

# Новые возможности противовоспалительной терапии в комплексном лечении пациентов с COVID-19

Е.В.Мелехина<sup>1</sup>, А.Д.Музыка<sup>1</sup>, Е.Ю.Солдатова<sup>1</sup>, Н.В.Есакова<sup>2</sup>,  
О.П.Воронко<sup>3</sup>, Р.В.Евсюков<sup>1</sup>, О.О.Погорелова<sup>1</sup>, Ж.Б.Понежева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Жуковская городская клиническая больница, Московская область, Российская Федерация

Препараты противовирусного и противовоспалительного действия, используемые у пациентов с COVID-19, в настоящее время демонстрируют большое количество побочных эффектов. В связи с этим необходимость поиска эффективных и безопасных средств для профилактики и лечения COVID-19 сохраняется.

**Цель.** Оценить опыт применения противовоспалительного препарата аммония глицирризината (АГ) в комплексном лечении взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней степени тяжести.

**Пациенты и методы.** В наблюдательную программу были включены 172 пациента: 123 человека получали дополнительно к стандартной терапии препарат АГ в течение 10 дней (основная группа), 49 человек – только стандартную терапию (группа сравнения). В период наблюдения осуществлялся ежедневный контроль физикальных данных, степень выраженности каждого симптома оценивалась по балльной шкале, тяжесть состояния – по шкале NEWS.

**Результаты.** У пациентов основной группы относительно группы сравнения в более короткие сроки наблюдалась нормализация состояния по балльной оценке по шкале NEWS: на 8-й день лечения доля пациентов с оценкой 0 баллов (утро/вечер) была достоверно выше (35 и 16% соответственно,  $p = 0,016$ ). На фоне лечения АГ отмечалось быстрое восстановление показателей: сатурации кислорода ( $SpO_2 \geq 96\%$ ), частоты дыхания; было выявлено раннее начало продукции мокроты (на 3-й день наблюдения), уже на 7–8-й дни наблюдения удалось купировать ее выделение. Хрипы появлялись у пациентов основной группы достоверно раньше, при этом также отмечалась тенденция к более быстрому их разрешению, чем в группе сравнения. Частота назначения инфузионной терапии 3-х и более антибактериальных препаратов в основной группе составила 45 и 11% соответственно и была ниже относительно группы сравнения (67 и 31% соответственно,  $p = 0,008$ ,  $p = 0,006$ ).

**Заключение.** Включение противовоспалительного препарата АГ в терапию пациентов со среднетяжелыми формами COVID-19 позволяет в более короткие сроки уменьшить тяжесть и выраженность клинических симптомов заболевания, восстановить дренажную функцию легких и повысить эффективность проводимой комплексной терапии, снижая необходимость в увеличении ее объема и оказывая положительное влияние на прогноз течения заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-Cov-2, коронавирус, пневмония, аммония глицирризинат, глицирризиновая кислота, глицирризин, взрослые

**Для цитирования:** Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю., Есакова Н.В., Воронко О.П., Евсюков Р.В., Погорелова О.О., Понежева Ж.Б. Новые возможности противовоспалительной терапии в комплексном лечении пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2021; 19(2): 27–36. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-27-36

## New opportunities of antiinflammatory therapy in comprehensive treatment for COVID-19

E.V.Meleshina<sup>1</sup>, A.D.Muzyka<sup>1</sup>, E.Yu.Soldatova<sup>1</sup>, N.V.Esakova<sup>2</sup>,  
O.P.Voronko<sup>3</sup>, R.V.Evsyukov<sup>1</sup>, O.O.Pogorelova<sup>1</sup>, Zh.B.Ponezheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Academician Yu.E.Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Zhukovsky Clinical Hospital, Moscow Region, Russian Federation

### Для корреспонденции:

Мелехина Елена Валериевна, доктор медицинских наук, доцент по специальности педиатрия, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а  
Телефон: (495) 672-1158  
E-mail: e.meleshina@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-9238-9302

Статья поступила 18.05.2021 г., принята к печати 26.08.2021 г.

© Издательство «Династия», 2021

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

### For correspondence:

Elena V. Meleshina, MD, PhD, DSc, Associate Professor in Pediatrics, Senior Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance

Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation  
Phone: (495) 672-1158  
E-mail: e.meleshina@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-9238-9302

The article was received 18.05.2021, accepted for publication 26.08.2021

Antiviral and antiinflammatory drugs used in patients with COVID-19 are currently showing multiple side effects. This necessitates the search for effective and safe medications for the prevention and treatment of COVID-19.

**Objective.** To evaluate the experience of using ammonium glycyrrhizinate (AG), an antiinflammatory drug, in comprehensive treatment of adult patients hospitalized with moderate COVID-19.

**Patients and methods.** This observational study included 172 patients; 123 of them received AG in addition to standard therapy (experimental group), whereas 49 individuals received only standard therapy (control group). During the follow-up period, we performed daily monitoring of physical parameters, severity of each symptom, and overall condition using the NEWS scale.

**Results.** Patients in the experimental group demonstrated faster improvement and normalization of their NEWS score compared to controls: the proportion of individuals with NEWS score 0 (day/night) on day 8 was significantly higher among those receiving AG than among controls (35% vs 16%;  $p = 0.016$ ). Therapy with AG ensured rapid normalization of important parameters, including oxygen saturation ( $SpO_2 \geq 96\%$ ) and respiratory rate. Patients in the experimental group started sputum production early (on day 3), and already by day 7–8 had this symptom subsided. Individuals receiving AG developed wheezing significantly earlier than controls; moreover, there was a trend to faster resolution of this symptom in the experimental group than in the control group. A total of 45% and 11% of patients in the experimental group required infusion therapy and administration of at least 3 antibacterial drugs, respectively; these proportions were lower than those in the control group (67% and 31%, respectively;  $p = 0.008$ ,  $p = 0.006$ ).

**Conclusion.** The inclusion of AG in the treatment scheme for patients with moderate COVID-19 ensured earlier recovery, resolution of clinical symptoms, and restoration of the drainage function of the lungs. AG increased the efficacy of comprehensive therapy, reducing the need to increase its intensity, and had a positive effect on the disease prognosis.

**Key words:** COVID-19, SARS-Cov-2, coronavirus, pneumonia, ammonium glycyrrhizinate, glycyrrhizic acid, glycyrrhizin, adults

**For citation:** Melekhina E.V., Muzyka A.D., Soldatova E.Yu., Esakova N.V., Voronko O.P., Evsyukov R.V., Pogorelova O.O., Ponezheva Zh.B. New opportunities of antiinflammatory therapy in comprehensive treatment for COVID-19. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021; 19(2): 27–36. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-27-36

Пандемия инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в марте 2020 г., и к настоящему моменту очевидно, что инфекционный процесс при данном заболевании состоит из двух основных патогенетических механизмов, развивающихся последовательно: катаральный период, связанный с вирусемией и репликацией вируса, и тромбовоспалительный синдром, возникающий на 2–3-й неделях болезни и выраженный в различной степени, вплоть до «цитокинового шторма». Опыт ведения пациентов с COVID-19 с начала пандемии продемонстрировал большое количество побочных эффектов от применяемых препаратов противовирусного и противовоспалительного действия, в связи с чем по-прежнему существует необходимость поиска эффективных и безопасных средств для профилактики и лечения COVID-19.

Еще в начале пандемии COVID-19 в мировой литературе стали появляться сообщения о теоретической и клинически подтвержденной эффективности препаратов на основе солодки для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. При этом глицирризиновая кислота (ГК, глицирризин) была представлена наиболее ценным в фармакологическом отношении метаболитом, определяющим основной спектр биологической активности данного растения в виде противовоспалительного, мукоактивного, иммуномодулирующего и противовирусного эффектов [1, 2]. На сегодняшний день имеются многочисленные сообщения о способности ГК полностью ингибировать *in vitro* репродукцию РНК- и ДНК-содержащих вирусов, в том числе вируса SARS-CoV [2–9]. В клинической практике корневые экстракты солодки используются для лечения ОРВИ, герпесвирусов и вирусного гепатита [10–13]. В 2003 г. Cinatl J. et al. сообщили, что глицирризин в высокой дозе (4 мг/мл: ок. 4,8 мМ) действует как наиболее эффективное и безопасное соединение для ингибирования репликации SARS-CoV в клетках Vero в сравне-

нии с действием рибавирина, 6-азауридина, пирозофурина, микофеноловой кислоты [14]. Фармакокинетические исследования глицирризина показали, что он может эффективно блокировать рецепторы ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2, ангиотензинпревращающий фермент 2) в желудочно-кишечном тракте, что обосновывает возможность его местного применения на слизистых рото- и носоглотки с целью профилактики COVID-19 у здоровых людей. Это предположение подтверждается тем фактом, что глицирризин обладает амфифильностью и способностью изменять свойства липидного бислоя оболочки вируса (рис. 1) [15].

В систематическом обзоре Huibo Li et al., включавшем 5 ретроспективных когортных исследований, была проведена оценка эффективности и безопасности препаратов на основе глицирризина для лечения SARS (severe acute respiratory syndrome) и MERS (middle east respiratory syndrome) [16]. По данным анализа, клинические симптомы сухого кашля, стеснения в груди и одышки быстрее купировались на фоне лечения глицирризином в сравнении с контрольной группой. В основной группе пациентов отмечалась более быстрая положительная динамика рентгенологической картины и уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, раннее формирование антител к SARS-CoV и меньшая продолжительность использования кортикостероидов. Практика лечения COVID-19 в Китае показала, что использование ГК увеличивало частоту излечения, сокращало длительность течения заболевания и смертность. Положительный эффект применения ГК связывают не только с ингибированием репликации вируса, но и с иммунорегуляторным и противовоспалительным эффектами, предупреждающими развитие «цитокинового шторма» [17, 18].

Таким образом, имеющиеся знания о противовоспалительных и противовирусных эффектах ГК, а также данные современных клинических исследований позволяют сделать вывод, что внедрение в практику препаратов на ее основе

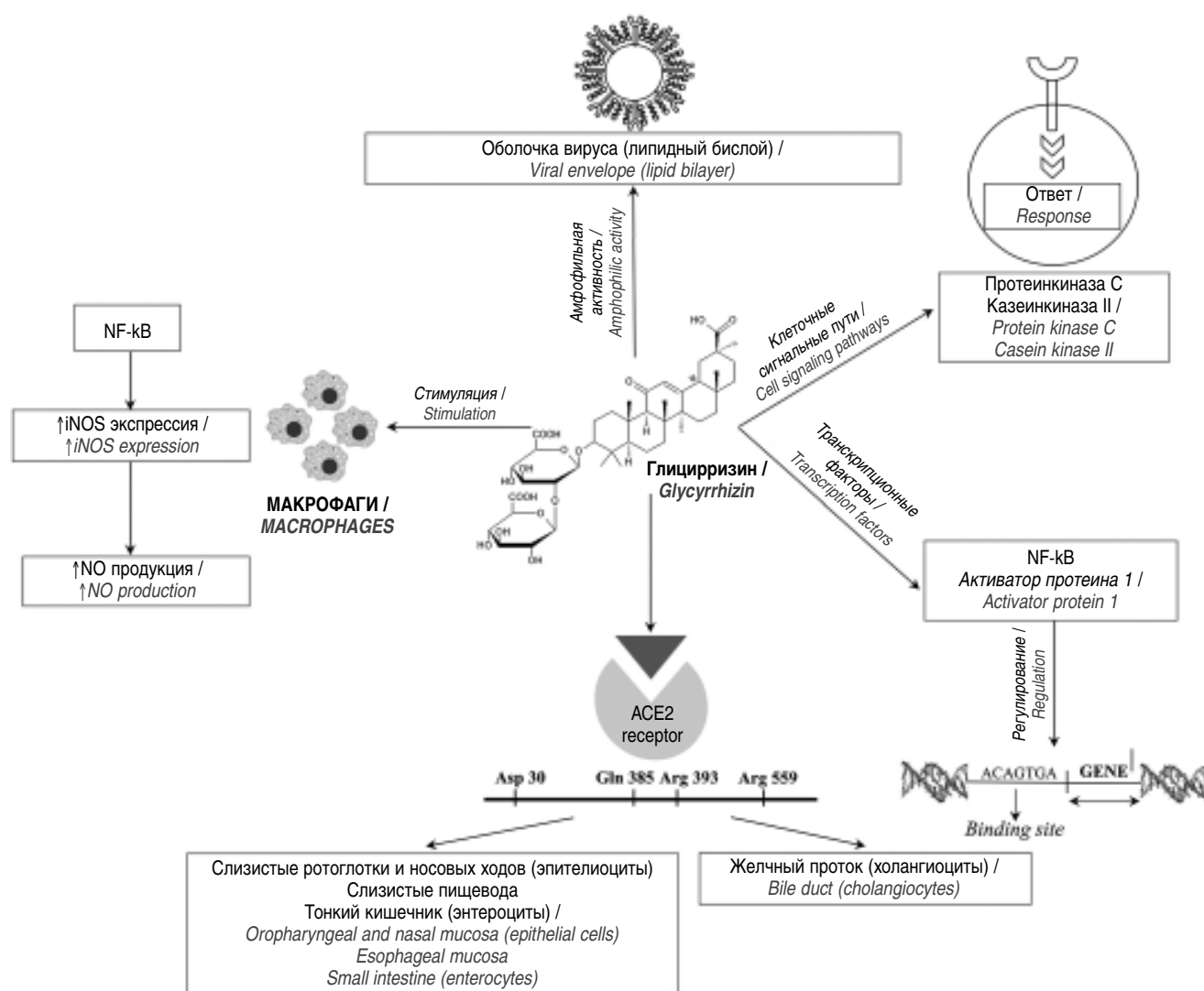


Рис. 1. Схема действия глицирризина (адаптировано по Chrzanowski J. et al. [15]).  
 Fig. 1. Mechanism of glycyrrhizin action (adapted from Chrzanowski J. et al. [15]).

перспективно для практической медицины, в том числе в рамках лечения пациентов с COVID-19 [19, 20]. Учитывая вышесказанное, целью настоящей наблюдательной программы явилась оценка опыта применения препарата на основе моноаммонийной соли ГК – аммония глицирризината («Реглисам», ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия) в форме таблеток (50 мг) для приема внутрь – в комплексном лечении взрослых пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести.

### Пациенты и методы

Набор пациентов в настоящую наблюдательную программу осуществлялся в стационарных условиях в ГБУЗ МО «Жуковская городская клиническая больница» с 31 мая по 12 ноября 2020 г., длительность наблюдения за пациентами составила весь период госпитализации.

В наблюдательную программу были включены пациенты, соответствующие критериями включения: пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет с диагнозом «коронавирус-

ная инфекция (COVID-19)» при наличии подписанного информированного согласия и имевшие хотя бы один из следующих критериев: инфильтрация по результатам рентгенологического и/или томографического обследования органов грудной клетки (рентген грудной клетки, компьютерная томография (КТ) легких) (тяжесть 2–3); наличие хрипов сухих/влажных по результатам медицинского осмотра и  $SpO_2 \leq 94\%$  при дыхании воздухом помещения.

Критериями невключения пациентов в наблюдательную программу были: возраст до 18 и старше 80 лет; гиперчувствительность и/или непереносимость любого компонента исследуемого препарата; нарушение функции печени и почек; наличие в анамнезе ВИЧ-инфекции, туберкулеза; наличие у пациента состояний, связанных с первичным иммунодефицитом; применение пациентом цитостатических препаратов по поводу сопутствующей патологии; наличие у пациентов системных заболеваний соединительной ткани; наличие в анамнезе алкогольной или наркотической зависимости; злокачественные заболевания любой локализации; поражение легких (пневмония) по данным КТ (тяжесть 4);

острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких); неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия; беременность, период грудного вскармливания; отказ пациента от участия в наблюдательной программе и проведения процедур в рамках настоящего протокола.

Всего был обследован 201 пациент, исключены из наблюдательной программы по тяжести состояния 29 пациентов. В дальнейший анализ включены 172 пациента: 123 человека (основная группа) получали дополнительно к стандартной терапии препарат АГ в течение 10 дней, 49 человек (группа сравнения) – только стандартную терапию. Стандартная терапия была сопоставима в сравниваемых группах, проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями МЗ РФ [21] и включала противовирусную и противовоспалительную терапию, антикоагулянты, антибактериальную и симптоматическую терапию. Дозировка исследуемого препарата – АГ – подбиралась в зависимости от веса пациентов в соответствии с инструкцией фирмы-производителя [22]. Исследуемые группы пациентов были также сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующей патологии, среднему дню от начала заболевания (табл. 1).

В период наблюдения за пациентами осуществлялся ежедневный контроль физикальных данных: общее состояние, поведение, осмотр ротоглотки, оценка носового дыхания, частоты дыхания (ЧД), наличие хрипов, одышки, заложенности в грудной клетке, кашля, мокроты, а также оценка частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), характера стула, наличия тошноты. Степень выраженности каждого симптома оценивалась по 4-балльной

шкале: 0 – отсутствие симптома, 1 – слабое проявление, 2 – средняя степень, 3 – выраженное проявление симптома. Оценка дневного и ночного кашля осуществлялась по шестибальной шкале (табл. 2), характеристика отделяемой мокроты осуществлялась по 4-балльной шкале: 0 – мокрота отсутствует, 1 – скудная, сложно откашливаемая мокрота, 2 – умеренное количество мокроты, 3 – жидкая мокрота в значительном количестве.

Ежедневно утром и вечером проводилась термометрия, пульсоксиметрия ( $SpO_2(\%)$ ), определение тяжести состояния пациента по шкале NEWS (National Early Warning Score), которая включала определение следующих параметров: ЧД в минуту; наличие необходимости в инсуффляции кислорода; температура тела ( $^{\circ}C$ ), систолическое АД (мм рт. ст.); ЧСС в минуту; COVID-19 (да/нет). Проводилась КТ органов грудной клетки в динамике. Оценка динамики результатов ПЦР-теста на определение возбудителя SARS-CoV-2 в рамках настоящей работы не проводилась в связи с поздним поступлением пациентов в стационар от начала заболевания. У всех пациентов на период наблюдения лечащим врачом заполнялась индивидуальная регистрационная карта, где были отражены все критерии контроля и проводимая фармакотерапия. Оценку переносимости исследуемого препарата проводили ежедневно по шкале от 0 до 4 баллов (4 балла – отсутствие любых нежелательных явлений, 0 баллов – потребность в отмене препарата и назначении дополнительной терапии).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием Microsoft Office Excel 2016, IBM SPSS Statistics v.26. Для количественных показателей при нор-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов сравниваемых групп  
 Table 1. Characteristics of patients in the groups compared

Характеристики / Characteristics	Основная группа / Experimental group (n = 123)		Группа сравнения / Control group (n = 49)		p
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Мужчины / Males	54	44	25	51	0,398
Женщины / Females	69	56	24	49	
Наличие фоновых хронических заболеваний / Concomitant chronic diseases	83	67	28	57	0,201
КТ-1 / CT-1	41	33	24	49	0,06
КТ-2 / CT-2	63	52	19	39	0,141
КТ-3 / CT-3	15	12	6	12	>0,05
Двусторонняя пневмония / Bilateral pneumonia	85	69	38	78	0,269
Получали ПВТ амбулаторно / Received antiviral therapy in outpatient settings	33	27	9	18	0,244
Получали АБТ амбулаторно / Received antibacterial therapy in outpatient settings	70	57	27	55	0,83
	Me	IQR	Me	IQR	p
Возраст, лет / Age, years	57	46–65	58	50–63	0,788
Рост, см / Height, cm	168	165–177	174	165–179	0,266
День болезни / Day of disease	6	4–7	6	4–7	0,503

Таблица 2. Балльная оценка кашля  
 Table 2. Scale for cough assessment

Балл / Score	Дневной кашель / Daytime cough	Ночной кашель / Nighttime cough
0	Нет кашля / No cough	Нет кашля / No cough
1	Единичные кашлевые толчки / Single cough shock	Кашель, не прерывающий сон / Cough, not interrupting sleep
2	Редкий кашель в течение дня / Rare cough during the day	Кашель, прерывающий сон не чаще 2 раз за ночь / Cough, leading to interruption of sleep no more than 2 times per night
3	Частый кашель, не влияющий на дневную активность / Frequent cough, does not affect the daily activity	Кашель, приводящий к прерыванию сна больше 2 раз за ночь / Cough, leading to interruption of sleep more than 2 times per night
4	Частый кашель, снижающий дневную активность / Frequent cough, reducing daily activity	Частое прерывание сна из-за кашля / Frequent interruption of sleep due to coughing
5	Тяжелый кашель, невозможность вести обычную активность / Severe cough, which is not possible with normal activity	Кашель, не дающий возможности уснуть / Cough, not giving the possibility to sleep

мальном распределении рассчитывались средние арифметические величины ( $M \pm SD$ ), с расчетом 95%-го доверительного интервала [95% ДИ], для сравнения независимых выборок использовался t-критерий Стьюдента, связанных выборок – парный t-критерий Стьюдента; при распределении отличным от нормального рассчитывались медианы ( $Me$ ) и межквартильный интервал ( $Q_1-Q_3$ ), для сравнения независимых совокупностей использовался U-критерий Манна-Уитни, парных выборок – W-критерий Уилкоксона. Номинальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных производилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе анализа данных оценивалась динамика симптомов, отражающих тяжесть состояния пациентов и выраженность синдрома интоксикации.

Оценка тяжести состояния пациента по шкале NEWS проводилась ежедневно с момента поступления до выписки из стационара. Суммарная оценка по шкале NEWS в основной группе пациентов демонстрировала более выраженную положительную динамику за весь период наблюдения в сравнении с контролем, при этом статистическая значимость различий была выявлена на 8-й день лечения как утром, так и вечером, где доля пациентов с оценкой 0 баллов была достоверно выше в основной группе относительно группы сравнения (43 (35%) и 8 (16%) соответственно,  $p = 0,016$ ) (рис. 2).

При анализе частных показателей ( $SpO_2$  и ЧД), входящих в оценку степени тяжести по шкале NEWS, в основной группе также была зафиксирована статистически значимая более выраженная положительная динамика. Так, нормальная сатурация ( $SpO_2 \geq 96\%$ ) на 6-й и 8-й дни наблюдения достоверно чаще выявлялась у пациентов основной группы. В утренние часы на 6-й день лечения сатурация  $\geq 96\%$  имела место у 55 (45%) пациентов основной группы и у 14 (29%) пациентов группы сравнения

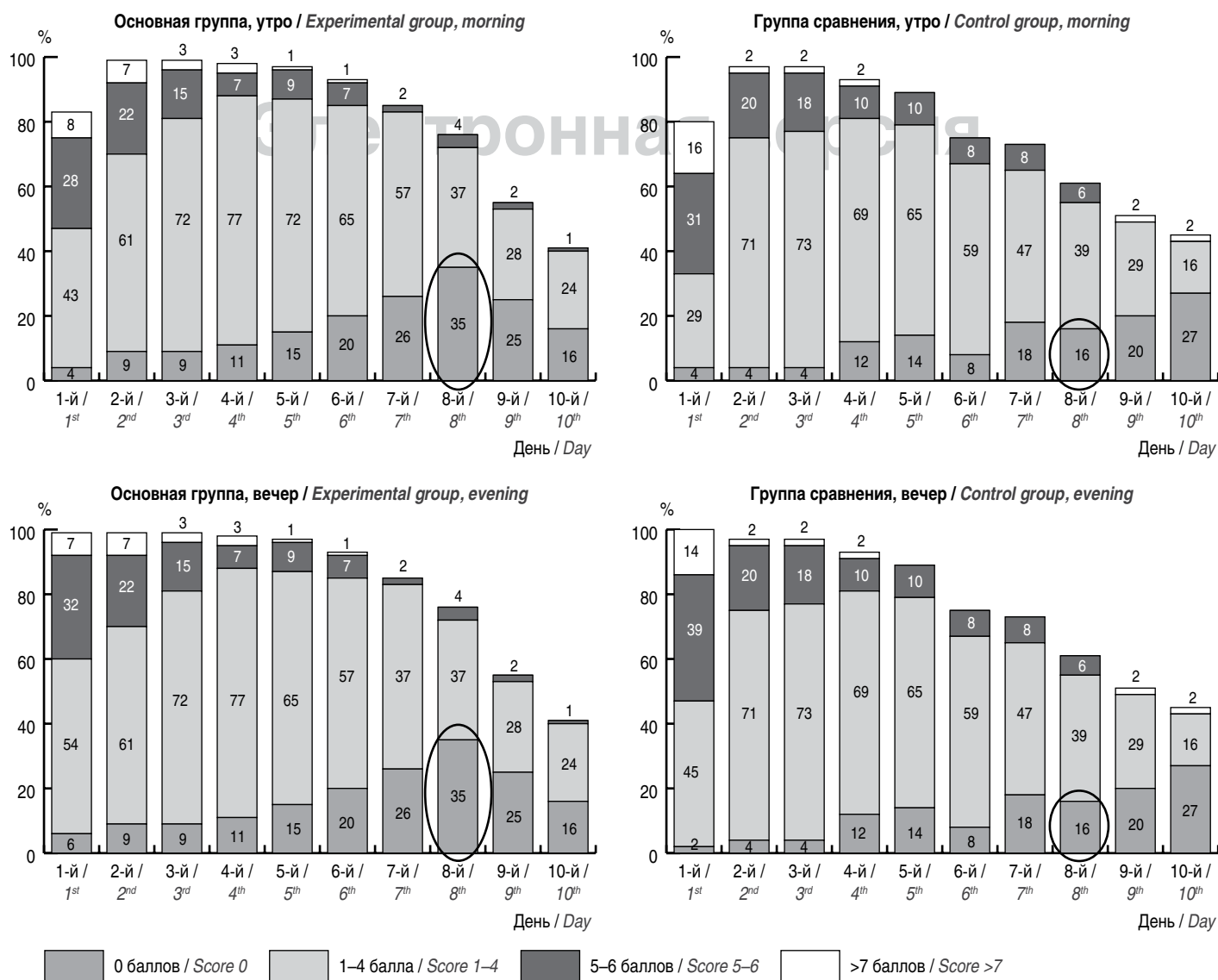


Рис. 2. Выраженность симптомов по шкале NEWS (утро/вечер) в исследуемых группах.  
 Fig. 2. The severity of symptoms on the NEWS scale (morning / evening) in the groups studied.

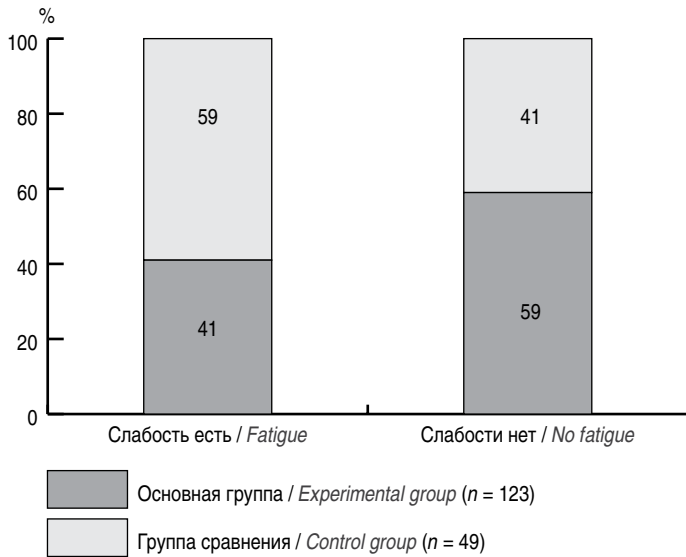


Рис. 3. Доля пациентов (%) с выраженной слабостью на 4-й день наблюдения ( $p = 0,028$ ).

Fig. 3. Proportion of patients (%) with pronounced fatigue on day 4 of follow-up ( $p = 0.028$ ).

( $p = 0,052$ ), на 8-й день – у 64 (52%) и 14 (29%) соответственно ( $p = 0,006$ ). Вечером на 6-й день – у 58 (47%) и 16 (33%) ( $p = 0,083$ ), на 8-й день – у 51 (41%) и 12 (24%) соответственно ( $p = 0,038$ ). Средняя продолжительность тахипноэ (ЧД 21 в минуту и выше) в основной группе составила  $2,36 \pm 0,18$  дня (95% ДИ: 2,0–2,71) и была меньше относительно группы сравнения, где данный показатель составил  $3,18 \pm 0,34$  дня (95% ДИ: 2,5–3,87), различия статистически значимы ( $p = 0,022$ ).

Оценка синдрома интоксикации включала анализ температурной кривой и присутствие у пациентов таких общих симптомов, как слабость и изменение поведения в виде эмоционального возбуждения, напрямую характеризующих тяжесть состояния и течение заболевания в целом. Выраженность и продолжительность температурной реакции была сопостави-

ма в обеих группах. Продолжительность повышения температуры в основной группе и группе сравнения составила 2 дня (IQR 1–4 и 1–3 дня соответственно), достоверных различий выявлено не было. Однако слабость и эмоциональная нестабильность быстрее купировались у пациентов основной группы, что абсолютно соотносится с ранее озвученной более выраженной положительной динамикой тяжести состояния пациентов по шкале NEWS в данной группе. Так, в первые три дня лечения слабость имела место более чем у 75% больных, находившихся под наблюдением. На 4-е сутки в основной группе значительно снизилась доля пациентов с данным симптомом (41%), в то время как в группе сравнения более половины больных предъявляли жалобы на слабость (59%;  $p = 0,028$ ) (рис. 3). В дальнейшем описанная тенденция продолжала сохраняться, но без достоверных различий.

При оценке изменения поведения в виде возбуждения доля пациентов с данным симптомом была ниже в основной группе, чем в группе сравнения на 1–5-е сутки наблюдения, при этом различия были статистически значимы на 3-й день (9 (7%) и 10 (20%),  $p = 0,028$ ). С 6-го дня наблюдения доля пациентов с изменением поведения в сравниваемых группах составляла не более 5% (рис. 4).

На втором этапе анализа данных оценивалось влияние препарата АГ на динамику хрипов, кашля и выделение мокроты. При балльной оценке характера мокроты в основной группе отмечалось более раннее начало ее продукции до 1–2 баллов (на 3-й день наблюдения) и более быстрое купирование ее выделения (на 7–8-й дни). Хрипы появлялись у пациентов основной группы достоверно раньше, чем в группе сравнения, различия на 2-й день были статистически достоверны – 46 (37%) и 9 (18%) соответственно ( $p = 0,016$ ), при этом вследствие быстрой эвакуации мокроты в основной группе также отмечалась тенденция к более быстрому их купированию, что свидетельствовало о своевременном восстановлении дренажной функции легких. Средняя продолжительность дневного и ночного кашля у пациентов исследуемых групп статистически не различалась, при этом на 8-й день наблюдения доля пациентов без

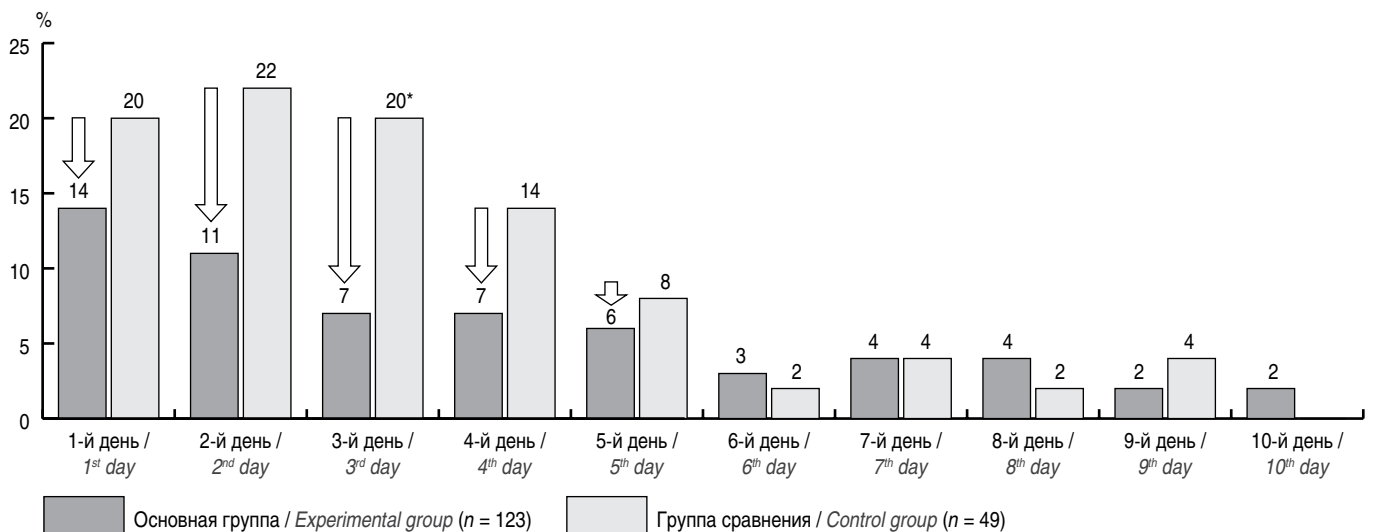


Рис. 4. Доля пациентов (%) с изменением поведения (\* $p = 0,028$ ).

Fig. 4. Proportion of patients (%) with behavioral changes (\* $p = 0.028$ ).

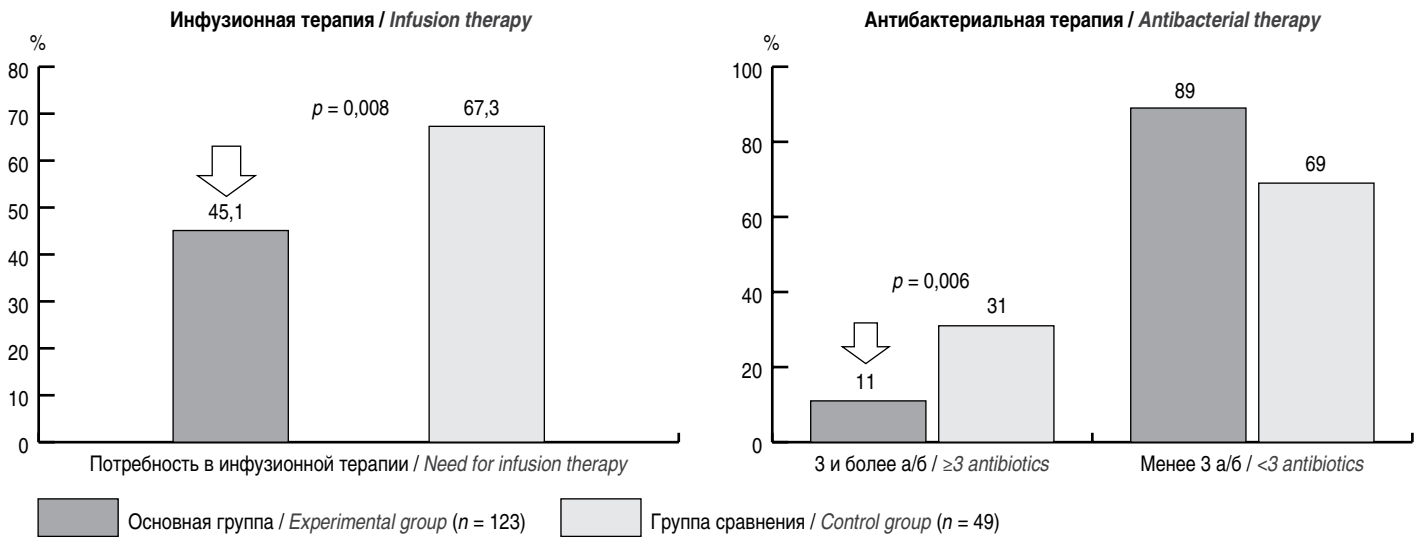


Рис. 5. Частота (%) назначения инфузионной и антибактериальной терапии в группах.

Fig. 5. Frequency (%) of administration of infusion and antibacterial therapy in the groups.

ночного кашля в основной группе была выше и составила 59% (72), а в группе сравнения 39% (19),  $p = 0,02$ . Данные по КТ в динамике были предоставлены только у 21 пациента основной группы и 4 пациентов группы сравнения, что исключало возможность статистически объективного сравнения параметров данного исследования.

На заключительном этапе анализа полученных данных проводилась оценка объема терапии (антибактериальной, инфузионной и системной гормональной терапии), потребовавшейся пациентам исследуемых групп, что напрямую отражает динамику течения заболевания и эффективность проводимой терапии. Частота назначения инфузионной терапии в основной группе составила 55 (45%) и была ниже относительно группы сравнения (33 (67%)), получены статистически значимые различия ( $p = 0,008$ ; ОШ 0,398, 95% ДИ: 0,199–0,798) (рис. 5). При сравнении потребности в антибактериальной терапии частота назначения 3-х и более антибактериальных препаратов в группе сравнения (15(31%)) была статистически значимо выше, чем в основной группе (14(11%)) ( $p = 0,006$ , ОШ 0,291, 95% ДИ: 0,128–0,664). Переносимость препарата АГ оценивалась как очень хорошая у 120 (97,5%) пациентов, побочные эффекты и серьезные нежелательные явления за период наблюдения зафиксированы не были.

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-Cov-2, охватившая весь мир в начале 2020 г. и продолжающаяся до настоящего времени, заставила врачей всех специальностей пересмотреть свои взгляды на терапию острых респираторных инфекций, так как прогноз данного заболевания наряду с противовирусной терапией во многом зависит от своевременно начатого противовоспалительного лечения. В связи с этим остается актуальным исследование эффективности и безопасности применения у пациентов с COVID-19 лекарственных средств, имеющих доказанный противовоспалительный и противовирусный эффекты, а также высокий уровень безопасности.

В рамках настоящей работы нами были проанализированы изменения основных клинических показателей у взрос-

лых пациентов, госпитализированных с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, среднетяжелого течения, получавших дополнительно к стандартной терапии препарат АГ. Ранее проведенные исследования в отношении данного противовоспалительного лекарственного средства показали его высокую эффективность в терапии острых респираторных инфекций, хронических аллергических заболеваний органов дыхания [23–25]. Кроме того, широко и многостороннее был изучен высокий потенциал противовирусной активности ГК (фармакологической основы аммония глицирризината), в том числе в отношении SARS-CoV-2, [14–18]. По результатам, полученным в ходе наблюдательной программы, было зафиксировано, что у пациентов со среднетяжелым течением пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, на фоне комплексной терапии с включением препарата АГ в сравнении со стандартной терапией наблюдалось более быстрая нормализация состояния по балльной оценке по шкале NEWS, сатурации, ЧД, кроме того, препарат оказывал положительное влияние на купирование симптомов (слабость, эмоциональная нестабильность), отражающих выраженность синдрома интоксикации и тяжести течения заболевания в целом. Максимальные различия данных показателей в группах были отмечены на 5–8-й дни наблюдения, т.е. 2–3-ю неделю со дня начала заболевания, что соответствует срокам развития иммунного воспалительного ответа, характерного для пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Действие препарата АГ высоковероятно препятствовало в том числе развитию «цитокинового шторма» и респираторного дистресс-синдрома, который характерен для 20% пациентов данной группы больных [26].

Изучение ежедневной характеристики кашлевого синдрома и мокроты, аускультативной картины подтвердило наличие мукоактивных и отхаркивающих свойств у препарата АГ, за счет которых была зафиксирована как более быстрая смена сухого навязчивого кашля на продуктивный кашель с мокротой, так и более быстрое купирование ночного кашля у пациентов основной группы. Полученные данные в совокупности с быстрым восстановлением сатурации кис-

лорода и ЧД свидетельствуют о более стремительном и эффективном восстановлении дренажной функции легких под действием препарата АГ у пациентов с COVID-19.

Описанные ранее эффекты ГК в отношении снижения объема инфузионной и антибактериальной терапии [16–18, 24, 25], которые являются важной прогностической характеристикой эффективности проводимой терапии и позитивной динамики течения заболевания, также были нами зафиксированы у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Назначение АГ с первого дня госпитализации улучшало прогноз течения заболевания, снижая в 2,5 раза потребность в инфузионной терапии и в 3,3 раза уменьшая необходимость повторных курсов антибактериальной терапии.

Переносимость препарата была оценена самими пациентами по специально разработанной шкале как «очень хорошая», что подтверждает высокий профиль безопасности исследуемого лекарственного средства.

### Заключение

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящей наблюдательной программы, продемонстрировали, что включение противовоспалительного препарата АГ в терапию пациентов с среднетяжелыми формами COVID-19 позволяет в более ранние сроки справиться с тяжестью и клиническими симптомами заболевания, восстановить дренажную функцию легких и повысить эффективность проводимой комплексной терапии, снижая необходимость в увеличении ее объема и оказывая положительное влияние на прогноз течения заболевания в целом. Озвученные результаты свидетельствуют о перспективном терапевтическом потенциале использования противовоспалительного, мукоактивного и высоковероятно противовирусного эффектов АГ в комплексной терапии пациентов с COVID-19. Несмотря на то, что данная наблюдательная программа охватывает взрослых пациентов, подобные эффекты АГ ожидаемы и среди пациентов детского возраста с COVID-19, поэтому представляется интересным дальнейшее исследование клинической эффективности данного лекарственного средства в терапии COVID-19 у пациентов амбулаторных групп, включая детей.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors declare that there is no conflict of interest.*

### Информированное согласие

*При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.*

### Informed consent

*In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.*

### Литература / References

1. Yang R, Yuan BC, Ma YS, Zhou S, Liu Y. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb. *Pharm Biol.* 2017 Dec;55(1):5-18. DOI: 10.1080/13880209.2016.1225775
2. Ming LJ, Yin AC. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid. *Nat Prod Commun.* 2013 Mar;8(3):415-8.
3. Abe N, Ebina T, Ishida N. Interferon induction by glycyrrhizin and glycyrrheticin in mice. *Microbiol Immunol.* 1982;26(6):535-9. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1982.tb00207.x
4. Pompei R, Flore O, Marccialis MA, Pani A, Loddo B. Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. *Nature.* 1979 Oct 25;281(5733):689-90. DOI: 10.1038/281689a0
5. Utsunomiya T, Kobayashi M, Herndon DN, Pollard RB, Suzuki F. Glycyrrhizin (20 beta-carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3 beta-yl-2-O-beta-D-glucopyranuronosyl-alpha-D-glucopyranosiduronic acid) improves the resistance of thermally injured mice to opportunistic infection of herpes simplex virus type 1. *Immunol Lett.* 1995 Jan;44(1):59-66. DOI: 10.1016/0165-2478(94)00183-r
6. Baba M, Shigeta S. Antiviral activity of glycyrrhizin against varicella-zoster virus *in vitro*. *Antiviral Res.* 1987 Feb;7(2):99-107. DOI: 10.1016/0166-3542(87)90025-8
7. Lin JC, Cherng JM, Hung MS, Baltina LA, Baltina L, Kondratenko R. Inhibitory effects of some derivatives of glycyrrhizic acid against Epstein-Barr virus infection: structure-activity relationships. *Antiviral Res.* 2008 Jul;79(1):6-11. DOI: 10.1016/j.antiviral.2008.01.160
8. Hoever G, Baltina L, Michaelis M, Kondratenko R, Baltina L, Tolstikov GA, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus. *J Med Chem.* 2005 Feb 24;48(4):1256-9. DOI: 10.1021/jm0493008
9. Shamsa F, Ohtsuki K, Hasanzadeh E, Rezazadeh Sh. The Anti-inflammatory and Anti-viral Effects of an Ethnic Medicine: Glycyrrhizin. *Journal of Medicinal Plants.* 2010;9(6):1-28.
10. Feng Yeh C, Wang KC, Chiang LC, Shieh DE, Yen MH, San Chang J. Water extract of licorice had anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol.* 2013 Jul 9;148(2):466-73. DOI: 10.1016/j.jep.2013.04.040
11. Van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, Schalm SW. Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001 Aug;96(8):2432-7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04049.x
12. Zhang L, Wang B. Randomized clinical trial with two doses (100 and 40 ml) of Stronger Neo-Minophagen C in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2002 Nov;24(3):220. DOI: 10.1016/s1386-6346(02)00086-4
13. Tandon A, Tandon BN, Bhujwala RA. Clinical spectrum of acute sporadic hepatitis E and possible benefit of glycyrrhizin therapy. *Hepatol Res.* 2002 May;23(1):55-61. DOI: 10.1016/s1386-6346(01)00155-3
14. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet.* 2003 Jun 14;361(9374):2045-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13615-x
15. Chrzanowski J, Chrzanowska A, Graboń W. Glycyrrhizin: An old weapon against a novel coronavirus. *Phytother Res.* 2021 Feb;35(2):629-636. DOI: 10.1002/ptr.6852
16. Li H, Hu Y, Tang H, Li S, Ding H, Zhai S, et al. The Potential of Glycyrrhizinate in the Management of COVID-19: A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Glycyrrhizin Preparations in the Treatment of SARS and MERS. *Am J Chin Med.* 2020;48(7):1539-1552. DOI: 10.1142/S0192415X20500767
17. Ren JL, Zhang AH, Wang XJ. Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment. *Pharmacological Research.* 2020;155:104768.
18. Zhao J, Tian S, Yang J, Liu J, Zhang W. Investigating the mechanism of Qing-Fei-Pai-Du-Tang for the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia by network



- pharmacology. Chinese Traditional and Herbal Drugs. Available from: <https://jtp.cnki.net/bilingual/detail/html/ZCYO20200216002>
19. Domina P. Glycyrrhizin and Coronaviruses Preprint. 2020 [cited 2020 March]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/340062164\\_Glycyrrhizin\\_and\\_Coronaviruses](https://www.researchgate.net/publication/340062164_Glycyrrhizin_and_Coronaviruses).
  20. Shahzad F, Anderson D, Najafzadeh M. The Antiviral, Anti-Inflammatory Effects of Natural Medicinal Herbs and Mushrooms and SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients*. 2020 Aug 25;12(9):2573. DOI: 10.3390/nu12092573
  21. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ, (версия 7 (3.06.2020)). Адрес: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf) / Vremennye metodicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) MZ RF, (versiya 7 (3.06.2020)). Available at: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf) (In Russian).
  22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Реглисам. Адрес: [https://reglisam.ru/download/Instrukciya\\_Reglisam\\_tabletki](https://reglisam.ru/download/Instrukciya_Reglisam_tabletki) / Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Reglisam. Available at: [https://reglisam.ru/download/Instrukciya\\_Reglisam\\_tabletki](https://reglisam.ru/download/Instrukciya_Reglisam_tabletki) (In Russian).
  23. Камаев АВ, Трусова ОВ, Макарова ИВ, Коростовцев ДС. Исследование клинической эффективности аммония глицирризината у детей дошкольного возраста из группы высокого риска формирования бронхиальной астмы. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(4):104-111. / Kamaev AV, Trusova OV, Makarova IV, Korostovtsev DS. Study of ammonium glycyrrhizinate clinical effectiveness in preschool age children of high risk for asthma. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2018;13(4):104-111. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-104-111 (In Russian).
  24. Камаев АВ, Трусова ОВ, Камаева ИА, Ляшенко НЛ. Оптимизация терапии у детей с бронхиальной астмой легкого течения для улучшения контроля в период эпидемического подъема острых респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(5):102-109. / Kamaev AV, Trusova OV, Kamaeva IA, Lyashenko NL. Optimization of therapy in children with mild bronchial asthma to improve the disease control during seasonal acute respiratory infections. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2020;15(5):102-09. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-102-109 (In Russian).
  25. Ревякина ВА, Ларькова ИА, Кувшинова ЕД. Возможности превентивной противовоспалительной терапии в острый период ОРВИ у детей с бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(6):35-41. / Revyakina VA, Larkova IA, Kuvshinova ED. Preventive anti-inflammatory therapy during the acute respiratory infections in children with mild and moderate bronchial asthma. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2020;15(6):35-41. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-35-41 (In Russian).
  26. Chatham WW, Cron RQ. Treating Covid-19 at the inflection point. *The Journal of Rheumatology*. 2020; jrheum.200679. DOI: 10.3899/jrheum.200679

#### Информация о соавторах:

Музыка Анна Драгиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а  
Телефон: (495) 672-1158  
E-mail: [nikolitch-anna@yandex.ru](mailto:nikolitch-anna@yandex.ru)  
ORCID: 0000-0002-2260-2533

Солдатова Евгения Юрьевна, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а  
Телефон: (495) 672-1158  
E-mail: [soldatova-e@bk.ru](mailto:soldatova-e@bk.ru)  
ORCID: 0000-0002-0683-8010

Есакова Наталья Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2  
Телефон: (495) 672-1158  
Эл. почта: [env007@rambler.ru](mailto:env007@rambler.ru)  
ORCID: 0000-0001-8792-2670




Воронко Ольга Петровна, врач-терапевт, заместитель главного врача Жуковской городской клинической больницы  
Адрес: 140180, Московская область, Жуковский, ул. Фрунзе, 1  
Телефон: (495) 556-9868  
E-mail: [Voronko.olgadr@yandex.ru](mailto:Voronko.olgadr@yandex.ru)  
ORCID: 0000-0001-7157-9951

Евсюков Роман Владимирович, врач-ординатор образовательного центра Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а  
Телефон: (495) 672-1158  
E-mail: [rgs-master@mail.ru](mailto:rgs-master@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-9741-8977

Погорелова Ольга Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а  
Телефон: (495) 672-1158  
E-mail: [vickdok@rambler.ru](mailto:vickdok@rambler.ru)  
ORCID: 0000-0002-3346-1132

Понежева Жанна Бетовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а  
Телефон: (495) 672-1158  
E-mail: [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-6539-4878

### Включение препарата Реглисам в противовоспалительную терапию пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 позволило (по сравнению с группой контроля)

-  В более короткие сроки нормализовать тяжесть состояния по балльной шкале NEWS
-  Ускорить улучшение показателей сатурации кислорода SpO<sub>2</sub> и частоты дыхания
-  Сократить период восстановления дренажной функции легких и купирования кашля
-  **В 3,3 раза** уменьшить необходимость повторных курсов антибактериальной терапии и **в 2,5 раза** снизить потребность в инфузионной терапии

[reglisam.ru](http://reglisam.ru)

## ВОСПАЛЕНИЕ И АТОПИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ!

Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю., Есакова Н.В., Воронко О.П., Евсюков Р.В., Погорелова О.О., Понежева Ж.Б. Новые возможности противовоспалительной терапии в комплексном лечении пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(2).

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАБОТНИКОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Information about co-authors:**

Anna D. Muzyka, MD, PhD, DSc, Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance  
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation  
Phone: (495) 672-1158  
E-mail: nikolitch-anna@yandex.ru  
ORCID: 0000-0002-2260-2533

Evgeniya Yu. Soldatova, Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance  
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation  
Phone: (495) 672-1158  
E-mail: soldatova-e@bk.ru  
ORCID: 0000-0002-0683-8010

Natalia V. Esakova, MD, PhD, Researcher, Allergy and Clinical Immunology Department, Academician Yu.E.Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University  
Address: 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation  
E-mail: env007@rambler.ru  
ORCID: 0000-0001-8792-2670

Olga P. Voronko, general practitioner, Zhukovsky State Clinical Hospital  
Address: 1 Frunze str., Zhukovsky, 140180, Moscow Region  
Phone: (495) 556-9868  
E-mail: Voronko.olgadr@yandex.ru  
ORCID: 0000-0001-7157-9951

Roman V. Evsyukov, Resident doctor of the educational center, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance  
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation  
Phone: (495) 672-1158  
E-mail: rgs-master@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-9741-8977

Olga O. Pogorelova, MD, PhD, Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance  
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation  
Phone: (495) 672-1158  
E-mail: vickdok@rambler.ru  
ORCID: 0000-0002-3346-1132

Zhanna B. Ponezheva, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Head of the Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance  
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation  
Phone: (495) 672-1158  
E-mail: doktorim@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-6539-4878

## Издательство «Династия»

выпускает журнал Федерации педиатров стран СНГ и Международной организации Consensus in Pediatrics  
«Вопросы практической педиатрии»

### Почетный главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор **Б.С.Каганов**  
Почетный председатель Федерации педиатров стран СНГ  
председатель Научно-экспертного совета Издательства «Династия»



### Главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор **А.В.Горелов**  
заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,  
профессор кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова



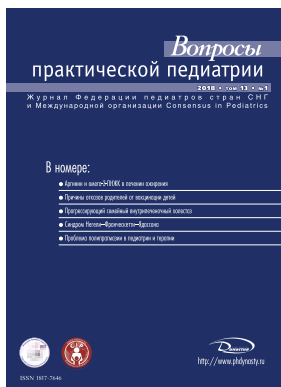
### Заместители главного редактора

профессор **А.И.Камилов**  
профессор Ташкентского педиатрического медицинского института (Узбекистан)  
профессор **М.Кац**  
Президент Международной общественной организации «Global Initiative for Consensus in Pediatrics» (Израиль)  
профессор **Д.В.Печкуров**  
заведующий кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета (Россия)  
профессор **К.А.Узакбаев**  
директор Национального центра охраны материнства и детства (Кыргызстан)

Научно-практический журнал «Вопросы практической педиатрии» адресован педиатрам, неонатологам, детским хирургам, врачам общей практики, научным работникам, организаторам здравоохранения. Журнал публикует оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, методические рекомендации, клинические наблюдения, официальные документы органов управления здравоохранением.

**Тематика публикаций:** этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика болезней детского возраста; терапия неонатальной патологии, современные возможности выхаживания и лечения недоношенных и маловесных детей; актуальные проблемы питания здоровых и больных детей: естественное и искусственное вскармливание, лечебное питание, использование биологически активных добавок в педиатрии; новые лекарственные средства и технологии в практике педиатра; инвазивные и неинвазивные методы диагностики в педиатрии; возможности применения хирургических методов лечения в педиатрии; вопросы охраны репродуктивного здоровья подростков; организационные вопросы.

Журнал индексируется в реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования. Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.



Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru