pneumonia: clinical guidelines.* 2018. M.; 2018. 98 c. (In Russ.) Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.
22. Cabre M., Bolivar I., Pera G., Pallares R., Pneumonia Study Collaborative Group. Factors influencing length of hospital stay in community-acquired pneumonia: a study in 27 community hospitals. *Epidemiol Infect.* 2004;132(5):821–829. <https://doi.org/10.1017/s0950268804002651>.
23. Suter-Widmer I., Christ-Crain M., Zimmerli W., Albrich W., Mueller B., Schuetz Ph. Predictors for length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: results from a Swiss multicenter study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-21>.
24. Kozma C.M., Dickson M., Raut M.K., Mody S., Fisher A.C., Schein J.R., Mackowiak J.I. Economic benefit of a 1-day reduction in hospital stay for community-acquired pneumonia (CAP). *J Med Econ.* 2010;13(4):719–727. <https://doi.org/10.3111/13696998.2010.536350>.
25. Telliöglu E., Balci G., Mertoöglu A. Duration of Stay of Patients with Community-Acquired Pneumonia in Influenza Season. *Turk Thorax J.* 2018;19(4):182–186. <https://doi.org/10.5152/TurkThoraxJ.2018.17108>.
26. Ostermann H., Garau J., Medina J., Pascual E., McBride K., Blasi F., REACH study group. Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe: analysis of the REACH study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:36. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-36>.
27. Walden A.P., Clarke G.M., McKechnie S., Hutton P., Gordon A.C., Rello J. et al. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care.* 2014;18(2):R58. <https://doi.org/10.1186/cc13812>.
28. Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S., Clermont G., Dremsizov T.T., Coley C. et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):717–723. <https://doi.org/10.1164/rccm.2102084>.
29. Mbata G., Chukwuka C., Onywedum C., Onwubere B., Agwu E. The role of complications of community acquired pneumonia on the outcome of the illness: a prospective observational study in a tertiary institution in eastern Nigeria. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(3):365–369. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24116315/>.
30. Kolditz M., Ewig S. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(49):838–848. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0838>.
31. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., Fakhran S., Balk R., Bramley A.M. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015;373(5):415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
32. Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. *Respir Med.* 2016;121:32–38. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.015>.
33. Maskin B., Fontán P.A., Spinedi E.G., Gammella D., Badolati A. Evaluation of endotoxin release and cytokine production induced by antibiotics in patients with Gram-negative nosocomial pneumonia. *Crit Care Med.* 2002;30(2):349–354. <https://doi.org/10.1097/00003246-200202000-00014>.

34. Hurlley J.C. Towards clinical applications of anti-endotoxin antibodies; a re-appraisal of the disconnect. *Toxins (Basel)*. 2013;5(12):2589–2620. <https://doi.org/10.3390/toxins5122589>.
35. Bosshart H., Heinzelmann M. Targeting bacterial endotoxin: two sides of a coin. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1096:1–17. <https://doi.org/10.1196/annals.1397.064>.
36. Kritselis I., Tzanetakou V., Adamis G., Anthopoulos G., Antoniadou E., Bristianou M. et al. The level of endotoxemia in sepsis varies in relation to the underlying infection: Impact on final outcome. *Immunol Lett*. 2013;152(2):167–172. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.05.013>.
37. Mavzyutova G.A., Mukhamadieva L.R., Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.Kh., 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>.
38. Mukhamadieva L.R., Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Bikhmetova N.R. Clinical and immunological efficiency of immunofan and polyoxidonium in combined therapy of community-acquired pneumonia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2009;11(1):57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-1-57-62>.

Информация об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заместитель главного врача, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; zyryanov_sk@rudn.university

Бутранова Ольга Игоревна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; butranova-oi@rudn.ru

Ершов Антон Валерьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института общей реаниматологии, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии; 107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 25, корп. 2; профессор кафедры патофизиологии, Первый Московский государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 127994, Россия, Москва, Рахмановский пер, д. 3; salavatprof@mail.ru

Манасова Зарипат Шахбановна, к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, Первый Московский государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 127994, Россия, Москва, Рахмановский пер, д. 3; zmasanova@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia; Deputy Chief Medical Officer, City Clinical Hospital No. 24; 10, Piscovaya St., Moscow, 127015, Russia; zyryanov_sk@rudn.university

Olga I. Butranova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia; butranova-oi@rudn.ru

Anton V. Ershov, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation; 25, Bldg. 2, Petrovka St., Moscow, 107031, Russia; Professor of Department of Pathophysiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Rakhmanovskiy lane, Moscow, 119991, Russia; salavatprof@mail.ru

Zaripat Sh. Manasova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Pathophysiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Rakhmanovskiy lane, Moscow, 119991, Russia; zmasanova@yandex.ru