


Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии

В.А.Максимов¹, И.Ю.Торшин², А.Г.Чучалин⁴, Л.Б.Лазебник⁵, О.Н.Ткачева⁶, И.Д.Стражеско⁶, О.А.Громова^{2,3}, 

- 1 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- 2 Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук: 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, 42
- 3 Центр хранения и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»: 119991, Россия, Москва, Ленинские Горы, 1
- 4 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- 5 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
- 6 Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Резюме

При тяжелом течении COVID-19 высока вероятность формирования т. н. «цитокинового шторма», сопровождающегося лавинообразным нарастанием маркеров воспаления – интерлейкинов (IL)-1 β , -6, интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка (СРБ), ферритина и др. В отсутствие адекватного лечения при развитии «цитокинового шторма» повышается риск летального исхода, особенно на фоне коморбидной патологии. **Материалы и методы.** В апреле–мае 2020 г. под наблюдением находились пациенты ($n = 28$: 12 мужчин, 16 женщин; возраст – 39 – 86 лет) с длительным, застойным течением COVID-19, госпитализированные в критические дни заболевания. У всех пациентов отмечены потеря обоняния, кашель со скудной мокротой, признаки конъюнктивита. У больных отмечались хронические заболевания ($n = 22$: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, склеродермия). У всех пациентов проводилась стандартная терапия; половине ($n = 14$) дополнительно назначался препарат Лаеннек в течение 3–10 суток (6 мл на 350 мл 0,9 % раствора NaCl, внутривенно капельно в первые 3 дня, с 4-го дня – 6 мл на 250 мл 0,9 % раствора NaCl) до достижения устойчивой ремиссии. **Результаты.** Состояние большинства ($n = 25$) стабилизировалось; несколько в группе контроля скончались ($n = 3$; $p = 0,067$). Несмотря на стабилизацию состояния, в группе контроля достоверной положительной динамики по исследованным параметрам не отмечено. Исходно у 71 % пациентов отмечены дисфункция печени (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 113 ± 121 , аспартатаминотрансферазы (АСТ) – $90,8 \pm 87,8$ ед. / л) и высокий риск развития «цитокинового шторма» (уровень ферритина у мужчин – $480–1\,072$ мкг / л, у женщин – $274,7–493$ мкг / л, С-реактивного белка – $5,0–52,6$ мг / л, лимфоцитов – < 25 %). При назначении препарата Лаеннек наблюдалась положительная клиническая динамика, отмечено снижение уровня ферритина (-282 мкг / л – у мужчин, -80 мкг / л – у женщин; $p = 0,039$), увеличение оксигенации крови до нормальных значений ($p = 0,0029$), снижение площади повреждения легких по данным компьютерной томографии (в среднем -10 %; $p = 0,0027$), повышение относительного содержания лимфоцитов ($+8$ %; $p = 0,04$), нормализация маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина и систолического артериального давления ($p < 0,05$). Все пациенты, получавшие Лаеннек, выздоровели в течение 3–15 дней с начала применения препарата и были выписаны с отрицательным тестом на вирус SARS-CoV-2. **Заключение.** При включении полипептидного препарата Лаеннек в комплексную терапию у пациентов с тяжелым течением COVID-19 существенно облегчается состояние здоровья, наблюдается широкий спектр гепатопротективных, иммуномодуляторных и регенеративных эффектов. Лаеннек следует использовать в первую очередь у пациентов с патологией печени, сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца, в т. ч. на фоне повышенного уровня ферритина.

Ключевые слова: терапия COVID-19, коморбидные состояния, ферритинемия, Лаеннек, предиктивное моделирование, интеллектуальный анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Лазебник Л.Б., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Громова О.А. Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 587–598. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-587-598

An experience of using Laennec in patients at high risk of a cytokine storm with COVID-19 and hyperferritinemia

Valeriy A. Maksimov¹, Ivan Yu. Torshin², Aleksandr G. Chuchalin⁴, Leonid B. Lazebnik⁵, Olga N. Tkacheva⁶, Irina D. Strazhesko⁶, Olga A. Gromova^{2,3}, 

- 1 Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2 / 1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

- ² Federal Research Center 'Informatics and Management', Russian Academy of Sciences: ul. Vavilova 42, Moscow, 119333, Russia
- ³ Storage and Analysis of Big Data Center, M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskie Gory 1, Moscow, 119991, Russia
- ⁴ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ⁵ A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia
- ⁶ Russian Gerontological Research and Clinical Center at N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. 1-ya Leonova 16, Moscow, 129226, Russia

Abstract

The probability of formation of the so-called "cytokine storm" accompanied by an avalanche-like growth of inflammatory markers – interleukins (IL)-1 β , -6, interferon- γ , tumor necrosis factor- α , C-reactive protein (CRP), ferritin, etc. is high at a heavy current of COVID-19. In the absence of adequate treatment in the development of "cytokine storm" increases the risk of death, especially against the background of comorbid pathology. **Methods.** In April-May 2020, patients ($n = 28$: 12 men, 16 women; age 39 – 86 years) with long, chronic COVID-19 course were under observation, hospitalized on critical days of the disease. All patients reported anosmia, cough with poor sputum, signs of conjunctivitis. The patients had chronic diseases ($n = 22$: coronary heart disease, diabetes mellitus type 2, scleroderma). All patients were given standard therapy; half ($n = 14$) were additionally prescribed Laennec for 3 – 10 days (6 ml per 350 ml of 0.9% NaCl solution, intravenous infusion for the first 3 days, from day 4 – 6 ml per 250 ml of 0.9% NaCl solution) until stable remission is achieved. **Results.** The majority state ($n = 25$) stabilized; several patients died in the control group ($n = 3$; $p = 0.067$). In spite of the state stabilization, no reliable positive dynamics was noted in the control group for the tested parameters. Initially, liver dysfunction (level of alanine aminotransferase (ALT) – 113 ± 121 , aspartate aminotransferase (AST) – 90.8 ± 87) was registered in 71% of patients, 8 units/l) and high risk of "cytokine storm" development (ferritin levels in men – 480 – 1072 $\mu\text{g/l}$, in women – 274.7 – 493 $\mu\text{g/l}$, C-reactive protein – 5.0 – 52.6 mg/l, lymphocytes – $< 25\%$). Positive clinical dynamics, a decrease in the level of ferritin ($-282 \mu\text{g/l}$ – in men, $-80 \mu\text{g/l}$ – in women; $p = 0.039$), an increase in blood oxygenation to normal values ($p = 0.0029$), a decrease in the area of lung injury according to CT data (on average – 10%); $p = 0.0027$), increase in relative lymphocyte content (+8%; $p = 0.04$), normalization of markers of liver dysfunction (AST, ALT), creatinine and systolic blood pressure ($p < 0.05$) were observed on prescription of Laennec. All patients who received Laennec recovered within 3 – 15 days from the start of the drug and were discharged with a negative test for SARS-CoV-2. **Conclusion.** Health condition is significantly improved, a wide range of hepatoprotective, immunomodulatory and regenerative effects are observed when the polypeptide Laennec is included in the complex therapy in patients with severe COVID-19. Laennec should be used primarily in patients with liver pathology, diabetes mellitus type 2, coronary heart disease, including high ferritin levels.

Key words: COVID-19 therapy, comorbid conditions, ferritinemia, Laennec, predictive modeling, intellectual data analysis.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Maksimov V.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., Lazebnik L.B., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Gromova O.A. An experience of using Laennec in patients at high risk of a cytokine storm with COVID-19 and hyperferritinemia. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 587–598. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-587-598

В 2019 г. мир столкнулся с ранее неизвестной высококонтагиозной респираторно-вирусной инфекцией COVID-19, опасной тяжелыми осложнениями (прежде всего у пациентов с хроническими заболеваниями на фоне высокого уровня воспаления). В отличие от других респираторных заболеваний, у большинства пациентов отмечается бессимптомное или относительно легкое течение COVID-19. Однако у ряда пациентов COVID-19 приводит к тяжелому пневмониту и острой дыхательной недостаточности. Основной задачей терапии является предотвращение летального исхода. В настоящее время апробируются разные методики лечения коронавирусной инфекции.

При COVID-19 характерна полиорганная патология. Помимо поражения тканей легких и возникающих вследствие этого нарушений функции дыхания, отмечаются следующие *дисфункции других систем и органов*:

- нарушения профиля свертываемости крови (в т. ч. повышение уровня D-димера) и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [1];
- «цитокиновый шторм» – лавинообразное нарастание уровней многих маркеров воспаления в крови (интерлейкинов (IL)-1 β , -6, интерферона- γ , C-реактивного белка (СРБ) фактора некроза опухоли- α (TNF- α), ферритина и др.);
- дисфункция печени (повышение уровней маркеров аспаратаминотрансферазы (АСТ),

аланинаминотрансферазы (АЛТ), альбумина, билирубина) [2] и наличие симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея);

- повреждения тканей почек, сердца и других органов [3, 4].

Эти полиорганные осложнения ассоциированы с тяжелым течением COVID-19 и высоким риском летального исхода [5]. Для более быстрого купирования осложнений COVID-19 требуется использование тех или иных фармакологических препаратов. К сожалению, каждое из перечисленных осложнений требует применения отдельных препаратов, что приводит к неизбежной полипрагмазии и увеличению ятрогенной нагрузки на гепатобилиарную систему, поэтому выбор препарата для лечения пациентов с COVID-19 на фоне полиорганной патологии имеет принципиальное значение для решения основной задачи терапии COVID-19, т. е. снижения смертности. Полипептидный препарат Лаеннек (АТХ А05ВА «Препараты для лечения заболеваний печени», L03 «Иммуностимуляторы»), разработанный российскими и японскими учеными, обладает существенным потенциалом в терапии COVID-19.

Лаеннек зарегистрирован в России в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора, повышающего функциональную активность фагоцитов и Т-клеток, предотвращающего гибель

гепатоцитов и других паренхимальных клеток. Препарат Лаеннек характеризуется высокой степенью фармацевтической стандартизации и разнонаправленностью терапевтического действия. По нозологической классификации (МКБ-10) Лаеннек предназначен для *пациентов с заболеваниями печени* (K76.9 «Болезнь печени неуточненная», K70.0 «Алкогольная жировая дистрофия печени», K76.0 «Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках»), *вирусными инфекциями* (B00.9 «Герпетическая инфекция неуточненная») и заболеваний, характеризующихся *повышенным фоном воспаления, в т. ч. аллергического* (L20 «Атопический дерматит») [6]. Соответственно, Лаеннек обладает потенциалом для компенсации полиорганной патологии, характерной для COVID-19.

Целью настоящей работы является апробация применения препарата Лаеннек у пациентов среднего и пожилого возраста с продолжительным, стойким течением COVID-19 в критическом состоянии, при дисфункции печени, гиперферритинемии и высоком риске «цитокинового шторма» на фоне высокой коморбидной нагрузки (хронические заболевания отмечены у 22 (79 %) из 28 пациентов). Пациенты находились под наблюдением в апреле–мае 2020 года.

Материалы и методы

Наблюдались пациенты ($n = 28$) со средним / тяжелым течением COVID-19, проходившие лечение в COVID-центре, развернутом на базе Российского геронтологического научно-клинического центра (РГНКЦ). Под наблюдением находились пациенты 39–86 лет (12 мужчин, 16 женщин) с ишемической болезнью сердца (ИБС) ($n = 12$), сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) ($n = 8$), склеродермией ($n = 1$), псориазом ($n = 1$). Все больные получали комплексную терапию в соответствии с 5-й версией методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации от 08.04.20. Общий и биохимический анализы крови проводились с использованием стандартных методик; ферритин определялся спектрофотометрически методом иммуноферментного анализа.

Пациенты характеризовались дисфункцией печени (средние значения АЛТ – 113 ± 121 ед / л, АСТ – $90,8 \pm 87,8$ ед / л) и высоким риском «цитокинового шторма»: СРБ – 5,0–52,6 мг / л, относительное содержание лимфоцитов < 25 % (у 71 % обследуемых), уровень ферритина у мужчин – 480–1 762 мкг / л, у женщин – 274,7–493 мкг / л (норма 20–250 мкг / л – для мужчин и 10–120 мкг / л – для женщин).

С первого дня заболевания все больные жаловались на отсутствие аппетита, нарастающую, непреодолимую слабость, не исчезающую после сна, потливость, боли в мышцах. У всех отмечены потеря обоняния, кашель со скудной мокротой, признаки конъюнктивита. При осмотре отмечалась одышка в покое, усиливающаяся при нагрузке (ходьба,

подъем по лестнице). Люди были малоактивны, быстро уставали. Отмечались повышенная температура (37–39 °С в течение 2–5 суток), бледность кожных покровов, учащенное дыхание. Полусидячее положение облегчало дыхание.

При поступлении в РГНКЦ у пациентов выявлены учащенное дыхание (частота дыхательных движений (ЧДД) – 28–30 в минуту), снижение оксигенации крови (SpO_2) < 90 %, парциального давления кислорода (PaO_2) < 60 мм рт. ст., систолического артериального давления (АД) < 100 мм рт. ст. У 6 больных потребовалось применение искусственной вентиляции легких, в остальных случаях – высокопоточной назальной оксигенации. До применения препарата Лаеннек не отмечено какой-либо положительной динамики в течение 5–7 дней.

Оценку состояния тяжести пациентов проводили посредством компьютерной томографии (КТ). Зарегистрированы двусторонние изменения с преимущественным поражением нижних долей (> 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла» (максимальный диаметр < 3 см) в сочетании с очагами консолидации). По данным КТ оценивались общая площадь повреждений (0–100 %) и степень повреждения (0–5 баллов). Степень повреждения вычислялась как среднее по каждой из 5 долей легких (1 балл – вовлечено < 5 % ткани, 2 – 5–25 %; 3 – 26–49 %; 4 – 50–75 %; 5 – > 75 %).

Все больные были госпитализированы на 5–10-й день от начала заболевания, что соответствует стадии прогрессирования (5–8-й дни заболевания) и пиковой стадии COVID-19 (10–13-й дни заболевания). По данным КТ, стадия прогрессирования характеризовалась увеличением распространенности симптома «матового стекла», локальных ретикулярных изменений и появлением очагов консолидации. На пиковой стадии на КТ отмечалось формирование перилобулярных уплотнений.

Полипептидный препарат Лаеннек (*Japan BioProducts Co. Ltd.*, Япония; регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации № П N013851/01), зарегистрированный в России в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора, назначен 14 пациентам. В зависимости от тяжести состояния Лаеннек применялся от 3 до 10 суток (первые 3 суток – 6 мл на 350 мл 0,9%-го раствора NaCl, внутривенно капельно, с 4-го дня – 6 мл на 250 мл 0,9%-го раствора NaCl ежедневно). Больные выписывались после достижения устойчивой ремиссии, комплексной оценки общего состояния с учетом данных биохимического анализа крови, оксигенации крови в стадии разрешения пневмонита по КТ.

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых

признаков проводилось с помощью критерия χ^2 , *T*-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Использовалась прикладная программа *Statistica 10.0* и электронные таблицы *Microsoft Excel*.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе исследования были использованы современные методы интеллектуального анализа данных, в т. ч. метод анализа метрических сгущений в пространстве параметров, метод метрических карт [7] и методы прогнозирования числовых целевых переменных [8, 9]. Математические детали использованных методов (в т. ч. сравнение с другими подходами и алгоритмами) приведены в цикле работ по топологическому анализу данных [7–9]. Метод анализа метрических сгущений отличается высокой чувствительностью и позволяет детектировать кластеры (сгущения) точек, даже если различия в плотности точек не превышают несколько процентов.

Результаты

Состояние большинства пациентов ($n = 25$) стабилизировалось, в группе контроля отмечены летальные исходы ($n = 3$; $p = 0,067$). Несмотря на стабилизацию состояния, в группе контроля достоверной положительной динамики по исследованным параметрам не отмечено. Применение препарата Лаеннек приводило к положительной клинической динамике, снижению уровней ферритина, увеличению оксигенации крови до диапазона нормы, снижению площади повреждения легких по данным КТ, повышению процента лимфоцитов, нормализации маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина и систолического АД (все $p < 0,05$). Все больные, получавшие препарат, достигли устойчивой ремиссии в течение 3–15 дней после начала применения препарата Лаеннек и были выписаны с отрицательным тестом



Рис. 1. Метрическая карта настоящего исследования. Точки на метрической карте соответствуют показателям состояния пациентов. Расстояния между точками отражают степень взаимодействия показателей: чем ближе точки, тем сильнее ассоциации между показателями: А – метрические сгущения (кластеры) точек на метрической карте; В – представление динамики лечения как перегруппировки точек на метрической карте

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; КТ – компьютерная томография; SpO₂ – оксигенация крови.

Figure 1. Metric card of the present study. The points on the metric map correspond to the indicators of the patient's condition. The distances between the points reflect the degree of interaction of indicators: the closer the points, the stronger the associations between the indicators: A, Metric condensations (clusters) of points on a metric map; B, Representation of the dynamics of treatment as a regrouping of points on a metric map

на SARS-CoV-2 под наблюдение врача по месту жительства для дальнейшей реабилитации.

Применение препарата Лаеннек приводило к комплексным изменениям значений показателей состояния, которые представлены на метрической карте (рис. 1). Метрическая карта клинического исследования представляет собой наглядную диаграмму, на которой каждому из исследованных показателей состояния (например, уровень ферритина) соответствуют две точки на плоскости: значения показателя до и после терапии («ферритин, исх.» и «ферритин, после»). Расстояния между любыми двумя точками метрической карты соответствует степени ассоциации показателей. Сгущения (кластеры) точек соответствуют показателям, значения которых тесно взаимодействуют друг с другом.

Метрические карты позволяют не только изучать комплексные взаимосвязи между показателями состояния пациентов (см., например, работы [10, 11]), но и проводить комплексную оценку эффективности терапии, а также выбирать наиболее информативные предикторы для прогнозирования эффективности терапии и респондеров / нонреспондеров. При низкой эффективности терапии (с точки зрения всех исследованных параметров) положение точек практически не изменяется и сохраняется единственный кластер параметров. Эффективная терапия приводит к существенной перегруппировке точек, соответствующих исследуемым параметрам, в отдельные кластеры.

В настоящем исследовании установлено, что применение препарата Лаеннек связано с четким разделением метрической карты на кластеры значений параметров до начала и после терапии (см. рис. 1А).

В контрольной группе такого разделения на кластеры не наблюдалось. Иначе говоря, при использовании препарата Лаеннек у пациентов с достаточно тяжелым течением COVID-19 происходит согласованное комплексное изменение многих показателей состояния, соответствующее движению точек «слева направо» на метрической диаграмме на рис. 1В. Как показывает анализ отдельных параметров, это комплексное изменение соответствует отчетливой положительной динамике состояния больных: снижению воспаления, улучшению функции легких, снижению маркеров дисфункции печени и почек.

В то же время в группе контроля (только комплексная терапия по рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации) на фоне стабилизации состояния пациентов достоверной положительной динамики по ферритину, СРБ, АСТ и АЛТ ($p > 0,05$ по тесту Стьюдента и ранговому критерию) и данным КТ не отмечено.

Прежде всего терапия препаратом Лаеннек больных COVID-19 приводила к *достоверному снижению уровней маркеров воспаления (ферритин, СРБ) и повышению относительного содержания лимфоцитов* по сравнению с контролем (рис. 2). Достоверные улучшения этих параметров наблюдались как во всей группе пациентов, получавших Лаеннек, так и в подгруппах мужчин и женщин. В среднем по всей группе ферритин снижался с 603 ± 205 до 390 ± 124 мкг / л ($p = 0,039$). При этом достоверное снижение ферритина наблюдалось и у мужчин (с 790 ± 249 до 462 ± 145 мкг / л; $p = 0,033$), и у женщин (с 372 ± 86 до 244 ± 140 мкг / л; $p = 0,034$).

Уровни СРБ, являющегося белком острой фазы воспаления, снижались с $23,1 \pm 18,9$ до $9,0 \pm 6,8$ мг / л

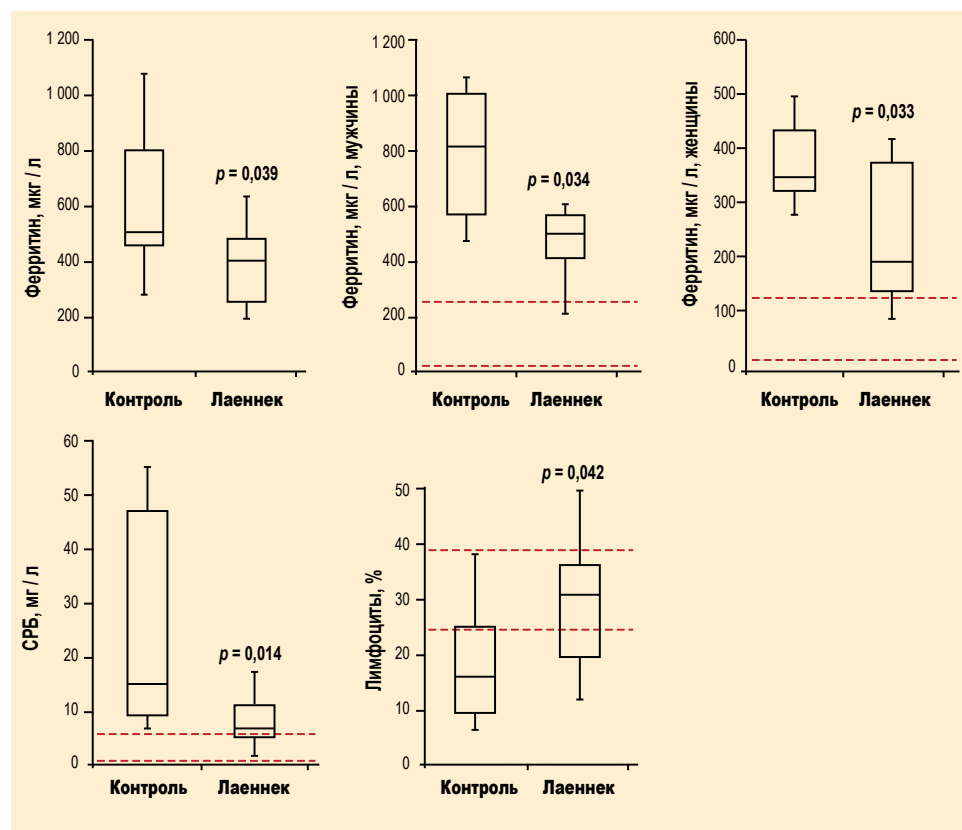


Рис. 2. Динамика маркеров воспаления / «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19 на фоне лечения препаратом Лаеннек. Прямоугольники обозначают границы 25–75%-ных значений, линии внутри прямоугольников – медианные значения параметров. Штрих-пунктирными линиями показаны границы референсных интервалов

Примечание: СРБ – С-реактивный белок.
Figure 2. Dynamics of markers of inflammation / cytokine storm in patients with COVID-19 during treatment with Laennec. The rectangles represent the boundaries of 25 – 75% of the values, the lines within the rectangles are the median values of the parameters. Dash-dotted lines show the boundaries of the reference intervals

($p = 0,014$). Хотя после окончания терапии уровни СРБ достигли верхнего предела нормы (5 мг / л) только у 4 из 14 пациентов, медиана значений СРБ (6 мг / мл) существенно приблизилась к референсному интервалу по сравнению с исходным значением медианы (14,2 мг / мл).

Относительное содержание лимфоцитов (LYM), указывающее на состояние противовирусного иммунитета, достоверно повышалось с $20,0 \pm 10,9$ до $27,8 \pm 11,6$ % после лечения препаратом Лаеннек ($p = 0,042$). До начала лечения значения $LYM > 25$ % (нижняя граница референсного интервала) отмечены только у 3 из 14, а после лечения – у 9 пациентов. Данный результат соответствует достоверному снижению риска значений $LYM < 25$ % по тесту χ^2 (ОШ – 0,15; 95%-ный ДИ – 0,03–0,81; $p = 0,022$), т. е. активации противовирусной системы организма.

Снижению маркеров воспаления на фоне применения препарата Лаеннек соответствовала положительная клиническая динамика (рис. 3): увеличение показателя SpO_2 по данным пульсоксиметрии, снижение степени и площади поражения легких по данным КТ, снижение жалоб на непреодолимую слабость.

При терапии указанным препаратом повысилась оксигенация крови (SpO_2) с $91,4 \pm 4,6$ до $96,2 \pm 3,2$ % ($p = 0,0029$). Значения $SpO_2 < 95$ %, соответствующие дыхательной недостаточности, отмечены до начала терапии ($n = 11$) и снизились после терапии ($n = 3$),

что соответствует 13-кратному снижению риска дыхательной недостаточности (ОШ – 0,07; 95%-ный ДИ – 0,01–0,45; $p = 0,0025$). Уже со 2-го дня терапии отмечено достоверное снижение ЧДД с $18,9 \pm 2,4$ до $17,5 \pm 1,2$ в минуту ($p = 0,029$); у пациентов улучшился сон, повысилось настроение.

Улучшение оксигенации крови сопровождалось снижением степени поражения легких по данным КТ (с $3,35 \pm 0,50$ до $2,71 \pm 0,61$ балла; $p = 0,0027$) и площади поражения легких по данным КТ (с $73,4 \pm 17,2$ до $63,1 \pm 13,9$ %; $p = 0,047$). На фоне объективного улучшения дыхательной функции отмечено снижение жалоб пациентов на непреодолимую слабость: до начала ($n = 9$) и после ($n = 2$) терапии (11-кратное снижение риска, ОШ – 0,09; 95%-ный ДИ – 0,01–0,59, $p = 0,0068$).

Применение препарата Лаеннек привело к достоверным улучшениям маркеров состояния печени (уровни АЛТ, АСТ) (рис. 4) и почек (уровни креатинина). Уровни АСТ снижались с $121,3 \pm 102,5$ до $45,7 \pm 15,7$ ед. / л ($p = 0,050$). Исходно повышенные уровни АСТ (> 40 ед. / л) отмечены у 14 пациентов, после лечения – только у 7 (ОШ – 0,07; 95%-ный ДИ – 0,007–0,70, $p = 0,0091$). Уровни АЛТ снижались с 164 ± 155 до 49 ± 28 ед. / л ($p = 0,049$). При этом абnormally высокие уровни АЛТ (> 41 ед. / л) отмечены у 13 из 14 пациентов на момент начала терапии и 8 пациентов после применения препарата Лаеннек (ОШ – 0,10; 95%-ный ДИ – 0,01–1,00; $p = 0,029$).

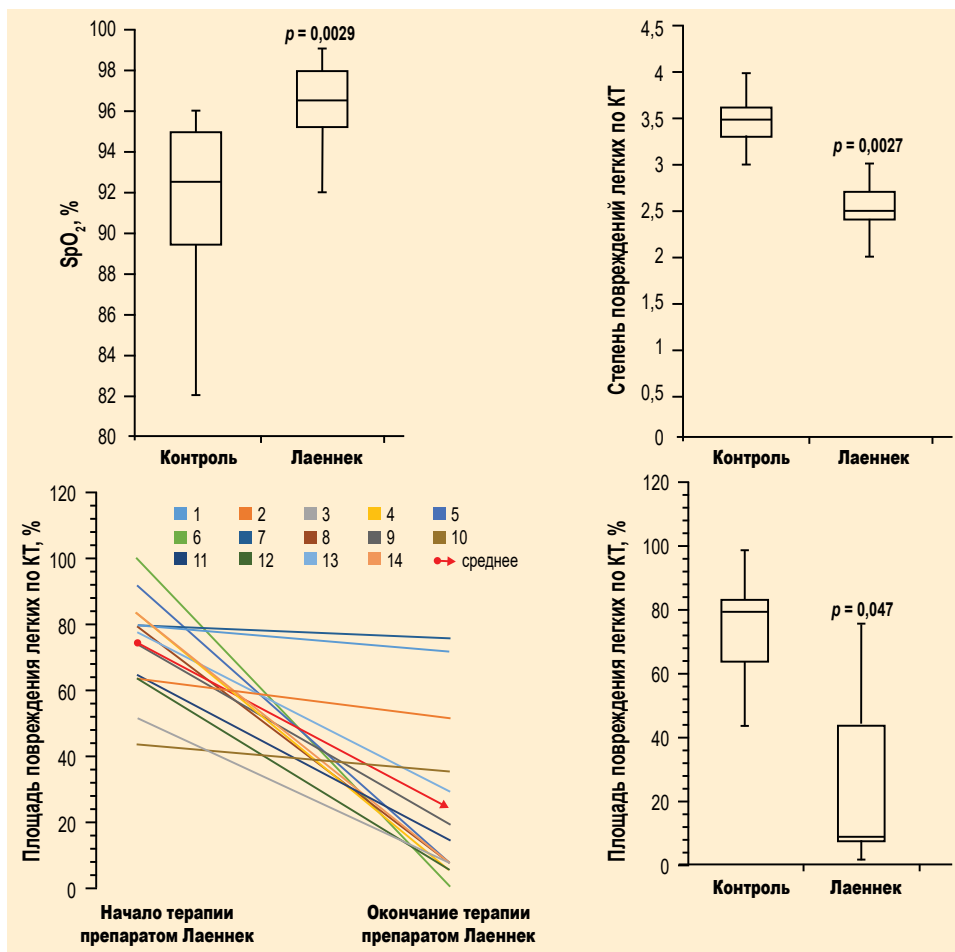


Рис. 3. Улучшение дыхательной функции в динамике терапии препаратом Лаеннек
Примечание: КТ – компьютерная томография.
Figure 3. Improvement of respiratory function in the dynamics of Laennec therapy

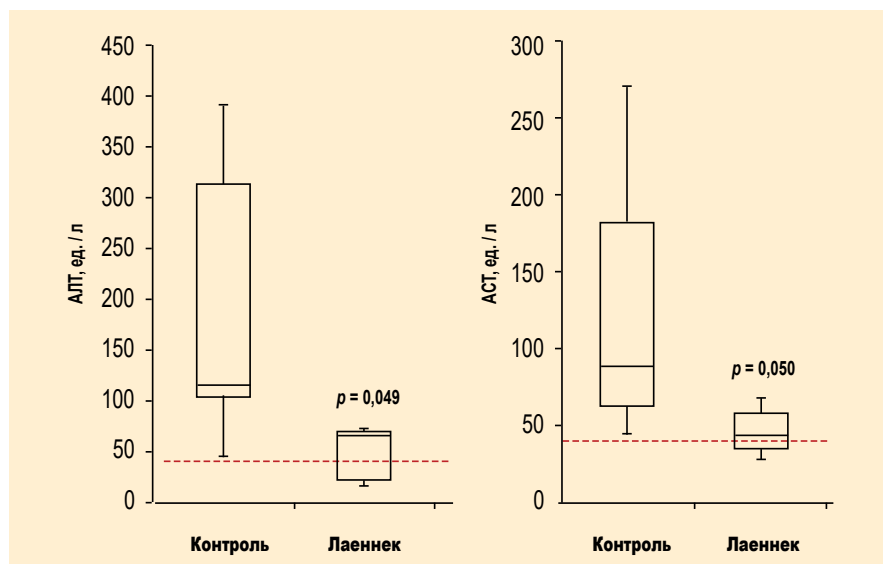


Рис. 4. Уровни маркеров дисфункции печени у пациентов с COVID-19 в динамике лечения препаратом Лаеннек. Штрих-пунктирными линиями показаны границы референсных интервалов. Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.
Figure 4. Levels of liver dysfunction markers in patients with COVID-19 in the dynamics of Laennec treatment. Dash-dotted lines show the boundaries of the reference intervals

В среднем по группе креатинин снижался с $105,3 \pm 87,8$ до $20,5 \pm 9,2$ мкмоль / л ($p = 0,049$).

Обсуждение

По результатам исследований состава препарата Лаеннек отмечена целесообразность его применения у пациентов с COVID-19. В состав препарата входят пептиды-ингибиторы белка ИККВ, способствующие снижению системного воспаления за счет ингибирования каскада NF- κ B, значительное количество иммуномодулирующего элемента (цинк), необходимого для активации врожденных систем противовирусной защиты при COVID-19 [3], пептиды-ингибиторы ряда киназ протеома человека, способствующие снижению воспаления и др. Клинический опыт применения данного препарата указывает на нормализацию уровней провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α и значительное снижение уровней ферментов АСТ, АЛТ [6]. Поэтому весьма вероятно, что противовоспалительное действие препарата может эффективно тормозить формирование опасного для жизни «цитокинового шторма» у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

В настоящей работе в качестве биомаркеров «цитокинового шторма» изучались ферритин, СРБ и относительное содержание лимфоцитов в динамике лечения указанным препаратом. Известно, что у людей с тяжелым течением COVID-19 отмечаются повышенные уровни ферритина, ассоциированные с высокой летальностью [5, 12]. Ферритин – белок-переносчик железа, найденный практически во всех тканях. В норме уровни ферритина в крови составляют 10–120 мкг / л – у женщин и 20–250 мкг / л – у мужчин. Повышенные уровни ферритина в сыворотке крови связаны не только с нарушениями накопления железа в организме (гемохроматоз и др.), но и указывают на воспаление, сопровождающее тяжелое течение ОРВИ, дисфункцию печени, аутоиммунные или опухолевые заболевания и др.

У больных COVID-19 уровень ферритина резко возрастает вследствие и острой фазы воспаления,

и массовой гибели эритроцитов, при которой образуется т. н. катаболический ферритин. При проведении биохимического анализа крови невозможно отличить «провоспалительный» ферритин от «катаболического». Тем не менее общий ферритин является эффективным маркером тяжести коронавирусной инфекции: у пациентов с легким течением COVID-19 отмечены более низкий уровень ферритина в сыворотке крови (в среднем на -282 мкг / л; $p < 0,001$) [13, 14]. В настоящем исследовании установлено достоверное снижение общего ферритина в динамике лечения (у мужчин – на -386 мкг / л, у женщин – на -80 мкг / л).

В результате применения препарата Лаеннек отмечена положительная динамика СРБ – маркера острой фазы воспаления, вырабатываемого в печени. Метаанализ, включивший 16 исследований ($n = 3\,962$) подтвердил, что для людей с менее тяжелым течением заболевания характерны более низкие уровни СРБ ($-41,8$ мг / л, $p < 0,001$) и других маркеров воспаления (IL-6, скорость оседания эритроцитов, ферритин) [13].

В настоящем исследовании исходные значения СРБ у всех обследованных были очень высокими ($23,1 \pm 18,9$ мг / л при норме 0–5 мг / л, уровень > 5 мг / л отмечен у 86 % пациентов), что свидетельствует о чрезвычайной активности воспалительного процесса и предрасполагает к образованию микротромбов в микрососудистой сети легких и других тканях. Соответственно, снижение СРБ в ходе терапии до $9,0 \pm 6,8$ мг / л ($p = 0,014$) указывает не только на угасание «цитокинового шторма», но и на снижение риска тромботических осложнений COVID-19.

Повышение уровня СРБ, лейкоцитопения и лимфоцитопения – важные особенности течения COVID-19 [15]. В начале лечения показатель LYM составил $20,0 \pm 10,9$ %, а диапазон нормы (25–40 %) встречался редко ($n = 3$). Варианты течения COVID-19, сопровождающиеся снижением содержания лимфоцитов в крови, соответствуют повышенному риску затяжного течения заболевания

и снижению темпов реабилитации. Терапия препаратом Лаеннек приводила к достоверному повышению ЛУМ до $27,8 \pm 11,6 \%$ ($p = 0,042$).

Повышение содержания лимфоцитов в крови соответствует активации противовирусной защиты организма. Как было отмечено ранее, в состав указанного препарата входит значительное количество цинка, который стимулирует белки интерфероновой защиты организма от одноцепочечных РНК вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2 [3]. Также в состав данного препарата входят 14 пептидов, характеризующихся противовирусными эффектами на всех стадиях жизненного цикла ДНК / РНК вирусов. Пептиды препарата Лаеннек могут тормозить активацию вирусов внутри клетки (специфическое ингибирование клеточного белка HCFC1), слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной на стадии инфицирования вирусом клетки-хозяина (ингибирование клеточного белка CD4), репликацию вируса (ингибирование белка СТВР1), созревание вириона (ингибирование белков CRM1, VPS4B, TPR, пролин изомеразы), отпочкование вирусных частиц от клеточной мембраны (ингибирование белка NEDD4) [16]. Таким образом, повышение процентного содержания лимфоцитов может быть связано с противовирусным действием пептидов и цинка в составе этого препарата.

Преодоление «цитокинового шторма» и активация противовирусного иммунитета ассоциированы с улучшением дыхательной функции. Показатель SpO_2 является неинвазивным, но достаточно объективным методом оценки дыхательной недостаточности. Улучшение оксигенации крови в динамике лечения названным лекарством с $91,4 \pm 4,6$ до $96,2 \pm 3,2 \%$ ($p = 0,0029$; уровень $SpO_2 > 95 \%$ были достигнуты у 11 из 14 пациентов) следует рассматривать как восстановление нормального газообмена между альвеолами и эритроцитами. Оцененные по данным КТ сокращение степени ($-0,64$ балла; $p = 0,0027$) и площади поражения легких ($-10,4 \%$; $p = 0,047$) соответствуют хорошему темпу регенерации ткани легких в результате лечения. Этот вывод подтверждается достоверным снижением жалоб пациентов на непреодолимую слабость (11-кратное снижение риска; $p = 0,0068$).

Препарат способствует повышению регенераторных возможностей организма и используется в терапии синдрома хронической усталости, при этом положительные эффекты данного препарата связаны, в частности, с модуляцией функции митохондрий. В его составе содержатся пептиды PGVSCR, HMVLLH, EALPGPL, LPGPLNP и др., способствующие:

- торможению апоптоза клеток в условиях оксидативного / токсического стресса (за счет активации антиапоптотического белка Bcl-2);
- снижению гиперинсулинемии (активация рецептора PPARA);
- повышению интенсивности энергетического метаболизма митохондрий (ингибирование MAPкиназ и киназ пируватдегидрогеназы) [6].

Кроме того, Лаеннек содержит биологически активные пептиды, стимулирующие регенерацию поврежденных тканей и улучшающие реакцию организма на стресс (фрагменты проэнкефалина А, пептиды-ингибиторы киназ CDK1, IKKВ и mTOR). В эксперименте были показаны геропротективные свойства препарата: его добавление увеличивало продолжительность жизни моделях животных *Caenorhabditis elegans* на 92 % по сравнению с контролем, в т. ч. в условиях продолжительного оксидативного стресса [6].

Применение препарата Лаеннек привело к достоверному улучшению значений маркеров состояния печени (уровни АЛТ, АСТ) и почек (уровни креатинина). Следует подчеркнуть, что инфекция COVID-19 ассоциирована с полиорганной патологией. Во-первых, хронические коморбидные заболевания утяжеляют течение коронавирусной инфекции. Во-вторых, инфицирование SARS-CoV-2 стимулирует или усугубляет повреждения органов.

На фоне COVID-19 отмечаются дисфункция печени (повышение уровней маркеров АСТ, АЛТ, альбумина, билирубина) [2], дисфункция почек (протеинурия, гематурия) [17] и выраженные нарушения коагуляционного профиля крови (в т. ч. повышение уровней D-димера и продуктов деградации фибрина) [1], что ассоциировано с более высоким риском смертности от COVID-19. Дисфункция печени отмечается у 24–37 % пациентов с COVID-19 [18], дисфункция почек — у 27–44 % пациентов [17].

В настоящем исследовании дисфункция печени наблюдалась у всех пациентов (были повышены уровни АСТ и АЛТ). Применение препарата Лаеннек приводило к достоверному снижению АСТ и АЛТ у всех пациентов, причем интервалы норм АСТ / АЛТ были достигнуты у половины наблюдаемых. Данный результат вполне ожидаем, т. к. Лаеннек зарегистрирован как гепатопротектор (АТХ А05ВА). В эксперименте и в клинической практике показано, что препарат устраняет гемосидероз (хроническую перегрузку железом) печени, снижает повреждения гепатоцитов и клеток других органов. В эксперименте продемонстрировано кардиопротективное действие препарата Лаеннек на модели адреналинового повреждения сердца и увеличение антиоксидантного ресурса крови [6]. Молекулярные механизмы регенеративного действия этого лекарства на различные ткани были упомянуты выше.

Креатинин является биомаркером состояния системы почечной фильтрации, и его повышенные уровни указывают на ухудшение фильтрационной функции почек [19]. Острая почечная недостаточность — важный фактор риска смертности пациентов с COVID-19 [17]. На момент начала лечения, описанного в данной статье, уровни креатинина у обследованных пациентов были выше верхних границ референсных интервалов (мужчины — 62–106 мкмоль / л, женщины — 44–80 мкмоль / л) у 5 из 14 человек в группе терапии. Применение препарата Лаеннек способствовало достоверному снижению креатинина с $105,3 \pm 20,5$ до $87,8 \pm 9,2$ мкмоль / л ($p = 0,049$), т. е. в сторону

диапазонов значений, соответствующих референсным интервалам. Таким образом, Лаеннек способствовал улучшению функции почек у пациентов с COVID-19.

Также анализ метрической карты (см. рис. 1), отражающей динамику состояния пациентов в ходе терапии, позволяет строить эффективные алгоритмы предиктивного моделирования различных параметров на момент окончания терапии. Такие алгоритмы, основанные на топологической теории распознавания [7–9, 20], позволяют оценить эффективность терапии COVID-19 препаратом Лаеннек на основании исходных данных у конкретного больного. В частности, получены и верифицированы (в кросс-валидации) модели прогнозирования длительности госпитализации (коэффициент корреляции $r(c) = 0,73$), уровней ферритина ($r(c) = 0,49$), СРБ ($r(c) = 0,50$), АЛТ ($r(c) = 0,62$), креатинина ($r(c) = 0,54$), гемоглобина ($r(c) = 0,84$), тромбоцитов ($r(c) = 0,57$), относительного содержания лимфоцитов ($r(c) = 0,65$) и таких важных показателей дыхательной функции, как SpO_2 ($r(c) = 0,88$), ЧДД ($r(c) = 0,50$), степени повреждений по КТ ($r(c) = 0,51$) и площади поражения по КТ ($r(c) = 0,87$). Разработанные алгоритмы предиктивного моделирования являются темой отдельной статьи.

Ниже приведены 2 клинических наблюдения, наглядно иллюстрирующих результаты лечения COVID-19 препаратом Лаеннек.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент Б. 63 лет, состоит на учете с диагнозом СД-2 (Е11 по МКБ-10). Обратился в РГНКЦ с жалобами на сухой кашель, повышение температуры до 39 °С, чувство нехватки воздуха, резкую слабость, потливость. ЧДД – 30 в минуту. Результат теста на SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции, положительный. По данным КТ констатировано поражение легких III степени, площадь поражения – 52 %. Исходно SpO_2 (на воздухе) – 94 %. Температура удерживалась в течение 3 суток, затем снизилась до 37,6 °С.

Биохимический анализ крови: ферритин – 1 071,8 мкг/л (норма – 20–250 мкг/л), АЛТ – 44 ед./л (норма – < 41 ед./л), АСТ – 44 ед./л (норма – < 40 ед./л), СРБ – 52,6 мг/л (норма – 0–5 мг/л), креатинин – 143 мкмоль/л (норма – 80–115 мкмоль/л), гемоглобин – 153 г/л (норма – 130–160 г/л), лейкоциты – $6,1 \times 10^9$ /л (норма – $(4–9) \times 10^9$ /л), тромбоциты – 169×10^9 /л (норма – $(180–320) \times 10^9$ /л), лимфоциты – 26 % (норма – 25–40 %).

Ввиду того что пациент уже сутки находился в состоянии «цитокинового шторма» (очень высокие уровни ферритина, СРБ, пограничная лимфопения), было решено назначить Лаеннек внутривенно капельно (6 мл в 350 мл изотонического раствора 1 раз в сутки № 10 ежедневно).

Клиническое состояние пациента стремительно ухудшалось, к 3-м суткам после первого применения препарата Лаеннек температура повысилась до 38 °С, СРБ – до 64,7 мг/л, SpO_2 снизилась до 89 %, лимфоциты – до 7,4 %. По данным КТ – поражение легких IV степени, площадь поражения – 80 %. Продолжено применение препарата Лаеннек. К 7-м суткам отмечено снижение ферритина до 408 мкг/л, СРБ – до 9,1 мг/л, повышение лимфоцитов до 10,9 %. На 11-е сутки отмечена тенденция к повышению SpO_2 (91 %), состояние легких по КТ улучшилось до III степени, площадь поражения снизилась до 60 %. Применение препарата Лаеннек приостановлено. Пациент наблюдался еще в течение 5 суток. Через 5 суток после завершения курса препарата уровень ферритина снизился до 210 мкг/л, SpO_2 повысилась до 97 %. ЧДД – 20 в минуту. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А. 54 лет, поступила в РГНКЦ по скорой помощи с жалобами на приступообразный кашель с отделением скудной

мокроты, гипертермию до 39 °С, выраженную слабость, чувство удушья. Заболела за 1 нед. до обращения в РГНКЦ, первый признак – утрата обоняния, отсутствие аппетита, через 3 дня температура поднялась до 39 °С, появился сухой кашель. Обследование в РГНКЦ показало положительный ПЦР тест на SARS-CoV-2.

Пациентка находилась в РГНКЦ в течение 3 суток, получая принудительную кислородотерапию. Высокая температура тела наблюдалась в течение 3 суток, затем снизилась до 36,7 °С. Несмотря на пребывание в стационаре, состояние легких ухудшалось: оксигенация SpO_2 на воздухе снизилась до 82 %, по данным КТ – поражение легких IV степени, площадь поражения – 92 %. Отмечена тенденция к формированию «цитокинового шторма»: ферритин – 493,4 мкг/л (норма – 10–120 мкг/л), снижение лимфоцитов до 15,3 % (норма – 25–40 %) на фоне формирующейся дисфункции печени (АЛТ – 42 ед./л при норме < 41 ед./л, АСТ – 64 ед./л при норме < 40 ед./л), АД – 148/84 мм рт. ст., ЧСС – 91 в минуту.

Пациентке назначен Лаеннек внутривенно капельно (ежедневно 6 мл в 350 мл изотонического раствора 1 раз в сутки № 8). Начиная со 2-го дня приема препарата состояние больной существенно улучшилось: АД нормализовалось до 110/80 мм рт. ст., показатели ЧСС снизились до 78 в минуту, ЧДД – с 20 до 18 в минуту, SpO_2 возросла до 85 %. Отмечена ежедневная положительная динамика. На 7-е сутки SpO_2 повысилась до 97 %, лимфоциты – до 31,5 % (норма – 25–40 %). Степень поражения легких по данным КТ снизилась до III, площадь поражения – до 80 %, ферритина – до 398 мкг/л, больная перестала испытывать слабость. Пациентка выписана на следующие сутки в удовлетворительном состоянии.

Заключение

В настоящее время тестируются различные подходы к фармакотерапии COVID-19. При принятии решения о выборе фармакотерапии должны быть учтены все важные особенности COVID-19, прежде всего степень тяжести течения заболевания на фоне коморбидных патологий. Общеизвестно, что большинство лекарств, применяемых при терапии вирусных заболеваний, отличаются высокой токсичностью и не всегда могут быть использованы у пациентов с дисфункцией печени, ИБС, СД-2 и другими хроническими заболеваниями. Поэтому при тяжелом течении COVID-19, особенно на неблагоприятном коморбидном фоне, существенно повышаются требования к безопасности выбираемой фармакотерапии.

Полипептидный препарат Лаеннек отличается хорошим профилем безопасности, высокой степенью фармацевтической стандартизации [21] и характеризуется выраженными гепатопротективными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Применение препарата Лаеннек в терапии COVID-19 у пациентов с коморбидной нагрузкой (ИБС, СД-2), дисфункцией печени (повышение уровней АСТ, АЛТ в 2–3 раза) и высоким риском «цитокинового шторма» (повышение уровней СРБ, ферритина, снижение относительного содержания лимфоцитов) обусловило положительную клиническую динамику и улучшение практически всех исследованных лабораторных показателей.

Особенно важно отметить снижение уровня ферритина ($p = 0,039$), увеличение оксигенации крови до диапазона нормы ($p = 0,0029$) и снижение площади повреждения легких по данным КТ ($p = 0,0027$). Устойчивая ремиссия достигнута у всех пациентов в течение 3–15 дней после начала применения

данного препарата, они были выписаны с отрицательным тестом на вирус SARS-CoV-2. Собранные данные позволили разработать алгоритмы предиктивного моделирования эффективности терапии COVID-19 препаратом Лаеннек.

Литература

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
2. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X. et al. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020; 28 (2): 148–152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003 (in Chinese).
3. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина.* 2020; 23 (3): 131–139. DOI: 10.17116/profmed202023031131.
4. Стефанюк О.В., Лазебник Л.Б. Поражения органов пищеварения при инфицировании SARS-CoV-2. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 175 (3): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-4-9.
5. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69 (6): 1002–1009. DOI: 10.1136/gut.jnl-2020-320926.
6. Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 170 (10): 79–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89.
7. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2015; 25 (4): 577–587. DOI: 10.1134/s1054661815040252.
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Topological data analysis in materials science: the case of high-temperature cuprate superconductors. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2020; 30 (2): 264–276. DOI: 10.1134/S1054661820020157.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–667. DOI: 10.1134/S1054661819040175.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. *Кардиология.* 2018; 58 (4): 22–35. DOI: 10.18087/cardio.2018.4.10106.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетрашвили Н.К. и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2019; (5): 160–173. DOI: 10.18565/aig.2019.5.
12. Chen C., Chen C., Yan J.T. et al. [Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020; 48 (7): 567–571. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123 (in Chinese).
13. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
14. Zeng F., Huang Y., Guo Y. et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 96: 467–474. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.055.
15. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757.
16. Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А. и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его антивирусные эффекты в лечении atopического дерматита герпетической инфекции. *Российский аллергологический журнал.* 2018; 15 (1–1): 82–90. DOI: 10.36691/rja191.
17. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97 (5): 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
18. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q. et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020; 8 (1): 18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018.
19. Johnson C.A., Levey A.S., Coresh J. et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am. Fam. Physician.* 2004; 70 (6): 1091–1097.
20. Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю., Громова О.А., Мартынов А.И. Применение кардиоинтервалографии для скрининговой диагностики и оценки эффективности коррекции дефицита магния и коморбидных ему состояний. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (8): 16–28. DOI: 10.17116/terarkh201587816-28.
21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю. и др. Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. *Пластическая хирургия и косметология.* 2011; (2): 327–333.

Поступила 23.06.20

References

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
2. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X. et al. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020; 28 (2): 148–152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003 (in Chinese).
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu. [The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2020; 23 (3): 131–139. DOI: 10.17116/profmed202023031131 (in Russian).

4. Stefanyuk O.V., Lazebnik L.B. [The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2]. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 175 (3): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-4-9 (in Russian).
5. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
6. Torshin I.Yu., Gromova O.A. [Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes]. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 170 (10): 79–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89 (in Russian).
7. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2015; 25 (4): 577–587. DOI: 10.1134/s1054661815040252.
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Topological data analysis in materials science: the case of high-temperature cuprate superconductors. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2020; 30 (2): 264–276. DOI: 10.1134/S1054661820020157.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–667. DOI: 10.1134/S1054661819040175.
10. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kobalava Z.D. et al. [Deficit of magnesium and states of hypercoagulation: intellectual analysis of data obtained from a sample of patients aged 18–50 years from medical and preventive facilities in Russia]. *Kardiologiya*. 2018; 58 (4): 20–32. DOI: 10.18087/cardiologiya.2018.4.10106 (in Russian).
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrushvili N.K. et al. [Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient provision in screening reproductive-aged women]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; (5): 160–173. DOI: 10.18565/aig.2019.5 (in Russian).
12. Chen C., Chen C., Yan J.T. et al. [Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020; 48 (7): 567–571. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123 (in Chinese).
13. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/ccm-2020-0369.
14. Zeng F., Huang Y., Guo Y. et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 96: 467–474. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.055.
15. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757.
16. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Dibrova E.A. et al. [Peptides in the composition of the drug Laennec, potentiating its antiviral effects in the treatment of atopic dermatitis of herpes infection]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2018; 15 (1–1): 82–90. DOI: 10.36691/rja191 (in Russian).
17. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97 (5): 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
18. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q. et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020; 8 (1): 18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018.
19. Johnson C.A., Levey A.S., Coresh J. et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am. Fam. Physician.* 2004; 70 (6): 1091–1097.
20. Egorova E.Y., Torshin I.Yu., Gromova O.A., Martynov A.I. [The use of cardiointervalography for diagnostic screening and evaluation of the efficiency of correction of magnesium deficiency and comorbid conditions]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (8): 16–28. DOI: 10.17116/terarkh201587816-28 (in Russian).
21. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu. et al. [Preparation Laennec: elemental composition and key role in the pharmacological action]. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2011; (2): 327–333 (in Russian).

Received: June 23, 2020

Информация об авторах / Author Information

Максимов Валерий Алексеевич – д. м. н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 613-17-14; e-mail: uta03@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>)

Valeriy A. Maksimov – Doctor of Medicine, Professor, Department of Dietetics and Nutritionology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 613-17-14; e-mail: uta03@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>)

Торшин Иван Юрьевич – к. ф.-м. н., к. х. н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук; тел.: (499) 135-24-89; e-mail: tiy135@yahoo.com (Scopus Author ID: 7003300274; SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

Ivan Yu. Torshin – Candidate of Physics & Mathematics, Candidate of Chemistry, Leading Researcher, Institute of Pharmacological Informatics at Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; tel.: (499) 135-24-89; e-mail: tiy135@yahoo.com

(Scopus Author ID: 7003300274; SPIN: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Aleksandr G. Chuchalin – Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Лазебник Леонид Борисович – д. м. н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологиче-

ский университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов»; президент Научного общества гастроэнтерологов России; тел.: (499) 553-68-03; e-mail: ecgarticle@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>)

Leonid B. Lazebnik – Doctor of Medicine, Professor, Professor of Outpatient Therapy Department, Medical Faculty, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of Russian Physicians Scientific Medical Society; President of Russian Gastroenterologists Scientific Society; tel.: (499) 553-68-03; e-mail: ecgarticle@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>)

Ткачева Ольга Николаевна – д. м. н., профессор, директор Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гериатр Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 187-51-88; e-mail: rgnkc@rgnkc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>)

Ol'ga N. Tkacheva – Doctor of Medicine, Professor, Director of Russian Gerontological Research and Clinical Center at N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Geriatrician of Healthcare Ministry of Russia, tel.: (499) 187-51-88; e-mail: rgnkc@rgnkc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>)

Стражеско Ирина Дмитриевна – к. м. н., врач-кардиолог, заместитель директора по трансляционной медицине, заведующая лабораторией трансляционных исследований в геронтологии Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 116-82-00; e-mail: gnicpm@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3657-0676>)

Irina D. Strazhesko – Candidate of Medicine, Cardiologist, Deputy Director of Translational Medicine, Head of the Laboratory of Translational Research in Gerontology, Russian Gerontological Research and Clinical Center at N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 116-82-00; e-mail: gnicpm@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3657-0676>)

Громова Ольга Алексеевна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук; заместитель директора по научной работе Московского сотрудничающего центра Института микроэлементов ЮНЕСКО; ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (916) 108-09-03; e-mail: unesco.gromova@gmail.com (SPIN-код: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

Ol'ga A. Gromova – Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Academic Advisor, Institute of Pharmacological Informatics at Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Deputy Director for Science, Moscow Collaborating Center of the UNESCO Trace Elements Institute; Leading Researcher, Storage and Analysis of Big Data Center at M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 783-3327; e-mail: unesco.gromova@gmail.com (SPIN: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

Участие авторов / Contributing authors

В.А.Максимов – научная идея, общая концепция исследования, редактирование

V.A.Maksimov – scientific concept, general study concept, and editing

И.Ю.Торшин – концепция статьи, написание текста, статистическая обработка

I.Yu.Torshin – article concept, text writing, statistical processing

А.Г.Чучалин – общая концепция исследования, редактирование

A.G.Chuchalin – general study concept and editing

Л.Б.Лазебник – научная идея, дизайн исследования, редактирование

L.B.Lazebnik – scientific concept, study design, and editing

О.Н.Ткачева – составление плана обследования, ведение пациентов, сбор и обработка материала

O.N.Tkacheva – examination plan preparation, case management, collection and processing of materials

И.Д.Стражеско – составление плана обследования, ведение пациентов, сбор и обработка материала

I.D.Strazhesko – examination plan preparation, case management, collection and processing of materials

О.А.Громова – концепция статьи, дизайн исследования, написание текста

O.A.Gromova – article concept, study design, and text writing