

Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Часть 1. Период разгара клинических проявлений

Е.Р. Мескина^{✉1}, Е.Е. Целипанова¹, М.К. Хадисова¹, Л.А. Галкина¹, Т.В. Сташко²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница», Домодедово, Россия

Аннотация

Цель. Определить клиническую эффективность и безопасность сорбированных пробиотиков *Bifidobacterium bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ) и *B. bifidum* 1 (5×10^7 КОЕ) в сочетании с *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 (5×10^7 КОЕ) для лечения пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у взрослых пациентов, не имеющих тяжелых факторов риска.

Материалы и методы. В открытое рандомизированное проспективное исследование включены 100 пациентов старше 18 лет с площадью поражения легких на компьютерной томограмме не более 75%. РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки обнаружена (методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции) у 72% участников. Диагностика COVID-19, стандартное обследование и лечение проведены согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России, версия 8 от 03.09.2020. В публикации представлены результаты применения *B. bifidum* 1 по 3 капсулы 2 раза в день в течение 10 дней.

Результаты. У получавших *B. bifidum* 1 к 10-му дню лечения частота слабости была меньше на 32% (отношение шансов – ОШ 0,25 [95% доверительный интервал – ДИ 0,11–0,59]), гипосмии/дисгевзии – на 22% (ОШ 0,40 [0,17–0,90]), кашля – на 24% (ОШ 0,38 [0,17–0,84]). Пробиотик *B. bifidum* 1 сокращал продолжительность слабости на 3 дня [1,1–4,9], гипосмии/дисгевзии – на 3,2 дня [1,3–5,1], кашля – на 1,9 дня [0,4–3,4], затрудненного дыхания – на 1,8 дня [0,7–2,7], диареи – на 1,7 дня [0,1–3,5]; снижали риск антибиотикоассоциированной диареи на 20% (ОШ 0,18 [0,05–0,68]). Дополнительное лечение требовалось реже на 24% ($p=0,005$). Не выявлено побочных действий *B. bifidum* 1.

Заключение. Применение сорбированных *B. bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ) улучшало самочувствие пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией средней тяжести и сокращало продолжительность диарейного синдрома в короткие сроки. Профиль безопасности их применения был высоким. Необходимы дополнительные исследования для уточнения противовоспалительных эффектов сорбированного пробиотика.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, лечение, сорбированные пробиотики, бифидобактерии, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum* 8P-A3

Для цитирования: Мескина Е.Р., Целипанова Е.Е., Хадисова М.К., Галкина Л.А., Сташко Т.В. Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Часть 1. Период разгара клинических проявлений. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 456–464. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200835

ORIGINAL ARTICLE

Efficiency of application of sorbed probiotics in complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Part 1. Heating clinical displays period

Elena R. Meskina^{✉1}, Elena E. Tselipanova¹, Marima K. Khadisova¹, Lidiya A. Galkina¹, Tatyana V. Stashko²

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Dovododovo Central Town Hospital, Dovododovo, Russia

Abstract

Aim. Determine the clinical efficacy and safety of the sorbed probiotics *Bifidobacterium bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ) and *B. bifidum* 1 (5×10^7 КОЕ) in combination with *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 in the complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2 in adult patients without severe risk factors.

Materials and methods. An open, randomized prospective study included 100 patients (45 men, 55 women), aged 18 to 60 years without risk factors for severe COVID-19 with pneumonia confirmed by computed tomography, and an area of lung lesion no more than 75% (moderate forms). SARS-CoV-2 RNA in nasal and oropharyngeal swabs (RT-PCR) was detected in 72% of the participants, in the rest it was highly probable in terms of the aggregate parameters. Diagnostics of COVID-19 and its severity, the appointment of a standard examination and treatment were carried out in accordance with the Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of Russia, version 8 of 09.03.2020. This publication presents the results of using *B. bifidum* 1 (3 capsules twice a day for 10 days) during the peak of clinical manifestations (in a hospital).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мескина Елена Руслановна – д.м.н., зав. отд-нием детских инфекций отд. терапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Тел.: +7(916)121-61-72; e-mail: meskinaelena@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1960-6868

Целипанова Елена Евгеньевна – к.м.н., ст. науч. сотр. от-ния детских инфекций отд. терапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0002-0586-8402

Хадисова Марима Касумовна – к.м.н., науч. сотр. от-ния детских инфекций отд. терапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0001-8293-6643

Галкина Лидия Алексеевна – к.м.н., ст. науч. сотр. от-ния детских инфекций отд. терапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0002-0052-2867

Сташко Татьяна Владимировна – врач-инфекционист инфекционного отд-ния ДЦГБ. ORCID: 0000-0001-9654-9863

[✉]Elena R. Meskina. E-mail: meskinaelena@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1960-6868

Elena E. Tselipanova. ORCID: 0000-0002-0586-8402

Marima K. Khadisova. ORCID: 0000-0001-8293-6643

Lidiya A. Galkina. ORCID: 0000-0002-0052-2867

Tatyana V. Stashko. ORCID: 0000-0001-9654-9863

Results. In those who received sorbed *B. bifidum* 1, by the 10th day of treatment, the frequency of weakness was 32% lower (RR 0.55 [95% CI 0.24–0.73], OR 0.25 [0.11–0.59]); hypoosmia/dysgeusia – by 22% (RR 0.42 [0.05–0.65], OR 0.40 [0.17–0.90]) and cough – by 24% (RR 0.39 [0.07–0.60], OR 0.38 [0.17–0.84]). *B. bifidum* 1 reduced the average duration of weakness by 3 days [1.1–4.9], hypoosmia/dysgeusia by 3.2 days [1.3–5.1], cough by 1.9 days [0.4–3.4], dyspnea – by 1.8 days [0.7–2.7], diarrhea – by 1.7 days [0.1–3.5]; reduced the risk of antibiotic-associated diarrhea by 20% (RR 0.77 [0.24–0.93], OR 0.18 [0.05–0.68]). Due to the deterioration of the condition and the increase in the symptoms of respiratory failure, additional treatment was required less often by 24% ($p=0.005$). After the end of the intervention, the frequency of virologic debridement, levels of CRP, leukocytes, lymphocytes, platelets and the degree of lung damage on computed tomography did not statistically differ in the compared groups. No side effects of *B. bifidum* 1 (5×10^8 KOE) have been identified.

Conclusion. The use of sorbed *B. bifidum* 1 (5×10^8 KOE) improved the well-being of patients without risk factors with moderate viral (SARS-CoV-2) pneumonia and reduced the duration of diarrheal syndrome in a short time. The safety profile of their use was high. More research is needed to clarify the anti-inflammatory effects of the sorbed probiotic.

Keywords: COVID-19, pneumonia, treatment, probiotics, bifidobacteria, lactobacilli, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum* 8P-A3

For citation: Meskina ER, Tselipanova EE, Khadisova MK, Galkina LA, Stashko TV. Efficiency of application of sorbed probiotics in complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Part 1. Heating clinical displays period. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 456–464. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200835

Введение

Пандемия, вызванная новым коронавирусом (SARS-CoV-2), ассоциированным с тяжелым острым респираторным синдромом, является одной из самых серьезных текущих проблем здравоохранения во всем мире. В условиях глобальной чрезвычайной ситуации срочно необходимы безопасные и эффективные методы лечения COVID-19 (новой коронавирусной болезни). Однако имеющиеся доказательства все еще не позволяют сделать однозначный вывод об эффективности или неэффективности каких-либо противовирусных или иммуномодулирующих препаратов [1]. Обновленные метаанализы и системные обзоры результатов применения этиотропных и патогенетических средств лечения COVID-19 до сих пор представляют неопределенную информацию [2–4]. Вместе с тем спектр методов лечения быстро актуализируется, и поиск оптимальных схем лечения продолжается. К настоящему моменту зарегистрировано или проводится свыше 2800 клинических испытаний [5].

Одной из привлекательных терапевтических мишеней при COVID-19 может быть манипуляция микробиотой с применением пре- и пробиотиков, принимая во внимание их высокий профиль безопасности и хорошую переносимость. Опубликовано несколько всеобъемлющих обзоров, которые анализируют важные перекрестные ассоциации кишечной и респираторной микробиоты по оси «кишечник – легкие», обсуждают возможность нескольких путей потенциального взаимодействия между SARS-CoV-2, кишечным микробиомом, экспрессией ангиотензинпревращающего фермента-2 – рецептора вируса – в тонкой и толстой кишке, воспалением, гипериммунным воспалением и коагулопатией [6–8]. По имеющимся экспериментальным данным, состав кишечной микробиоты может определять вероятность развития и тяжесть клинических проявлений инфекции SARS-CoV-2 [9–11]. Определение возможного участия микробиома при COVID-19 по нескольким молекулярным механизмам у пациентов с тяжелыми факторами риска подробно рассмотрено в крупном обзоре J. Segal и соавт. [6], а вероятная способность пробиотиков профилактировать COVID-19 в качестве неспецифических иммуномодуляторов – в обзорах K. Gohil и соавт. и D. Larenas-Linnemann и соавт. [12, 13]. На сайте ClinicalTrials.gov (режим доступа: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>) зарегистрировано 10 клинических исследований потенциальной пользы различных пробиотиков при COVID-19 (на стадии рекрутирования участников), что является доказательством внимания научного сообщества к этому вопросу.

Мы представляем результаты исследования эффективности и безопасности российских сорбированных пробиотиков в комплексной терапии среднетяжелой формы

пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Отчет о результатах 1-й части исследования (в период разгара клинических проявлений) представлен в настоящей публикации.

Цель исследования – определить клиническую эффективность и безопасность сорбированных пробиотиков *Bifidobacterium bifidum* 1 (5×10^8 KOE) и *B. bifidum* 1 (5×10^7 KOE) в сочетании с *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 (5×10^7 KOE) в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у взрослых пациентов, не имеющих тяжелых факторов риска.

Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное (методом конвертов) проспективное контролируемое исследование в двух параллельных группах. В исследование включены 100 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, госпитализированных в профильный стационар с пневмонией среднетяжелого течения, вызванной SARS-CoV-2, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Для того чтобы оценить эффективность пробиотиков на течение диарейного синдрома при COVID-19, в группы вмешательства и контроля рандомизированы по 30 пациентов без диарейного синдрома и по 20 пациентов с таковым.

Диагноз пневмонии устанавливался согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России, версия 8.0 от 03.09.2020 (соответствуют последней версии 10.0 [1]), на основании результатов компьютерной томографии (КТ). В исследование включены пациенты с подтвержденной (ПНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки обнаружена) или высоковероятной COVID-19 (при наличии совокупности данных: контакт с больным COVID-19, характерные изменения в легких на компьютерной томограмме, лимфопения $\leq 1,5 \times 10^9$ /л) и с коморбидностью по индексу Чарлсона CIRS-G [14] не более 3 баллов. Критериями исключения были высокий риск тяжелой формы болезни и летального исхода [1], тяжелое состояние на скрининге, сатурация крови кислородом $SpO_2 < 85\%$, площадь поражения легких $> 75\%$, показания для проведения инвазивной искусственной вентиляции легких. Степень поражения легких оценивали по шкале КТ 1–4. Кислородозависимость определяли как нарастание гипоксемии (снижение сатурации крови кислородом от исходного уровня) в течение 15–30 мин после прекращения оксигенации. Наличие диареи оценивали визуально по изменению консистенции стула (по Бристольской шкале) по отношению к предыдущему периоду. Диареей считали тип стула 6 и 7 вне зависимости от частоты дефекаций в сутки. Основное лечение и стандартное обследование

Таблица 1. Шкала балльной оценки клинического состояния пациента в период лечения в стационаре

Симптом	Баллы				
	0	1	2	3	4
Лихорадка	≤36,9	37,0–37,9	38,0–38,9	≥39	–
Слабость	Нет	Умеренная быстрая утомляемость	Сильная, невозможно двигаться	–	–
Затрудненное дыхание	Нет	При физической нагрузке	В покое	–	–
ГБ	Нет	Легкая или умеренная, периодически	Сильная постоянно	–	–
Гипоосмия/дисгевзия	Нет	Чувствуются вкус и запах, но слабые запахи не определяются	Полное отсутствие ощущений запахов и вкуса	–	–
Частота дыханий в минуту	≤29	30–39	≥40	–	–
Частота сердечных сокращений	60–89	90–99	≥100	≤60	–
SpO ₂ , %	≥96	91–95	≤90	–	–
Кислородозависимость	Нет	Есть	–	–	–
Аускультативные изменения в легких	Нет	Есть	–	–	–
Кашель	Нет	Редкий	Частый влажный	Частый малопродуктивный	Частый сухой
Консистенция стула. балл про Бристольской шкале	≤4	5	6	7	–
Другие гастроинтестинальные жалобы (тошнота, рвота, боли в животе)	Нет	1 жалоба	2 жалобы	3 жалобы	–

дование проводили согласно рекомендациям Минздрава России, версия 8.0, актуальная на тот период. В момент госпитализации всем пациентам назначены гидроксихлорохин + азитромицин + цефтриаксон, оксигенация, симптоматическое лечение (жаропонижающие, антикоагулянты). Тоцилизумаб, кортикостероиды, лопинавир/ритонавир на скрининге не разрешены.

Состояние пациентов и весь комплекс симптомов фиксировали ежедневно. Дополнительно выраженность симптомов и их сумму для каждого пациента оценивали по балльной шкале на скрининге на 3, 5, 7 и 10-й день лечения (табл. 1).

После скринирования, получения данных, подтверждающих наличие или отсутствие диареи, и рандомизации пациенты из группы вмешательства получали следующую схему лечения сорбированными пробиотиками (пробиотическая схема – ПС). На период лечения в стационаре назначались сорбированные *B. bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ, СББ), по 3 капсулы 2 раза в день внутрь курсом 10 дней, после этого с 11-го дня лечения (в том числе в период амбулаторного наблюдения) – сорбированные *B. bifidum* 1 (5×10^7 КОЕ) в сочетании с *L. plantarum* 8P-A3 (СББЛП), 5×10^7 КОЕ каждого штамма, по 2 порошка 3 раза в день 14 дней. Схема применялась вне зависимости от сроков выписки из стационара и не прерывалась. При выписке из стационара препарат СББЛП

выдавался пациентам на руки в количестве, необходимом для завершения курса лечения. Они отмечали в дневниках факт приема/пропуска приема порошков СББЛП. Оценка состояния пациентов проведена путем телефонного контакта на 15 ± 1 день (последний день приема СББЛП). Дневники пациентов собраны на 30 ± 1 день после завершения курса СББ (или через 15 ± 1 день после завершения ПС). Через 15 дней после завершения ПС качество жизни пациентов оценено по опроснику Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [15].

Сорбированный пробиотик *B. bifidum* 1 [Пробифор® (РУ ЛС-002558, ООО «Аван», Россия)] содержит в капсуле *B. bifidum* 1 не менее 500 млн колониеобразующих единиц (5×10^8 КОЕ), сорбированных на активированном угле, лактозы моногидрат до 0,20 г. Сорбированный пробиотик *B. bifidum* 1 в сочетании с *L. plantarum* 8P-A3 [Флорин® форте (РУ ЛС-002119, ООО «Аван», Россия)] содержит не менее 50 млн колониеобразующих единиц (5×10^7 КОЕ) каждого штамма, лактозы моногидрат – до 0,85 г. СББ и СББЛП назначались согласно инструкциям по применению.

Пациенты обследовались дважды: на скрининге и на 10-й день лечения. Комплекс обязательного обследования включал общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, КТ органов грудной клетки, мазок из носа и ротоглотки для определения РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции

Таблица 2. Клиническая характеристика групп вмешательства и контроля

Показатель	Группа вмешательства, n=50	Группа контроля, n=50	Достоверность, p
Возраст, лет, Me [25–75%]	55,5 [41–56]	48,0 [41–54]	0,722
Мужчины, n (%)	22 (28)	23 (27)	0,841
Женщины, n (%)	44 (56)	46 (54)	
РНК SARS-CoV-2+, n (%)	34 (68)	38 (76)	0,373
Лихорадка, n (%)	48 (96)	49 (98)	0,558
Слабость, n (%)	50 (100)	50 (100)	1,0
ГБ, n (%)	30 (60)	36 (72)	0,206
Гипоосмия/дисгевзия, n (%)	35 (70)	27 (54)	0,100
Кашель, n (%)	50 (100)	49 (98)	0,315
Затрудненное дыхание, n (%)	38 (76)	36 (72)	0,649
Хрипы в легких, n (%)	13 (26)	18 (36)	0,280
Тахикардия, n (%)	23 (46)	29 (58)	0,230
SpO ₂ <96%, n (%)	17 (34)	12 (24)	0,221
КТ1, n (%)	10 (20)	8 (16)	0,873
КТ2, n (%)	24 (48)	25 (50)	df=2
КТ3, n (%)	16 (33)	17 (34)	0,558
Боли в животе, n (%)	1 (2)	2 (4)	
Тошнота и/или рвота, n (%)	2 (4)	3 (6)	0,647
Диарея, n (%)	20 (40)	20 (40)	1,0
Лейкопения, n (%)	18 (36)	12 (24)	0,191
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, M±SD	5,21±2,07	5,28±1,90	0,868
Лимфоцитопения, n (%)	33 (66)	41 (82)	0,069
в том числе <1,0×10 ⁹ /л	12 (24)	11 (22)	0,813
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, M±SD	1,48±0,61	1,40±0,54	0,474
Тромбоцитопения, n (%)	28 (56)	23 (46)	0,318
в том числе <100×10 ⁹ /л	2 (4)	3 (6)	0,647
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, M±SD	192,7±89,4	193,2±69,2	0,973
СРБ повышен, n (%)	47 (94)	48 (96)	0,647
в том числе >100 мг/л	15 (30)	17 (34)	0,669
СРБ, мг/л, M±SD	63,3±40,5	71,2±43,1	0,362
Суммарный балл выраженности симптомов, M±SD	13,1±3,1	13,0±3,4	0,902
День болезни на момент вмешательства, M±SD	6,9±3,3	7,7±3,3	0,182

Примечание. При сравнении качественных показателей использован критерий χ^2 , количественных – t-критерий Стьюдента.

(использовалась диагностическая тест-система, предназначенная для рутинной диагностики в стационаре). Учитывались результаты определения РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки на предгоспитальном этапе лечения.

Исследование проведено согласно правилам ICH GCP E6 и требованиям Хельсинкской декларации, в соответствии с ГОСТ Р 52379–2005. Протокол и текст информированного согласия одобрены независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (№9 от 1 сентября 2020 г.).

В группу вмешательства и контроля рандомизированы по 50 участников, из них 30 – без диарей, 20 – с диареей. Курс СББ (10 дней) закончили все пациенты (100%), поэтому в анализ его эффективности в период разгара проявлений болезни включены все пациенты. В период амбулаторного

наблюдения выбыли 6 (6%) пациентов из-за потери связи. Оценка эффективности полной ПС и качества жизни через 15 дней после нее проведена на материалах наблюдения и обследования 94 пациентов. Результаты применения СББ представлены в настоящей публикации, а полной ПС – в последующей.

В качестве первичных критериев эффективности принята частота регистрации основных симптомов болезни на 7 и 10-й день вмешательства, отрицательных результатов определения РНК SARS-CoV-2 на 10-й день. Вторичные критерии эффективности – средняя продолжительность симптомов, частота нормальных значений С-реактивного белка (СРБ), положительная динамика поражения легких по итогам КТ на 10-й день лечения. Учитывали все возможные побочные действия и нежелательные явления во взаимосвя-

Таблица 3. Частота (%) основных симптомов пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в группах вмешательства и контроля на день лечения

Симптомы	Частота регистрации симптомов на день лечения														
	скрининг			3-й день			5-й день			7-й день			10-й день		
	СББ, %	контроль, %	<i>p</i> , χ^2	СББ, %	контроль, %	<i>p</i> , χ^2	СББ, %	Контроль, %	<i>p</i> , χ^2	СББ, %	Контроль, %	<i>p</i> , χ^2	СББ, %	Контроль, %	<i>p</i> , χ^2
Лихорадка	96	98	0,154	32	54	0,030	18	30	0,161	8	18	0,138	0	0	1,0
Слабость	100	100	1,0	96	100	0,154	84	100	0,004	60	90	<0,001	26	58	0,002
Гипоосмия/дисгевзия	70	54	0,100	84	74	0,220	78	64	0,123	50	60	0,315	30	52	0,026
Кашель	100	98	0,315	100	96	0,154	100	96	0,154	80	92	0,084	38	62	0,017
ГБ	60	72	0,206	32	68	<0,001	18	50	<0,001	10	30	0,013	0	14	0,007
Затрудненное дыхание	76	72	0,649	48	66	0,070	22	46	0,012	12	32	0,016	2	12	0,051
Диарея	40	40	1,0	6	28	<0,001	0	26	<0,001	2	22	0,003	0	20	<0,001
SpO ₂ <95	34	24	0,271	6	14	0,229	6	12	0,295	2	12	0,051	2	8	0,148
Кислородозависимость	4	4	1,0	2	2	1,0	2	6	0,308	2	6	0,308	0	4	0,154

Примечание. Группа вмешательства (группа СББ) – *n*=50; группа контроля – *n*=50.

визи с применением ПС. Если при наблюдении отмечалось прогрессирующее течение пневмонии, требующее в интересах пациента назначения иммуномодулирующей терапии (кортикостероиды, тоцилизумаб), эти случаи не исключались из анализа. Частота необходимости такой терапии учитывалась в качестве одного из критериев эффективности ПС.

Группы вмешательства и контроля по клиническим характеристикам сопоставимы (табл. 2). Преобладала умеренная степень поражения легких.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2011, Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), а для совокупностей, отличных от нормальных, – в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей. Дискретные признаки представлены в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений). Проверка нулевой гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью *t*-критерия Стьюдента (для двух независимых групп), парного *t*-критерия Стьюдента (для двух зависимых переменных) и однофакторного дисперсионного анализа (для сравнения нескольких групп одновременно) с последующим расчетом достигнутых уровней значимости (критерий наименьшей значимой разности). При сравнении качественных признаков использован критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее пяти, а также критерий Макнемара при сравнении динамики качественно признака. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Качественное суждение о значимости статистических отличий проводили с помощью 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, доли, разности средних и долей. Если ДИ разности средних не содержал ноль, отличия между группами считали значимыми.

Для оценки величины эффекта терапии использовались критерии риска пользы и вреда: частота события в группах лечения и контроля, ОР события в сравниваемых группах, сокращение относительного риска, сокращение абсолютного риска, число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход, отношение шансов (ОШ) события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах с расчетом ДИ. ОШ<1 свидетельствует о снижении риска, ОШ=1 – об отсутствии эффекта, ОШ>1 – об увеличении риска.

Результаты

Частота основных симптомов заболевания на день вмешательства представлена в табл. 3. Существенная разница динамики лихорадки и кислородозависимости в сравниваемых группах отсутствовала, однако головная боль (ГБ) и диарея значительно реже регистрировались у получавших СББ (к 3-му дню). Слабость и затрудненное дыхание пациенты группы вмешательства ощущали реже уже к 5-му дню, а гипоосмию/дисгевзию – к 10-му. В этой временной точке лихорадка и признаки дыхательной недостаточности (недостаточное насыщение капиллярной крови кислородом, затрудненное дыхание и кислородозависимость) отсутствовали у подавляющего большинства наблюдавшихся пациентов. Однако слабость, гипоосмия/дисгевзия и кашель сохранялись долго. Более 1/2 пациентов контрольной группы имели эти симптомы в эти сроки. На 10-й день лечения у всех пациентов группы вмешательства стул был нормальным, тогда как у 20% из группы контроля его характер был патологическим (см. табл. 3). В целом симптомы, характеризующие общее состояние пациентов, кашель и диарея в последней временной точке оценки эффективности отмечены значительно реже, если в комплексной терапии применялись СББ (см. табл. 3).

В связи с длительной упорной лихорадкой в совокупности с усилением признаков воспалительной реакции

Таблица 4. Критерии сокращения частоты симптомов к 10-му дню в группах вмешательства и контроля

Симптомы	ЧИЛ/95% ДИ	ЧИК/95% ДИ	САР/95% ДИ	СОР/95% ДИ	ОШ/95% ДИ	ЧБНЛ/95% ДИ	<i>p</i> , χ^2
Слабость	26,0/ 14,6–40,3	58,0/ 43,2–71,8	0,32/ 0,14–0,50	0,55/ 0,24–0,73	0,25/0,11–0,59	3,13/1,98–7,30	0,002
ГБ	0	14,0/5,8–26,7	0,14/ 0,04–0,24	–	–	7,14/4,23–22,8	0,007
Гипоосмия/дисгевзия	30,0/ 17,9–44,6	52,0/ 37,4–66,3	0,22/ 0,03–0,41	0,42/ 0,05–0,65	0,40/ 0,17–0,90	4,54/ 2,45–31,17	0,026
Кашель	38,0/ 24,7–52,8	62,0/ 47,2–75,4	0,24/ 0,05–0,43	0,39/ 0,07–0,60	0,38/ 0,17–0,84	4,17/ 2,32–20,11	0,017
Диарея	0	20,0/ 10,0–33,7	0,2/0,09–0,31	–	–	5,0/3,22–11,22	<0,001
Антибиотикоассоциированная диарея	6,0/1,3–16,6	26,0/ 14,6–40,3	0,2/0,06–0,34	0,77/ 0,24–0,93	0,18/ 0,05–0,68	5,0/3,0–16,20	0,007

Примечание. ЧИЛ – частота исходов в группе лечения, ЧИК – частота исходов в группе контроля, САР – сокращение абсолютного риска, СОР – сокращение относительного риска, ЧБНЛ – число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход.

Таблица 5. Критерии качественной значимости статистических отличий длительности симптомов в группах вмешательства и контроля

Симптомы	Статистические показатели						<i>p</i> , <i>t</i>	
	средняя длительность		дисперсия		Разница средних	95% ДИ нижний		95% ДИ верхний
	группа вмешательства	группа контроля	группа вмешательства	группа контроля				
Слабость	8,4	11,4	9,35	13,06	3	1,1	4,9	<0,001
ГБ	4,1	6,1	4,81	13,56	2	-0,1	4,1	0,011
Гипоосмия / гипогевзия	7,2	10,4	4,45	9,58	3,2	1,3	5,1	<0,001
Кашель	9,4	11,3	5,54	8,02	1,9	0,4	3,4	<0,001
Затрудненное дыхание	4,7	6,5	5,29	8,41	1,8	0,7	2,7	0,004
Хрипы в легких	2,6	4,1	6,76	4,41	1,5	-0,4	3,0	0,024
Диарея	1,8	3,5	0,17	2,35	1,7	0,1	3,5	<0,001
Койко-день	11,5	12,8	9,07	9,02	1,3	-0,9	3,9	0,039

Примечание. *t* – критерий Стьюдента.

и/или нарастанием симптомов дыхательной недостаточности дополнительное лечение потребовалось 12 и 36% пациентов ($p=0,005$), т.е. реже в группе вмешательства. В том числе инфузии тоцилизумаба выполнены 10 и 18% пациентов, получавших и не получавших СББ соответственно ($p=0,250$). Замена цефтриаксона на левофлоксацин проведена в 2 и 18% случаев соответственно ($p=0,008$). Перевод на искусственную вентиляцию легких не потребовался ни одному участнику исследования. Нарастание площади поражения легких на контрольной КТ зарегистрировано у 6 и 20% пациентов в сравниваемых группах ($p=0,041$). Не установлено статистической разницы разнонаправленной динамики данных КТ в зависимости от вида лечения, за исключением нарастания очагов консолидации у получавших СББ ($p=0,015$).

Следует отметить, что у 6 и 26% больных на 5–7-й день лечения отмечена умеренной выраженности диарея *de novo*, которая расценена как антибиотикоассоциированная, причем значительно реже – у получавших СББ ($p=0,007$).

Повторное выделение РНК SARS-CoV-2 зарегистрировано у 14 и 22% пациентов в сравниваемых группах соответственно ($p=0,298$).

Критерии величины эффекта СББ к 10-му дню лечения отображены в **табл. 4**. Из нее видно, что в момент окончания 1-го этапа ПС слабость, ГБ, гипоосмия/дисгевзия, кашель и диарея встречались реже в группе вмешательства на 14–32%. Величина эффекта СББ проверена с использованием 95% ДИ для разницы средних, что позволило исключить слабые эффекты (**табл. 5**). С 95% вероятностью можно судить о том, что назначение СББ существенно уменьшало продолжительность слабости, гипоосмии/дисгевзии, кашля, затрудненного дыхания и диареи (95% ДИ не содержит ноль). И несмотря на то, что к 10-му дню жалобы на затрудненное дыхание в группах не отличались по частоте, тем не менее их длительность была короче в среднем на 1,5 дня (**см. табл. 3, 5**).

В конечном итоге интегральный показатель выраженности проявлений болезни в сравниваемых группах был меньше, начиная уже с 3-го дня вмешательства (**рис. 1**).

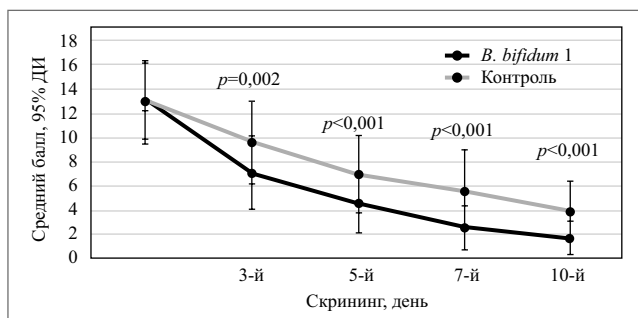


Рис. 1. Средний суммарный балл ($M \pm SD$) выраженности проявлений болезни на день лечения в группах вмешательства и контроля.

В динамике наблюдения отмечено статистически значимое увеличение среднего содержания лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов с одновременным снижением СРБ до $21,2 \pm 15,0$ и $27,3 \pm 20,0$ мг/л ($p > 0,05$) в сравниваемых группах соответственно. Отсутствие разницы между группами подтверждено после стратификации в зависимости от назначения иммуномодулирующих препаратов в связи с прогрессией клинических симптомов.

Стратификация пациентов на четыре группы по наличию диареи (две из них с диареей и без диареи получали СББ, две – не получали) не обнаружила существенных отличий симптомокомплекса COVID-19 у получавших или не получавших СББ как в момент включения в исследование, так и после окончания вмешательства. Разница четырех сравниваемых групп определялась фактом применения СББ. Диарейный синдром не оказал статистического влияния на другие эффекты СББ (данные не приведены).

Не обнаружено каких-либо побочных проявлений назначения СББ. Не регистрировались также клинически значимые нежелательные явления препаратов основной терапии, потребовавшие их замены. Результаты исследования не продемонстрировали негативного влияния азитромицина в составе комплексной терапии на эффекты СББ.

Обсуждение

Несмотря на беспрецедентное количество научных исследований и накопившийся практический опыт, до сих пор отсутствуют лицензированные во всех странах противовирусные средства с безусловно доказанной клинической эффективностью для лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Большинство фармакологических вмешательств сопряжено с широким спектром побочных эффектов и неопределенными последствиями для здоровья. Поэтому поиск препаратов с приемлемым профилем безопасности, которые могли бы оказать значимый эффект на течение COVID-19, крайне важен в настоящее время.

Возможность манипулировать микробиотой для достижения терапевтических эффектов научно обоснована в последние годы. Доказательством повышенного интереса к применению пробиотиков при COVID-19 могут быть более 90 публикаций, найденных только в базе данных PubMed.gov (по ключевым словам «probiotics» и «COVID-19»), 17 из которых опубликованы уже в 2021 г. Главным образом работы представляют собой обзоры научной литературы, обосновывающие возможности в этой области. Клинические исследования пока находятся в стадии рекрутинга

участников. Данное исследование – первое законченное научное исследование, оценивающее эффекты сорбированных пробиотиков у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Статистический анализ показал, что СББ уменьшали продолжительность слабости, гипоосмии/дисгевзии, кашля, затрудненного дыхания и диареи. Такая последовательность исчезновения симптомов закономерна для COVID-19 [16], причем жалобы на гипоосмию/дисгевзию обычно ликвидируются позже других [17]. Поэтому представляется, что порядок исчезновения жалоб может быть дополнительным свидетельством более быстрого выздоровления у получавших СББ. Влияние препарата на сроки ликвидации диареи, ассоциированной с COVID-19, и профилактика антибиотикоассоциированной диареи были ожидаемы, принимая во внимание наибольший опыт применения пробиотиков при инфекционных и неинфекционных гастроинтестинальных расстройствах. Быстрое улучшение самочувствия пациентов, получавших СББ, позволяет полагать, что сорбированный пробиотик мог повлиять на субъективную генерацию жалоб при COVID-19.

Имеются сообщения, что жалоба на гипоосмию при COVID-19 достоверно коррелировала с показателями тревожности, но не с показателями носового дыхания [18], а пациенты с гастроэзофагеальными расстройствами и язвенной болезнью желудка чаще сообщали о гипоосмии [19]. Предварительные исследования показали, что частота жалоб на гипоосмию была выше у женщин, чем у мужчин [20], однако объективные оценки нарушения обоняния не подтвердили гендерную зависимость [19].

Ассоциация генерации симптомов COVID-19 с психофизиологическим состоянием пациента обсуждается также на примере восприятия затруднений дыхания. Отмечены диссоциация жалоб на затрудненное дыхание и истинной гипоксемии, несоответствие клинического статуса низкой сатурации кислородом субъективной оценке его недостатка [21]. Повреждение нейронов мозга при COVID-19 может менять восприятие одышки и контроль дыхания [22].

Представляется, что полученные эффекты применения *B. bifidum 1* в остром периоде заболевания могут быть обусловлены взаимодействием комплекса механизмов по осям «мозг – кишечник» и «кишечник – легкие» [23], включая возможное влияние на функции мозга и структур нервной системы. Но и другие механизмы – продукция сигнальных метаболитов и нейротрансмиттеров, индукция иммунных клеток и модуляция иммунного ответа, снижение системного воспаления, активация системы интерферона [24] – также участвуют в достижении клинической цели. Это вероятно, учитывая, что дисбиоз может опосредовать выраженность воспалительной реакции и способствовать сохранению симптомов COVID-19 [9].

Мы не обнаружили значимых эффектов СББ на динамику СРБ и клеток периферической крови, хотя имеются сведения о такой возможности [25]. Мы не оценивали содержание этих маркеров в промежуточных временных точках между этапом скрининга и окончанием курса терапии. Следовательно, нельзя считать этот вопрос окончательно решенным, поскольку выраженность воспаления при COVID-19 может быть связана через аминокислотные пути с кишечной микробиотой [23]. Не обнаружено также разницы площади поражения легких на компьютерной томограмме между группами вмешательства и контроля в конечной временной точке 1-го этапа ПС, хотя более высокая частота очагов консолидации в легких у полу-

чавших СББ может косвенно подтверждать более позднюю стадию развития пневмонии. Консолидация очагов «матового стекла» нередко встречается на позднем этапе развития вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 [26].

В качестве основного ограничения работы следует признать отсутствие ослепления вмешательством. Не была оценена динамика других маркеров воспаления. Безусловно, интересными могли бы быть результаты изучения уровня цитокинов и других иммунологических показателей пациентов, которые более точно отображали бы потенциальный спектр влияния СББ. Полученные данные о том, что ухудшение рентгенологической картины в легких к 10-му дню лечения у получавших СББ встречалось несколько реже, следует считать предварительными. Эти сведения могут быть поводом перспективной оценки результатов КТ через месяц после СББ, так как рентгенологические изменения при вирусной SARS-CoV-2-пневмонии могут сохраняться долго [27]. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволили бы определить реальный размер противовоспалительного действия СББ и их профилактическую эффективность.

Достаточный для рекомендаций к применению при COVID-19 профиль эффективности и безопасности СББ, вероятно, достигается за счет особой технологии производства – сорбции бифидобактерий на носителе с формированием микроколоний.

Заключение

Включение сорбированных *B. bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ, Пробифор®) в стандартную схему лечения среднетяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с низким индексом коморбидности по Чарлсону к 10-му дню лечения

сокращало частоту слабости на 32% (ОР 0,55 [95% ДИ 0,24–0,73], ОШ 0,25 [0,11–0,59]), гипоосмии/дисгевзии – на 22% (ОР 0,42 [0,05–0,65], ОШ 0,40 [0,17–0,90]) и кашля – на 24% (ОР 0,39 [0,07–0,60], ОШ 0,38 [0,17–0,84%]). Диарея у получавших *B. bifidum* 1 в эти сроки отсутствовала (сокращение абсолютного риска 0,2 [0,09–0,31], $p < 0,001$).

У получавших *B. bifidum* 1 продолжительность слабости была короче на 3 дня [1,1–4,9], гипоосмии/дисгевзии – на 3,2 дня [1,3–5,1], кашля – на 1,9 дня [0,4–3,4], затрудненного дыхания – на 1,8 дня [0,7–2,7], диареи – на 1,7 дня [0,1–3,5].

B. bifidum 1 сокращали риск антибиотикоассоциированной диареи на 20% (ОР 0,77 [0,24–0,93], ОШ 0,18 [0,05–0,68]).

Оценка в двух временных точках (скрининг и 10-й день лечения) содержания СРБ, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, площади изменений при КТ органов грудной клетки не обнаружила эффектов *B. bifidum* 1.

РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки на 10-й день лечения выделен у 14% получавших *B. bifidum* 1 и у 22% – в контроле.

Профиль безопасности *B. bifidum* 1 в дозе 5×10^8 КОЕ был высоким, не выявлено каких-либо побочных действий, а также нежелательных явлений стандартной терапии COVID-19. Эффекты достигнуты в условиях применения антибактериальной терапии, включая азитромицин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена и финансировалась в соответствии с договором на проведение научно-исследовательской работы №2629н от 16 июля 2020 г. ООО «Аван» (Россия) с ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Список сокращений

ГБ – головная боль
ДИ – доверительный интервал
КТ – компьютерная томография
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов

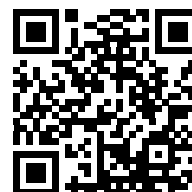
ПС – пробиотическая схема
СББ – сорбированные бифидобактерии
СББЛП – сорбированные бифидобактерии *B. bifidum* 1 + *L. plantarum* 8P-A3
СРБ – С-реактивный белок

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Ссылка активна на: 16.03.2021 [Ministry of Health of the Russian Federation. Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 10 (02/08/2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Accessed: 16.03.2021 (In Russ.)].
2. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644
3. Artese A, Svicher V, Costa G, et al. Current status of antivirals and druggable targets of SARSCoV-2 and other human pathogenic coronaviruses. *Drug Resist Updat.* 2020;53:100721. doi: 10.1016/j.drug.2020.100721
4. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for Covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980. Update in: *BMJ.* 2020;370:m3536 (Update in: *BMJ.* 2020;371:m4852).
5. ВОЗ. Лекарственная терапия при COVID-19. Вариативные рекомендации 20 ноября 2020 года. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336729/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-rus.pdf?sequence=7&isAllowed=y>. Ссылка активна на: 23.01.2020 [WHO. Drug therapy for COVID-19. Variable Recommendations November 20, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336729/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-rus.pdf?sequence=7&isAllowed=y>. Accessed: 23.01.2020 (In Russ.)].
6. Segal JP, Mak JWY, Mullish BH, et al. The gut microbiome: an under-recognized contributor to the COVID-19 pandemic? *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1-14. doi: 10.1177/1756284820974914
7. McIlroy JR, Mullish BH, Goldenberg SD, et al. Intestinal microbiome transfer, a novel therapeutic strategy for COVID-19 induced hyperinflammation?: In reply to, 'COVID-19: Immunology and treatment options', Felsenstein, Herbert McNamara et al. 2020'. *Clin Immunol.* 2020;218:108542. doi: 10.1016/j.clim.2020.108542
8. Ahlawat S, Asha, Sharma KK. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res.* 2020;286:198103. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198103

9. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020
10. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, et al. Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. *Cell*. 2017;168(5):928-43.e11. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.022
11. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(2):276-84. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322294
12. Gohil K, Samson R, Dastager S, Dharne M. Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: something is better than nothing. *3 Biotech*. 2021;11(1):1. doi: 10.1007/s13205-020-02554-1
13. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, et al. Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions. *World Allergy Organ J*. 2020;13(11):100476. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100476
14. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41(3):237-48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005-n
15. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *Sf-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Lincoln RI: Quality Metric Incorporated, 2000.
16. Gautret P, Million M, Jarrot PA, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(12):1159-84. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640
17. Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB, et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102889. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102889
18. Kavaz E, Tahir E, Bilek HC, et al. Clinical significance of smell and taste dysfunction and other related factors in COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;1-10. doi: 10.1007/s00405-020-06503-9
19. Vaira LA, Lechien JR, Khalife M, et al. Psychophysical Evaluation of the Olfactory Function: European Multicenter Study on 774 COVID-19 Patients. *Pathogens*. 2021;10(1):62. doi: 10.3390/pathogens10010062
20. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):889-90. doi: 10.1093/cid/ciaa330
21. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356-60. doi: 10.1164/rccm.202006-2157CP
22. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, et al. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;198:106217. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106217
23. Gou W, Fu Y, Yue L, et al. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. *MedRx*. 2020:1-44. doi: 10.1101/2020.04.22.20076091
24. Shahbazi R, Yasavoli-Sharafi H, Alsadi N, et al. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules*. 2020;25(21):4891. doi: 10.3390/molecules25214891
25. Mazidi M, Rezaie P, Ferns GA, Vatanparast H. Impact of Probiotic Administration on Serum C-Reactive Protein Concentrations: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Nutrients*. 2017;9(1):20. doi: 10.3390/nu9010020
26. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-21. doi: 10.1148/radiol.2020200370
27. Hani C, Trieu NH, Saab I, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(5):263-8. doi: 10.1016/j.diii.2020.03.014

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2021



OMNIDOCTOR.RU