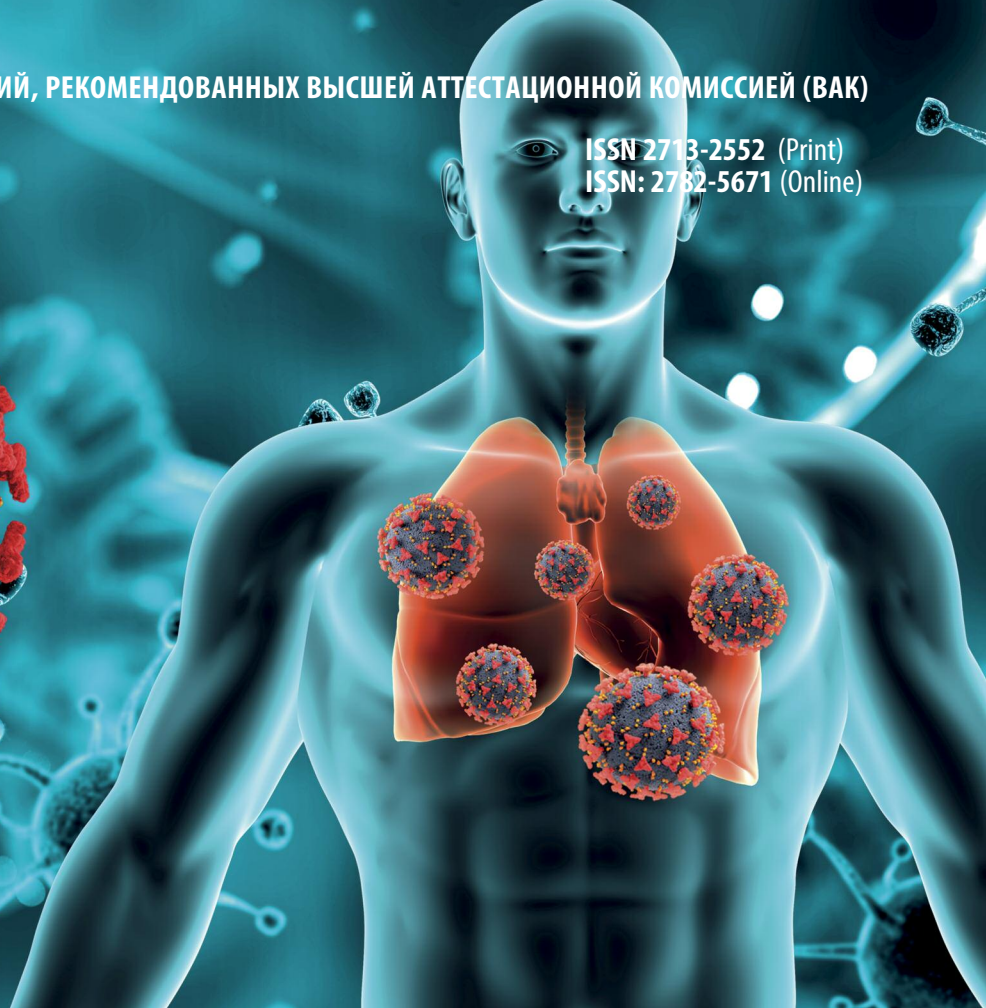
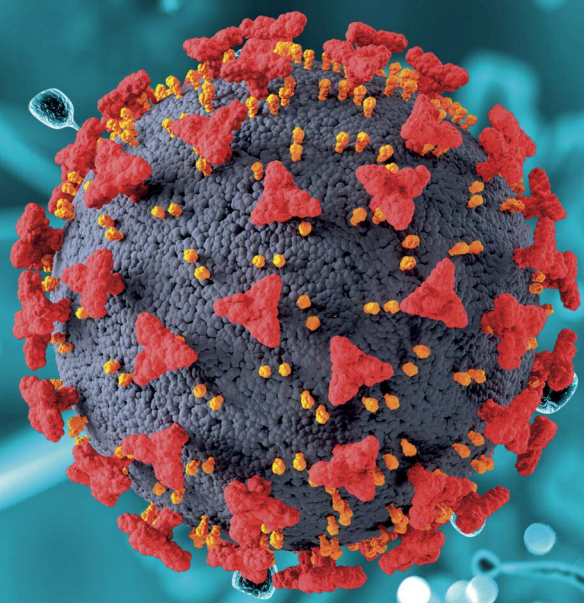




КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: COVID-19 и постковидный синдром – реалии текущей клинической практики

Влияние артериальной гипертензии
на течение COVID-19

Клинические проявления постковидного
синдрома у мужчин и женщин

Астения и снижение когнитивных функций
на фоне перенесенной COVID-19-инфекции

COVID-ассоциированная нейроофтальмопатия

Влияние витамина D на возникновение
и течение ОРВИ, в том числе COVID-19

Ингаляционные кортикостероиды при легкой
форме COVID-19: Кокрейновский
систематический обзор



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2022 / Том 3 / №5

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО

«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:
COVID-19 и постковидный синдром – реалии текущей клинической практики

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Дмитрий Иванович Трухан,
д-р мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE
Dmitry I. Trukhan,
D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

ММА «МедиаМедика»
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:
Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:
Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления
«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –
Т.А. Романовская
Направления
«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –
С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Издатель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»
Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, 19, эт. 2, пом. XI

Адрес типографии:
125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6
Периодичность: 12 номеров в год.
Общий тираж: 30 тыс. экз.
Каталог «Почта России» ПН172.
Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте con-med.ru
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.
Все права защищены. 2022 г.
Журнал распространяется бесплатно.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Обзор

Что известно о влиянии артериальной гипертензии на течение COVID-19
М.В. Моисеева, Н.В. Багешева, А.В. Мордык,
Е.Г. Джусоева, Е.П. Антипова, Е.Д. Марченко

6

Оригинальная статья

Гендерно-возрастные особенности состояния коронарных артерий у лиц с впервые возникшей стенокардией
А.Г. Иванов, Е.И. Харьков, Н.Ю. Цибульская,
Р.А. Яскевич, Е.Л. Давыдов, И.И. Барон

10

Оригинальная статья

Клинические проявления постковидного синдрома у мужчин и женщин
В.А. Сергеева, Т.Е. Липатова

16

Клинический случай

Случай множественных предикторов long-COVID-19
О.Н. Сивякова, Е.С. Скрипкина, О.В. Воронова

23

Обзор

Механизмы влияния витамина D на возникновение и течение острых респираторных инфекций, в том числе COVID-19
И.А. Каландаров, Е.А. Слуцкая, А.С. Широкина,
Х.А. Баходурова, М.А. Громова, А.А. Копелев

27

Обзор

Витаминно-минеральные комплексы в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19)
Д.И. Трухан, Д.С. Иванова

33

Клинический случай

Комплексная терапия астении и снижения когнитивных функций на фоне перенесенной COVID-19-инфекции в реальной клинической практике
Д.И. Мороз, А.С. Исаева, И.А. Лавриненко, Д.В. Семин

47

Клинический случай

COVID-ассоциированная нейрофтальмопатия. Проблемы диагностического поиска и лечения
И.Н. Степанов, Е.В. Савченко, М.Р. Ковалева,
Н.Ю. Шалькин

51

Клинический случай

Клинический случай трансформации плоской лейкоплакии в веррукозную после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)
А.Ф. Сулимов, Р.Р. Ашпаков, Л.Ю. Трухан

56

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор

Нарушение углеводного обмена после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на контроль уровня гликемии
Д.И. Трухан, В.В. Голошубина, И.А. Викторова

60

ХИРУРГИЯ

Клинический случай

Бариатрическая хирургия: описание клинического случая лапароскопической продольной резекции желудка у пациента с морбидным ожирением и гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка
Е.Н. Деговцов, П.В. Колядко, В.П. Колядко,
В.С. Самойлов, А.В. Степаненко, А.В. Сатинов

68

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Клинический случай

Редкий случай болезни Боуэна на слизистой оболочке полости рта
Л.И. Глебова, Е.В. Задонченко

73

СОТРУДНИЧЕСТВО

Являются ли ингаляционные кортикостероиды эффективным лечением для людей с легкой формой COVID-19?

77

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Клинический случай

Пациент 52 лет с жалобами на одышку, сердцебиение, боли в области сердца
Л.И. Дворецкий

79

MAIN TOPIC

Review

What is known about the impact of hypertension on the course of COVID-19
M.V. Moiseeva, N.V. Bagisheva, A.V. Mordyk,
E.G. Dzhusoeva, E.P. Antipova, E.D. Marchenko

6

Original Article

Gender-age features of the state of the coronary arteries in people with first-time angina pectoris
A.G. Ivanov, E.I. Kharkov, N.Yu. Tsybulskaya,
R.A. Yaskevich, E.L. Davydov, I.I. Baron

10

Original Article

Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome in men and women
V.A. Sergeeva, T.E. Lipatova

16

Original Article

A clinical case of multiple predictors long-COVID-19
O.N. Sivyakova, E.S. Skripkina, O.V. Voronova

23

Review

Mechanisms of vitamin D influence on the occurrence and course of acute respiratory infections, including COVID-19
I.A. Kalandarov, E.A. Slutskaya, A.S. Shirokina,
Kh.A. Bakhodurova, M.A. Gromova, A.A. Kopelev

27

Review

Vitamin and mineral complexes in prevention, treatment and rehabilitation after acute respiratory viral infections and new coronavirus infection (COVID-19)
D.I. Trukhan, D.S. Ivanova

33

Clinical Case

Complex therapy of asthenia and cognitive decline against the background of COVID-19 infection in real clinical practice
D.I. Moroz, A.S. Isaeva, I.A. Lavrinenko, D.V. Semin

47

Clinical Case

COVID-associated neuro-ophthalmopathy. Issues of diagnosis and treatment
I.N. Stepanov, E.V. Savchenko, M.R. Kovaleva,
N.Yu. Shalkin

51

Clinical Case

A clinical case of transformation of flat leukoplasia to verrucous after a new coronavirus infection (COVID-19)
A.F. Sulimov, R.R. Achpachov, L.Yu. Trukhan

56

ENDOCRINOLOGY

Review

Disturbance of carbohydrate metabolism after the new coronavirus infection (COVID-19): a focus on glycemic control
D.I. Trukhan, V.V. Golosubina, I.A. Viktorova

60

SURGERY

Clinical Case

Bariatric surgery: a clinical case report of laparoscopic longitudinal gastric resection in a patient with morbid obesity and gastrointestinal stromal tumor of the stomach
E.N. Degovtsov, P.V. Kolyadko, V.P. Kolyadko,
V.S. Samoylov, A.V. Stepanenko, A.V. Satinov

68

DERMATOLOGY

Clinical Case

A rare case of Bowen's disease on the oral mucosa
L.I. Glebova, E.V. Zadionchenko

73

COLLABORATION

Are inhaled corticosteroids an effective treatment for people with mild COVID-19?

77

CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING

Clinical Case

Patient aged 52 complaining of dyspnea, palpitations, heart pain
L.I. Dvoretzky

79

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана»
(Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана»
(Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем
физико-химической фармакологии» РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии»
(Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
(Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
(Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
(Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО
(Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
(Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ уха, горла, носа и речи»
(Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Борисов Владимир Викторович
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
(Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Демидова Татьяна Юльевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,
D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)
Dmitry I. Trukhan,
D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Natalia B. Gubergits,
D. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)
Sergei I. Pimanov,
D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
(Vitebsk, Republic of Belarus)
Ekaterina Yu. Plotnikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)
Venera S. Rakhmetova,
D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)
Aleksei A. Samsonov,
D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Tatyana Yu. Pestrikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,
D. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology
of RAS (Moscow, Russia)
Irina M. Korsunskaya,
D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology
and Cosmetology (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova,
D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia
(Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,
Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)
Ilya V. Sivokozov,
Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)
Yurii A. Karpov,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)
Olga D. Ostroumova,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)
Igor V. Sergienko,
D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology
(Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)
Sergei K. Zyryanov,
D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,
D. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)
Natalia V. Fedorova,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)
Pavel R. Kamchatnov,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)
Leonid B. Likhтерman,
D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery
(Moscow, Russia)
Marina V. Putilina,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)
Maksim V. Zamergrad,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,
D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear,
Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)
Valerii M. Svistushkin,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,
D. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry
(Moscow, Russia)
Vladimir E. Medvedev,
Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Yury P. Sivolap,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Elena N. Popova,
D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Sinopalnikov,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)
Andrei A. Zaycev,
D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Vladimir V. Borisov,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian of Society Urology (Moscow, Russia)
Pavel I. Rasner,
D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
(Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Tatiana Yu. Demidova,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russia)
Nina A. Petunina,
Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

Что известно о влиянии артериальной гипертензии на течение COVID-19

М.В. Моисеева¹, Н.В. Багисева¹, А.В. Мордык^{1,2}, Е.Г. Джусоева¹, Е.П. Антипова¹, Е.Д. Марченко¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»

Минздрава России, Москва, Россия

lisnyak80@mail.ru

Аннотация

Целью настоящей работы была попытка систематизации имеющихся в доступной литературе данных о течении коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Известно, что АГ является наиболее распространенным заболеванием, особенно среди лиц старшего и пожилого возраста. В качестве предикторов неблагоприятного течения или прогрессирования коронавирусной инфекции авторы указывают возраст, уровень повышения систолического артериального давления как предиктор жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, а также отдельная роль отводится ангиотензинпревращающему ферменту. Отсутствие единого мнения о влиянии АГ на течение COVID-19 требует изучения как непосредственно гипертензии, так и компонентов антигипертензивной терапии, влияющих на прогноз заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, COVID-19, течение.

Для цитирования: Моисеева М.В., Багисева Н.В., Мордык А.В., Джусоева Е.Г., Антипова Е.П., Марченко Е.Д. Что известно о влиянии артериальной гипертензии на течение COVID-19. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 6–9. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00156

What is known about the impact of hypertension on the course of COVID-19

Marina V. Moiseeva¹, Natalia V. Bagisheva¹, Anna V. Mordyk^{1,2}, Ekaterina G. Dzhusoeva¹, Ekaterina P. Antipova¹, Egor D. Marchenko¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

lisnyak80@mail.ru

Abstract

The aim of this work was an attempt to systematize the data available in the available literature and the course of coronavirus infection (COVID-19) in patients with arterial hypertension. It is known that hypertension is the most common disease, especially among older and elderly people. As predictors of an unfavorable course or progression of coronavirus infection, the authors indicate age, the level of increase in systolic blood pressure, as a predictor of vascular wall stiffness and endothelial dysfunction, and angiotensin-converting enzyme also plays a separate role. The lack of consensus on the impact of arterial hypertension on the course of COVID-19 requires a study of both hypertension itself and the components of antihypertensive therapy on the prognosis of the disease.

Key words: arterial hypertension, COVID-19, course

For citation: Moiseeva M.V., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Dzhusoeva E.G., Antipova E.P., Marchenko E.D. What is known about the impact of hypertension on the course of COVID-19. Clinical analysis in general medicine. 2022; 5: 6–9. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00156

Роль артериальной гипертензии и повреждения органов-мишеней в исходе COVID-19

В первой серии случаев из Китая сообщалось, что гипертония является наиболее распространенным состоянием у пациентов, пораженных COVID-19, в диапазоне от 27 до 30%, в то время как другие сопутствующие заболевания были представлены значительно реже (например, диабет в 19%, ишемическая болезнь сердца в 6–8%) [1, 2]. В обсервационном исследовании, проведенном в когорте из 12 594 пациентов в Нью-Йорке, гипертония была зарегистрирована у 34,6% больных COVID-19 [3]. Тем не менее артериальная гипертензия (АГ) часто была связана с диабетом, особенно у пациентов с более тяжелым течением заболевания, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, находящихся на искусственной вентиляции легких или даже умерших. Связь между COVID-19 и АГ неувидительна и

необязательно подразумевает причинно-следственную связь из-за большой распространенности высокого артериального давления (АД) во всем мире, затрагивающего 25% взрослого населения с пиком распространенности более 60% среди пожилого населения [4]. Таким образом, АГ чаще возникает у пожилых людей и у лиц, страдающих другими сопутствующими заболеваниями, которые являются категориями, в которых повышен риск неблагоприятного исхода COVID-19.

АГ не играла самостоятельной роли в развитии и исходе COVID-19 в многофакторном анализе после поправки на возраст и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Во французской когорте из более чем 87 тыс. человек кардиометаболические заболевания (включая ожирение, диабет, АГ, дислипидемию), сердечно-сосудистые заболевания (инсульт и его последствия, сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сердечные аритмии или нарушение

ния проводимости, пороки клапанов сердца, заболевания периферических артерий), хронические респираторные заболевания и тяжелая хроническая болезнь почек были связаны с гораздо более высоким риском госпитализации по поводу COVID-19 и внутрибольничной летальности. В большой группе пациентов в Великобритании отношение риска смерти по сравнению с более молодыми субъектами увеличилось с 2,63 (95% доверительный интервал – ДИ 2,06–3,35; $p < 0,001$) у пациентов в возрасте от 50 до 59 лет до 11,09 (95% ДИ 8,93–13,77; $p < 0,001$) у пациентов в возрасте не менее 80 лет, а влияние АГ на риск смертности оказалось менее значимым после поправки на возраст и пол. При этом отношение рисков изменилось с 1,09 (95% ДИ 1,05–1,14) до 0,89 (95% ДИ 0,85–0,93) [7]. Таким образом, эти наблюдения позволяют предположить, что АГ может не играть самостоятельной роли в инфекции SARS-CoV-2 и COVID-19, а скорее на течение COVID-19 влияют пожилой возраст и взаимодействие с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ. Интересно, что в ретроспективном одноцентровом когортном исследовании в Седьмой больнице города Ухань (Китай) было показано, что не гипертензивный статус, а только повышенные значения систолического АД (САД) были связаны со смертью и дыхательной недостаточностью. Высокое САД было определено как ковариант в моделях прогнозирования смертности и выживаемости и присутствовало у умерших пациентов с COVID-19 по сравнению с выписанными [8]. Повышенное САД может быть маркером ранее существовавшего субклинического повреждения органов, опосредованного АГ, таким образом, представляя собой важный фактор коморбидности [9]. Более высокое САД также может быть связано с недостаточно леченной или неконтролируемой АГ или может быть следствием снижения ферментативной активности ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), вызванного связыванием более высокой нагрузки SARS-CoV-2. Следует также отметить, что умершие пациенты были старше, и это еще больше подчеркивает связь возраста с АГ в риске ухудшения исхода при COVID-19.

Последовательно в большой испанской когорте из 12 170 пациентов повышенное САД > 140 мм рт. ст. при поступлении было определено как предиктор смертности от всех причин, особенно когда оно связано с повышенным пульсовым давлением ≥ 60 мм рт. ст. (т.е. повышенной жесткостью артерий) [10]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что роль исходного и достигнутого контроля АД, а не АГ как таковой можно рассматривать как прогностический фактор при COVID-19. В таком контексте задержка в диагностике АГ и начале специфического лечения, снижающего АД, а также увеличение терапевтической инерции, связанное со вспышкой COVID-19, также могли способствовать ухудшению контроля АД, что может повлиять на прогноз инфекции SARS-CoV-2 [11, 12]. В связи с этим, неконтролируемые значения АД участвуют в развитии ремоделирования сосудов и сосудистой жесткости [13],

что может способствовать влиянию АГ на исход и смертность пациентов с COVID-19 [14]. АГ является основным фактором риска эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Таким образом, наличие этих субклинических состояний может повлиять на сердечно-сосудистый исход у пациентов с COVID-19 [9]. Более того, среди различных патофизиологических изменений в сердечно-сосудистой системе у пациентов с АГ гипертрофия и фиброз левого желудочка, которые в конечном итоге ассоциируются с сердечно-сосудистой недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, могут способствовать более высокой восприимчивости к повреждениям, вызванным SARS-CoV-2 в сердечно-сосудистой системе, включая ишемическое поражение и развитие предсердных и желудочковых аритмий [15]. АГ также может способствовать развитию хронической болезни почек, которая представляет собой предрасполагающее состояние к прогрессированию острого повреждения почек у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и может влиять на прогноз [16].

Место АПФ в патогенезе повреждения органов-мишеней

С момента признания вспышки COVID-19 во Всемирной организации здравоохранения было зарегистрировано 188 650 179 подтвержденных случаев заболевания и более 4 млн смертей [17]. С начала пандемии многие опубликованные исследования были сосредоточены на оценке оптимального лечения для снижения смертности от COVID-19. Недавние исследования также были сосредоточены на определении независимых предикторов смертности у пациентов с COVID-19 [18]. Однако данные о результатах краткосрочного и долгосрочного наблюдения после COVID-19 ограничены. Таким образом, исследование, проведенное М. Акрек [19], было разработано для оценки влияния COVID-19 на АГ в краткосрочный период после COVID-19. В это исследование были включены 153 пациента с COVID-19, которые наблюдались в среднем 31,6 дня. В конце этого периода САД и диастолическое АД достоверно повышались. Заболеваемость АГ также увеличилась.

Различные биомаркеры и сопутствующие заболевания были идентифицированы как независимые предикторы тяжелого заболевания и неблагоприятных исходов при COVID-19 [20–22]. Что касается АГ, ее связь с COVID-19 обсуждалась с ранних стадий пандемии. В обзоре М. Tadic и соавт. был проведен поиск по 14 исследованиям, чтобы определить взаимосвязь между гипертонией и COVID-19 и роль АГ в исходе у этих пациентов [23]. М. Tadic и соавт. пришли к выводу, что АГ представляет собой одно из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 [24]. В недавнем исследовании G. Lipri и соавт. обнаружили, что АГ связана с 2,5-кратным увеличением риска как тяжести заболевания, так и смертности у пациентов с COVID-19. Они также показали, что этот эффект в основном наблюдался у пожилых пациентов (возраст > 60 лет) [24]. Обзор 16 исследований показал, что данные

не свидетельствуют о более высоком риске заражения SARS-CoV-2 или плохом прогнозе для пациентов с COVID-19, получающих ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [25]. Американская кардиологическая ассоциация и Европейское общество кардиологов подтвердили эту проблему [26, 27]. РААС играет ключевую роль в сердечно-сосудистой системе [28]. Хорошо известно, что гиперактивация РААС и повышение уровня АПФ-2 связаны с неблагоприятными исходами (через рецепторы АПФ-1) при АГ [29].

С другой стороны, АПФ-2 представляет собой фермент, играющий негативную регуляторную роль в активации РААС в основном путем превращения ангиотензина (АТ) 1 и АТ 2 в АТ 1–9 и АТ 1–7 соответственно. Существует баланс между защитной осью рецептора АПФ-2/АТ 1–7 и патогенной осью рецептора АПФ/АТ 2/АТ 2 рецептора типа 1 [30]. АПФ-2 также является клеточным рецептором для SARS-CoV-2, который отвечает за заразность COVID-19. АПФ-2 широко экспрессируется в сердечно-сосудистой системе, а также в легких. Учитывая, что АПФ-2 играет негативную роль в РААС, снижение АПФ-2 и повышение уровня АТ 2 может привести к повышению АД. В циркулирующем когортном исследовании уровни АТ 2 были значительно повышены у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми, а повышение АТ 2 было линейно коррелировано с вирусной нагрузкой [31]. Таким образом, прямая связь между понижающей регуляцией АПФ-2 и системным дисбалансом РААС может привести к повышению уровня АТ 2 и АД. Соответственно, данное исследование показало, что

как САД, так и диастолическое АД были значительно повышены у пациентов с COVID-19 в краткосрочном периоде наблюдения. В конце периода наблюдения у 18 пациентов наблюдался новый дебют АГ.

Заключение

АГ является наиболее распространенным сопутствующим коморбидным заболеванием у людей среднего и пожилого возраста, которые также представляют группу населения, несущую более тяжелое бремя смертельных случаев от COVID-19 [32–34]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что, хотя АГ часто присутствует у пациентов с COVID-19, это патологическое состояние не играет самостоятельной роли в утяжелении течения инфекции SARS-CoV-2 или прогрессировании COVID-19. Скорее, высокое неконтролируемое САД может способствовать более тяжелому течению заболевания из-за его связи с поражением органов, опосредованном гипертонией, включая ремоделирование сосудов, которое может усугубить эндотелиальную дисфункцию, повреждение эндотелия, вызванные инфекцией SARS-CoV-2. Хотя существует большое количество предположений, часть из которых имеет определенные доказательства, подтверждающих безопасность и даже защитную роль блокаторов РААС во время COVID-19, необходимы дальнейшие клинические исследования для подтверждения высказанных гипотез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Vincent JL, Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 430–2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30165-X
- Deng G, Yin M, Chen X et al. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care* 2020; 24: 179. DOI: 10.1186/s13054-020-02902-w
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (25): 2441–8. DOI: 10.1056/NEJMoA2008975
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398 (10304): 957–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
- Iaccarino G, Grassi G, Borghi C et al. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of hypertension. *Hypertension* 2020; 76: 366–72. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324
- Mancusi C, Grassi G, Borghi C et al. Determinants of healing among patients with coronavirus disease 2019: the results of the SARS-RAS study of the Italian Society of hypertension. *J Hypertens* 2021; 39: 376–80. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002666
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: 1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
- Caillon A, Zhao K, Klein KO et al. High systolic blood pressure at hospital admission is an important risk factor in models predicting outcome of COVID-19 patients. *Am J Hypertens* 2021; 34 (3): 282–90. DOI: 10.1093/ajh/hpaa225
- Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a moving target in COVID-19: current views and perspectives. *Circ Res* 2021; 128 (7): 1062–79. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
- Rodilla E, López-Carmona MD, Cortes X et al. Impact of arterial stiffness on all-cause mortality in patients hospitalized with COVID-19 in Spain. *Hypertension* 2021; 77 (3): 856–67. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16563
- Kreutz R, Dobrowolski P, Prejbisz A et al. Lifestyle, psychological, socioeconomic and environmental factors and their impact on hypertension during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Hypertens* 2021; 39 (6): 1077–89. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002770
- Volpe M, Gallo G. COVID-19 and the forgotten majority. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020; 27 (5): 339. DOI: 10.1007/s40292-020-00407-9
- Safar ME, Asmar R, Benetos A et al.; French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction between hypertension and arterial stiffness. *Hypertension* 2018; 72: 796–805. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212
- Battistoni A, Michielon A, Marino G et al. Vascular aging and central aortic blood pressure: from pathophysiology to treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020; 27: 299–308. DOI: 10.1007/s40292-020-00395-w
- Lala A, Johnson KW, Januzzi JL et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 533–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.007
- Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet* 2020; 396 (10251): 597–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31759-1
- WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed: 14.11.2022.
- Medetalibeyoglu A, Emet S, Kose M et al. Serum endocan levels on admission are associated with worse clinical outcomes in COVID-19 patients: a pilot study. *Angiology* 2021; 2: 187–93. DOI: 10.1177/0003319720961267
- Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology* 2022; 73 (7): 682–7. DOI: 10.1177/00033197211053903

20. Wan S, Yi Q, Fan S et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol* 2020; 3: 428–37. DOI: 10.1111/bjh.16659
21. Qin C, Zhou L, Hu Z et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 15: 762–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
22. Imam Z, Odish F, Gill I et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med* 2020; 4: 469–76. DOI: 10.1111/joim.13119
23. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G et al. COVID-19 and arterial hypertension: hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens* 2020; 22: 1120–6. DOI: 10.1111/jch.13925
24. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130: 304–9. DOI: 10.20452/pamw.15272
25. Iheanacho CO, Odili VU, Eze UIH. Risk of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 prognosis with the use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors: a systematic review. *Future J Pharm Sci* 2021; 7: 73. DOI: 10.1186/s43094-021-00224-4
26. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns Re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail* 2020; 26: 370. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.013
27. European Societies of Cardiology. Position Statement of ESC Council on Hypertension on ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Accessed: 14.11.2022.
28. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res* 2020; 10: 1456–74. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
29. Patel VB, Zhong J-C, Grant MB et al. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res* 2016; 118: 1313–26. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708
30. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin converting enzyme 2. *Circulation* 2020; 142: 426–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049
31. Liu Y, Yang Y, Zhang C et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020; 3: 364–74. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
32. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доуцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
33. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап. Фарматека. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 [Trukhan D.I., Davydov E.L. Mesto i rol' terapevta i vracha obshchei praktiki v kuratsii komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): aktsent na reabilitatsionnyi etap. Farmateka. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 (in Russian).]
34. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Темникова Е.А. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. Герiatricкие аспекты в кардиологии. СПб.: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Temnikova E.A. Bolezni serdechno-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. Geriatrichekieskie aspekty v kardiologii. St. Petersburg: SpetsLit, 2022. Rezhim dostupa: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Моисеева Марина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346
Marina V. Moiseeva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

Багисева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: pp100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023
Natalia V. Bagisheva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: pp100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Мордык Анна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ, ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний». E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Anna V. Mordyk – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Джусоева Екатерина Геннадьевна – студентка 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: shishka78@hotmail.ru
Ekaterina G. Dzhusoeva – Student, Omsk State Medical University. E-mail: shishka78@hotmail.ru

Антипова Екатерина Петровна – ассистент каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: eantipova74@mail.ru
Ekaterina P. Antipova – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: eantipova74@mail.ru

Марченко Егор Дмитриевич – лаборант каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: zmeugat@yandex.ru
Egor D. Marchenko – Laboratory Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: zmeugat@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022

Гендерно-возрастные особенности состояния коронарных артерий у лиц с впервые возникшей стенокардией

А.Г. Иванов¹, Е.И. Харьков¹, Н.Ю. Цибульская¹, Р.А. Яскевич^{1,2}, Е.Л. Давыдов¹, И.И. Барон¹

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск, Россия
ivanovag@krasgmu.ru

Аннотация

С целью изучения гендерно-возрастных особенностей состояния коронарных артерий у больных с впервые возникшим острым коронарным синдромом в форме впервые возникшей стенокардии методом сплошной выборки обследованы 103 пациента обоего пола, госпитализированные по экстренным показаниям в первичный сосудистый центр Городской больницы скорой медицинской помощи г. Красноярск. Всем больным была проведена экстренная или отсроченная коронароангиография по общепринятой методике. По данным коронароангиографии у больных с впервые возникшей стенокардией в виде впервые возникшего острого коронарного синдрома приблизительно в 18,5% случаев регистрировались гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки, требующие проведения ангиопластики. При этом среди мужчин пожилого возраста чаще выявлялись «диффузные поражения» коронарных артерий, «сужения коронарных артерий на 30% и более» и «сужения коронарных артерий 70% и более» в сравнении с женщинами аналогичного возрастного диапазона. Следовательно, с позиции лечебной тактики обоснованным является проведение у этих больных коронароангиографии, которая при необходимости может трансформироваться в чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику.

Ключевые слова: впервые возникшая стенокардия, острый коронарный синдром, коронарные артерии, атеросклеротическая бляшка, коронароангиография.

Для цитирования: Иванов А.Г., Харьков Е.И., Цибульская Н.Ю., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л., Барон И.И. Гендерно-возрастные особенности состояния коронарных артерий у лиц с впервые возникшей стенокардией. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 10–15. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00157

Gender-age features of the state of the coronary arteries in people with first-time angina pectoris

Alexander G. Ivanov¹, Evgeny I. Kharkov¹, Natalia Yu. Tsybul'skaya¹, Roman A. Yaskevich^{1,2}, Evgeny L. Davydov¹, Irina I. Baron¹

¹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

² Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center” Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia
ivanovag@krasgmu.ru

Abstract

In order to study the gender and age characteristics of the state of the coronary arteries in patients with first-time acute coronary syndrome in the form of first-time angina pectoris, 103 patients of both sexes hospitalized for emergency indications in the primary vascular center of the Krasnoyarsk City Emergency Hospital were examined by a continuous sampling method. All patients underwent emergency or delayed coronary angiography according to the generally accepted method. According to coronary angiography data, hemodynamically significant atherosclerotic plaques requiring angioplasty were recorded in patients with first-time angina pectoris in the form of first-time acute coronary syndrome in approximately 18.5% of cases. At the same time, "diffuse lesions" of the coronary arteries, "narrowing of the coronary arteries by 30% or more" and "narrowing of the coronary arteries by 70% or more" were more often detected among elderly men compared to women of the same age range. Therefore, from the standpoint of therapeutic tactics, it is reasonable to conduct coronary angiography in these patients, which, if necessary, can be transformed into percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Key words: first-time angina pectoris, acute coronary syndrome, coronary arteries, atherosclerotic plaque, coronary angiography.

For citation: Ivanov A.G., Kharkov E.I., Tsybul'skaya N.Yu., Yaskevich R.A., Davydov E.L., Baron I.I. Gender-age features of the state of the coronary arteries in people with first-time angina pectoris. Clinical review for general practice. 2022; 5: 10–15. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00157

Введение

Причинами развития приступов стенокардии при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) являются связанная с атеросклеротической бляшкой (АСБ) обструкция эпикардиальных артерий, локальный или диффузный спазм нормальных или поражен-

ных бляшкой артерий, микроваскулярная дисфункция, что в конечном итоге способствует высвобождению ишемических метаболитов, которые раздражают болевые рецепторы [1, 2].

В ряде работ показано, что у значительной части пациентов (20–50%) при наличии стенокардии коронаро-

ангиография (КАГ) не выявляет атеросклероза эпикардиальных артерий [3–6], а у 10–20% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) выявляется лишь диффузная атеросклеротическая инфильтрация без значимого стенозирования просвета сосудов [7].

Также было установлено, что с уменьшением вероятности обнаружения интактных коронарных артерий (КА) были ассоциированы увеличение возраста, прием статинов, наличие сахарного диабета и симптомов хронической сердечной недостаточности, а с увеличением вероятности – женский пол, наличие кардиалгии, атипичной стенокардии, увеличение фракции выброса левого желудочка [8]. В то же время в ряде случаев даже при тяжелой ишемии миокарда, многососудистом поражении КА стенокардия может отсутствовать по причине пока еще не до конца установленных механизмов [9, 10].

В связи с этими данными представляет интерес выяснение особенностей вовлечения КА в реализацию клинической картины ОКС у пациентов с впервые возникшей стенокардией (ВВС) с учетом гендерно-возрастных особенностей.

Цель исследования – изучить гендерно-возрастные особенности состояния КА у больных с впервые возникшим ОКС в форме ВВС.

Материалы и методы

В анализ методом сплошной выборки включались все больные с ВВС, госпитализированные по экстренным показанием в первичный сосудистый центр ГБСМП г. Красноярск за 2020 г. Всего обследованы 103 пациента, из них – 72 мужчины и 31 женщина (медианы возраста соответственно: 55,5 [50,0; 59,5] и 57,0 [52,0; 66,0] года ($U=971,5$; $Z=-1,04$; $p=0,300$). Всем больным была проведена экстренная или отсроченная КАГ по общепринятой методике.

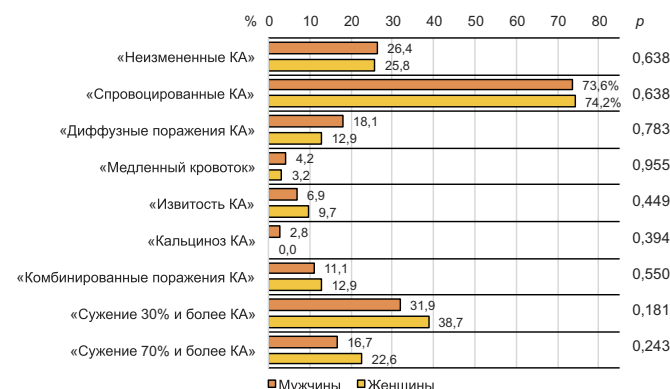
Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Вид распределения непрерывных количественных признаков определяли при помощи критерия Шапиро–Уилка – для небольших выборок и критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Lilliefors – для больших выборок. Если характер распределения изучаемого количественного признака не соответствовал закону нормального распределения, дальнейший анализ непрерывных количественных признаков проводили, применяя непараметрические методы статистического анализа – U-тест Манна–Уитни. Значения непрерывных количественных признаков представлены медианой (Me) и межквартильным интервалом [Q1; Q3]. Сравнение частот бинарных качественных признаков проводилось с применением критерия χ^2 (Chi-square). При проверке нулевой гипотезы критический уровень статистической значимости принимали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам КАГ были выделены следующие группы больных: «неизмененные коронарные арте-

Рис. 1. Гендерные особенности состояния коронарных артерий у больных с ВВС по данным КАГ.

Fig. 1. Gender-related features of the coronary artery state in patients with new-onset angina based on coronary angiography.



рии» – наблюдались у 27 (26,0%) человек: у 19 (26,4%) мужчин и 8 (25,8%) женщин ($\chi^2=0,22$, $df=1$, $p=0,638$); рис. 1. Тем или иным образом «спровоцированные КА» – 76 (74%) человек: у 53 (73,6%) мужчин и 23 (74,2%) женщин ($\chi^2=2,46$, $df=1$, $p=0,638$), из них «диффузные поражения» по типу незначительных сужений (менее 30%) без каких-либо других поражений отмечались у 17 (17,0%) человек: у 13 (18,1%) мужчин и 4 (12,9%) женщин ($\chi^2=0,08$, $df=1$, $p=0,783$).

Только «медленный кровоток» был выявлен у 4 (4,0%) человек: у 3 (4,2%) мужчин и 1 (3,23%) женщины ($\chi^2=0$, $df=1$, $p=0,955$). Только «извитость КА» – у 8 (8,0%) человек: у 5 (6,9%) мужчин и 3 (9,7%) женщин ($\chi^2=0,57$, $df=1$, $p=0,449$). Только «кальциноз КА» – у 2 (2,8%) человек: у 2 (2,6%) мужчин и отсутствовали у женщин ($\chi^2=0,72$, $df=1$, $p=0,394$).

«Комбинированные поражения», но без 30% сужения и более, без кальциноза АБ менее 30% плюс извитость КА и/или медленный кровоток – у 12 (12,0%) человек: у 8 (11,1%) мужчин и 4 (12,9%) женщин ($\chi^2=0,36$, $df=1$, $p=0,550$).

«Сужение 30% и более с другими поражениями» (кальциноз, извитость, медленный кровоток) – у 35 (30,0%) человек: у 23 (31,9%) мужчин и 12 (38,7%) женщин ($\chi^2=1,79$, $df=1$, $p=0,181$). Из них сужение КА на 70% и более отмечалось у 19 (18,0% от общего числа обследованных) человек: у 12 (16,7%) мужчин и 7 (22,6%) женщин ($\chi^2=1,36$, $df=1$, $p=0,638$).

У 16 (16,0%) человек имелись лишь незначительные атеросклеротические поражения КА, что соответствует данным М. Lenzen и соавт. (2005 г.) [7].

Гемодинамически значимые сужения (70% и более) были у 19 (18,0%) человек. Это указывает на то, что у данных пациентов атеросклеротическое поражение КА протекало малосимптомно, без клиники стенокардии, что согласуется с опубликованными ранее данными Х.Р. Келехсаева и соавт. (2014, 2017 г.) [9, 10].

Далее в соответствии с целью исследования был проведен анализ полученных результатов в зависимости от возраста обследуемых, для чего были сформированы

Рис. 2. Возрастные особенности состояния коронарных артерий у больных с ВВС по данным КАГ.

Fig. 2. Age-related features of the coronary artery state in patients with new-onset angina based on coronary angiography.

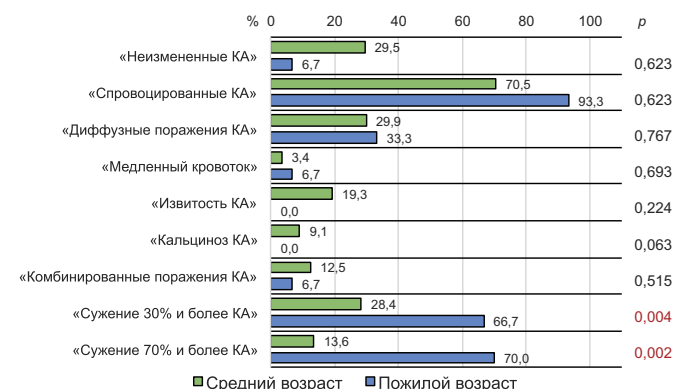
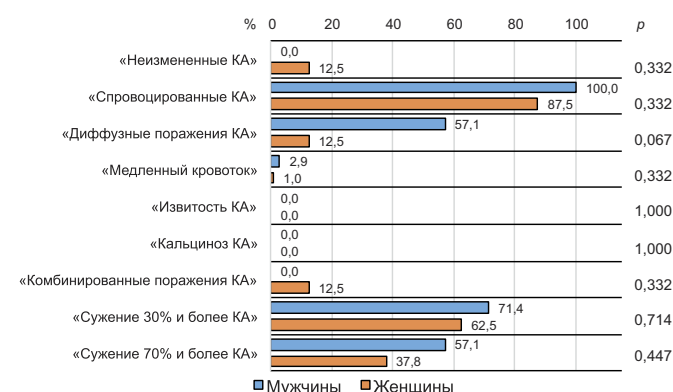


Рис. 3. Гендерные особенности состояния КА у больных пожилого возраста с ВВС по данным КАГ.

Fig. 3. Gender-related features of the coronary artery state in elderly patients with new-onset angina based on coronary angiography.



группы пациентов среднего (18–64 года) и пожилого (65–79 лет) возраста (рис. 2).

По результатам КАГ «неизмененные коронарные артерии» наблюдались у 29,5% пациентов с ВВС среднего возраста и у 6,7% – пожилого ($p=0,623$). Около 1/3 обследованных в обеих возрастных группах имели «диффузные поражения» КА: 29,9% среди лиц среднего возраста и 33,3% среди пожилого соответственно ($p=0,767$), из них по типу «незначительных сужений» (менее 30%) без каких-либо других поражений: 15,9 и 20,0% ($p=0,693$). Изменения КАГ по типу «медленного кровотока» регистрировались у 3,4% пациентов среднего возраста и 6,7% – пожилого ($p=0,693$). Среди лиц пожилого возраста с ВВС не было выявлено «извитости КА» и «кальциноза КА». «Комбинированные поражения», включающие сужения КА менее 30%, «извитость» и/или «медленный кровоток» в 2 раза чаще встречались у пациентов среднего возраста – 12,5% в сравнении с пожилыми – 6,7% ($p=0,515$), однако выявленные различия не имели статистической значимости. Следует отметить, что среди пациентов пожилого возраста с ВВС в 2 раза чаще встречались лица с «сужением КА на 30% и более» – 66,7% ($p=0,004$) и в 3 раза чаще со значительным «сужением КА 70% и более» –

46,7% ($p=0,002$) в отличие от обследованных среднего возраста – 28,4 и 13,6% соответственно, при этом выявленные различия имели статистическую значимость.

Анализируя гендерно-возрастные особенности состояния КА, было установлено, что «неизмененные КА» отмечались у 12,5% женщин пожилого возраста с ВВС и отсутствовали у мужчин аналогичной возрастной группы ($p=0,332$); рис. 3. Более 1/2 обследованных мужчин пожилого возраста имели «диффузные поражения» КА – 57,1%, в то время как среди женщин данные изменения КА были выявлены только у 12,5% обследованных ($p=0,067$), из них по типу «незначительных сужений» (менее 30%) без каких-либо других поражений – у 28,6% мужчин и 12,5% у женщин ($p=0,438$). Изменения КАГ по типу «медленного кровотока» регистрировались у 2,9% мужчин пожилого возраста и у 1,0% женщин ($p=0,332$). Среди лиц пожилого возраста с ВВС как среди мужчин, так и среди женщин не было выявлено изменений по типу «извитости КА» и «кальциноза КА». «Комбинированные поражения», включающие сужения КА менее 30%, «извитость» и/или «медленный кровоток», встречались только у женщин – 12,5% и отсутствовали у мужчин ($p=0,332$). Следует отметить, что среди пациентов пожилого возраста с ВВС «сужение КА на 30% и более» встречалось чаще у мужчин – 71,4% в сравнении с женщинами – 62,5% ($p=0,714$) так же, как и значимые изменения КА «сужение КА 70% и более» – 57,1% vs 37,5% ($p=0,447$) соответственно.

Обобщая изложенное, можно сказать, что по данным КАГ у больных с ВВС в виде впервые возникшего ОКС, приблизительно в 18,5% случаев регистрируются гемодинамически значимые АСБ, требующие проведения ангиопластики.

Приблизительно в 40% случаев атеросклеротического сужения КА не обнаруживается и еще приблизительно в 40% наблюдается «промежуточное» стенозирование КА (от 31 до 69%). Следовательно, с позиции лечебной тактики, обоснованным является проведение у больных с ВВС диагностической КАГ, которая при необходимости может трансформироваться в чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику.

Чем можно объяснить клинику ОКС у анализируемой группы больных? У больных с АСБ – тем, что АСБ могут стать «уязвимыми» независимо от их размеров [11]. Опираясь на данные КАГ, ряд авторов отмечают, что степень стенозирования просвета КА АСБ, если они не разрывались, не влияет на возникновение неблагоприятных событий [12, 13]. Большую роль играет сложность морфологии стенозов – неровность поверхности [12]. У больных же без АСБ болевой симптом можно объяснить эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [14].

Известно, что эндотелий, участвуя в реакциях модуляции воспаления, поддержания гемоваскулярного гомеостаза, гемостаза, сосудистого тонуса, секреции митогенов, ангиогенеза, при своей дисфункции способствует вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов – митогенеза и воспаления [15, 16].

Изменения, обнаруженные в КА, при проведении нами КАГ в случаях отсутствия АСБ могут быть следствием ЭД, которая при своем длительном существовании способствует развитию замедления кровотока, извитости, склероза и кальциноза КА, являясь ключевым звеном атерогенеза [17, 18].

Полученные данные характеризуют некоторые особенности патогенеза поражения КА. Во-первых, можно говорить об этапности диффузного поражения КА у больных с ВВС по типу ОКС в период до развития АСБ. На первом этапе отсутствуют видимые изменения сосудов, потом возникает замедление скорости кровотока, затем появляется извитость КА и далее – кальциноз. Во-вторых, выявленные случаи с наличием АСБ 30% и более без других видимых на КАГ изменений КА могут свидетельствовать о такой особенности патогенеза, как локальные изменения.

При комбинированных проявлениях ЭД (замедление скорости кровотока, извитости сосудов, кальцинозе) во всех случаях выявлялось наличие разных по величине АСБ. Значит, при этом, возможно, запускался механизм атерогенеза. Также следует отметить, что при лечении больных с ВВС важное значение может иметь и коррекция ЭД. В практической деятельности этому способствует использование в лечении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, гиполипидемических препаратов [17, 19–21]. А также немедикаментозные воздействия: нормализация массы тела, достаточная физическая активность, устранение вредных привычек, борьба с различными интоксикациями, правильное питание [19].

Значимость и актуальность проведенного исследования возрастают в период пандемии новой коронавирус-

ной инфекции (COVID-19). Пациенты с ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС. В структуре общей смертности пациентов с COVID-19 смертность от острого инфаркта миокарда составляет 40% [22, 23]. Во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 16 (18.08.2022)» отмечается, что в связи с тем, что при COVID-19 обнаруживается неспецифическое повышение уровня тропонина, а также описаны случаи миокардитов, для подтверждения диагноза ОКС на фоне COVID-19 требуется более тщательное обследование пациентов [24].

Заключение

По данным КАГ у больных с ВВС в виде впервые возникшего ОКС приблизительно в 18,5% случаев регистрировались гемодинамически значимые АСБ, требующие проведения ангиопластики.

Среди пациентов пожилого возраста с ВВС при проведении КАГ в 2 раза чаще встречались «сужения КА на 30% и более» и в 3 раза чаще «сужения КА 70% и более» в сравнении с лицами среднего возраста. При этом среди мужчин пожилого возраста с впервые возникшей стенокардией при проведении КАГ чаще выявлялись «диффузные поражения» КА, «сужения КА на 30% и более» и «сужения КА 70% и более» в сравнении с женщинами аналогичного возрастного диапазона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076 [Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (11): 4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076 (in Russian).]
2. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. Circulation 2018; 138 (14): 1463–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373
3. Levitt K, Guo H, Wijeyesundera HC et al. Predictors of normal coronary arteries at coronary angiography. Am Heart J 2013; 166 (4): 694–700. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.030
4. Patel MR, Dai D, Hernandez AF et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. Am Heart J 2014; 167 (6): 846–52.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.001
5. Сумин А.Н., Корок Е.В., Херасков В.Ю., Барбараш О.Л. Диагностика стабильной ишемической болезни сердца: проблема интактных коронарных артерий. Кардиологический вестник. 2018; 13 (3): 46–51. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181303146 [Sumin A.N., Korok E.V., Heraskov V.Yu., Barbarash O.L. Diagnostics of stable coronary artery disease: the problem of intact coronary arteries. Russian Cardiology Bulletin. 2018; 13 (3): 46–51. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181303146 (in Russian).]
6. Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А. и др. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. Российский кардиологический журнал. 2016; 2 (130): 52–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-52-59 [Korok E.V., Sumin A.N., Sinkov M.A. et al. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal. 2016; 2 (130): 52–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-52-59 (in Russian).]
7. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. Eur Heart J 2005; 26 (12): 1169–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi238
8. Сумин А.Н., Корок Е.В., Барбараш О.Л. Неокклюзивные поражения коронарных артерий в диагностике ишемической болезни сердца: частота встречаемости и возможности верификации. Атеросклероз и дислипидемии. 2016; 1: 56–67. EDN: VTYCUX. [Sumin A.N., Korok E.V., Barbarash O.L. Non-occlusive coronary artery lesions in the diagnosis of coronary artery disease: prevalence and verification tools. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2016; 1: 56–67. EDN: VTYCUX (in Russian).]
9. Келехсаев Х.Р., Гиляревский С.Р., Коков Л.С. и др. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на степень поражения коронарных артерий у больных с впервые развившимся острым коронарным синдромом. Диагностическая и интервенционная радиология. 2014; 8 (3): 51–61. EDN: SXFCBP [Kelekhasev H.R., Gilyarevsky S.R., Kokov L.S. et al. The influence of cardiovascular risk factors on the degree of coronary artery damage in patients with newly developed acute coronary syndrome. Diagnostic and interventional radiology. 2014; 8 (3): 51–61. EDN: SXFCBP (in Russian).]

10. Келехсаев Х.Р., Коков Л.С., Гиляревский С.Р. и др. Предикторы ангиографически тяжелых форм поражения коронарных артерий у больных с впервые развившимся острым коронарным синдромом. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2017; 48–9: 47–8. EDN: OTEKBB [Kelekhshayev H.R., Kokov L.S., Gilyarevsky S.R. et al. Predictors of angiographically severe forms of coronary artery lesion in patients with newly developed acute coronary syndrome. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2017; 48–9: 47–8. EDN: OTEKBB (in Russian).]
11. Shah P, Bajaj S, Virk H et al. Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: A Review. *Thrombosis* 2015; 2015: 634983. DOI: 10.1155/2015/634983
12. Kataoka Y, Wolski K, Uno K et al. Spotty calcification as a marker of accelerated progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 18 (59): 1592–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.012
13. Молохоев Е.Б., Руденко Б.А., Шаноян А.С. и др. Сложная рентгеноморфология коронарных артерий, как фактор рецидива стенокардии, в первый год после ангиопластики и стентирования коронарного русла. *Лечение и профилактика*. 2019; 9 (4): 15–24. EDN: NURAHC [Molokhovets E.B., Rudenko B.A., Shanoyan A.S. et al. Complex radiomorphology of coronary arteries as a factor of angina recurrence in the first year after angioplasty and stenting of the coronary bed. *Treatment and prevention*. 2019; 9 (4): 15–24. EDN: NURAHC (in Russian).]
14. Alvandi Z, Bischoff J. Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41 (9): 2357–69. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.313788
15. Дорофиев Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; 68: 107–16. DOI: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210 [Dorofiyenko N.N. The role of vascular endothelium in the body and the universal mechanisms of changing its activity (literature review). *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2018; 68: 107–16. DOI: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210 (in Russian).]
16. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96 (4): 659–65. DOI: 10.17750/KMJ2015-659 [Melnikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal*. 2015; 96 (4): 659–65. DOI: 10.17750/KMJ2015-659 (in Russian).]
17. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37 (9): e108–e114. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309813
18. Киреева В.В., Кох Н.В., Лишиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 10 (114): 64–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-64-68 [Kireeva V.V., Koh N.V., Livshits G.I., Apartsin K.A. Endothelial dysfunction as a cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacogenetic aspects. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 10 (114): 64–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-64-68 (in Russian).]
19. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019; 6: 154–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159 [Pizov N.A., Pizov A.V., Skachkova O.A., Pisova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Medical advice*. 2019; 6: 154–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159 (in Russian).]
20. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справочник поликлинического врача*. 2013; 5: 21–6. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Rational pharmacotherapy and drug safety in cardiology. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2013; 5: 21–6 (in Russian).]
21. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478361> [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Diseases of the Cardiovascular System: Clinical Picture, Diagnosis and Treatment. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2016. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478361> (in Russian).]
22. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доуцилин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
23. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Темникова Е.А. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. гериатрические аспекты в кардиологии. СПб.: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48110916> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Temnikova E.A. Bolesni serdechno-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. geriatricheskie aspekty v kardiologii. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2022. Rezhim dostupa: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48110916> (in Russian).]
24. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 16 (18.08.2022)». Утв. Минздравом России. Режим доступа: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Versiya 16 (18.08.2022)". Utv. Minzdravom Rossii. Rezhim dostupa: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Иванов Александр Геннадьевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого». E-mail: ivanovag@krasgmu.ru; SPIN-code: 9610-2270
Alexander G. Ivanov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: ivanovag@krasgmu.ru; SPIN-code: 9610-2270

Харьков Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого». E-mail: harkov-50@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8208-0926; ResearcherID: M-5094-2014
Evgeny I. Kharkov – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: harkov-50@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8208-0926; ResearcherID: M-5094-2014.

Цибульская Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого». E-mail: solna33@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0122-0884; SPIN-code: 4238-8156
Natalia Yu. Tsybul'skaya – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: solna33@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0122-0884; SPIN-code: 4238-8156

Яскевич Роман Анатольевич – д-р мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, вед. науч. сотр. группы патологии сердечно-сосудистой системы ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого», ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера» – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ. E-mail: holter-24@yandex.ru, cardio@impn.ru; ORCID: 0000-0003-4033-3697; ResearcherID: E-2876-2018; Scopus Author ID: 56335744200
Roman A. Yaskovich – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Research Institute of Medical Problems of the North – a separate division of Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center”. E-mail: holter-24@yandex.ru, cardio@impn.ru; ORCID: 0000-0003-4033-3697; ResearcherID: E-2876-2018; Scopus Author ID: 56335744200

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

Evgeny L. Davydov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7765-2726

Барон Ирина Иосифовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого». E-mail: irinabaron@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-4426; ResearcherID: AAN-6662-2020

Irina I. Baron – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: irinabaron@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-4426; ResearcherID: AAN-6662-2020

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022

Клинические проявления постковидного синдрома у мужчин и женщин

В.А. Сергеева, Т.Е. Липатова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
viktoria sergeeva@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Приблизительно каждый третий пациент, перенесший новую коронавирусную инфекцию, не чувствует себя абсолютно здоровым даже спустя несколько месяцев после заболевания. Наиболее часто у пациентов отмечены слабость (астения), нарушения сна, когнитивная дисфункция и сердечно-сосудистые симптомы. Несмотря на сосуществование многочисленных терминов, описывающих персистирующие постковидные клинические проявления, все они преследуют единую цель – продемонстрировать, что пациенты нуждаются в дальнейшей медицинской помощи и реабилитации после острого периода заболевания.

Цель. Оценка клинических проявлений постковидного синдрома у мужчин и женщин.

Материалы и методы. Проведена оценка клинических проявлений постковидного синдрома у 80 пациентов (49 женщин и 31 мужчины) с помощью клинического интервью и добровольного анонимного анкетирования. Использованы шкала mMRC (Modified Medical Research Council) для оценки выраженности одышки, опросник МакНера и Кана – когнитивной дисфункции, шкалы градации степени тяжести слабости (астении) FSS (Fatigue Severity Scale) и визуальная аналоговая шкала – субъективной оценки утомляемости. Статистическая обработка данных произведена с помощью программы StatPlus 2009 Professional.

Результаты. Среди наиболее часто регистрирующихся жалоб пациентов в постковидный период отмечены астения, нарушения сна, сердечно-сосудистые симптомы, боли в мышцах и суставах. Среди женщин в постковидном синдроме чаще регистрировалась головная боль, среди мужчин – астения. Тяжесть астении также была наиболее выражена среди мужчин. Разнообразные нарушения сна были выявлены у большинства пациентов. Дневная сонливость регистрировалась чаще у мужчин (практически у каждого третьего мужчины); для женщин характерным нарушением сна были кошмарные сновидения, которые у мужчин не отмечались. Примерно с одинаковой частотой среди обоих полов выявлены проблемы с засыпанием и ночные пробуждения. Когнитивные нарушения наблюдались приблизительно у каждого четвертого пациента, перенесшего COVID-19, вне зависимости от пола. Выявлены статистические взаимосвязи астении и когнитивной дисфункции, с большей значимостью проявляющиеся среди мужчин.

Заключение. Многообразие постковидных клинических проявлений среди мужчин и женщин заставляет задуматься о неоднородности и потенциальном суммировании патогенетических механизмов, лежащих в основе каждого симптома. Различия в клинических симптомах постковидного периода среди мужчин и женщин могут быть обусловлены гендерными особенностями иммунного ответа и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: постковидный синдром, COVID-19, астения, нарушения сна, когнитивная дисфункция.

Для цитирования: Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Клинические проявления постковидного синдрома у мужчин и женщин. Клинический сборник в общей медицине. 2022; 5: 16–22. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00158

Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome in men and women

Victoriya A. Sergeeva, Tatiana E. Lipatova

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia
viktoria sergeeva@mail.ru

Abstract

Background. Approximately every third patient who passed new coronavirus infection doesn't feel absolutely healthy even few months ago after disease. Most constantly have noted fatigue (asthenia), sleep disorders, cognitive dysfunction and cardiovascular symptoms. In spite of coexistence different terms which describe persistent post-COVID-19 clinical manifestations, all of them serve the only goal – to demonstrate that the patients need in continuing medical care and rehabilitation after acute period of disease.

Aim. Assessment of clinical manifestations of bridge syndrome in men and women.

Materials and methods. Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome were assessed in 80 patients (49 women and 31 men) using a clinical interview and voluntary anonymous questionnaire. The mMRC (Modified Medical Research Council) scale was used to assess the severity of dyspnea, the McNair and Kahn questionnaire – for cognitive dysfunction, the FSS (Fatigue Severity Scale) – for the severity of fatigue (asthenia), and the visual analogue scale (VAS) was used for subjective assessment of fatigue. Statistical data processing was performed using the Stat-Plus 2009 Professional program.

Results. Among the most frequently reported complaints of patients in the post-COVID period were fatigue, sleep disturbances, cardiovascular symptoms, pain in muscles and joints. Among women in the post-COVID syndrome, headache was more often recorded, among men – fatigue. The severity of fatigue (asthenia) was also most pronounced among men. A variety of sleep disorders were identified in the vast majority of patients. Daytime sleepiness was recorded more often in men (almost every third man); for women, a characteristic sleep disorder was nightmares, which were not observed in men. Approximately with the same frequency among both sexes, problems with falling asleep and nocturnal awakenings were revealed. Cognitive impairment was observed in approximately one in four patients who had COVID-19, regardless of gender. Statistical relationships between asthenia and cognitive dysfunction were revealed, which are more significant among men.

Conclusion. The multiplicity of post-COVID clinical manifestations among men and women raises questions about the heterogeneity and potential summation of the pathogenic mechanisms underlying each symptom. Differences in the clinical symptoms of the post-COVID-19 period among men and women may be explained by gender-specific immune response and require further study.

Key words: post-COVID-19 syndrome, COVID-19, fatigue, sleep disorders, cognitive dysfunction.

For citation: Sergeeva V.A., Lipatova T.E. Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome in men and women. Clinical analysis in general medicine. 2022; 5: 16–22. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00158

Введение

По мере накопления клинических данных при наблюдении за перенесшими новую коронавирусную инфекцию пациентами в связи с сохранением большого количества симптомов, несмотря на окончание острого периода заболевания, возникла необходимость внедрения новой терминологии. В связи с этим в различных научных источниках стали появляться определения: long COVID-19, long-haul COVID-19, post-acute COVID-19, chronic COVID-19 и другие, отличающиеся сроками манифестации и продолжительностью клинических проявлений после перенесения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Впервые на сохраняющиеся симптомы после острой фазы заболевания новой коронавирусной инфекцией обратили внимание члены исследовательской группы пациентов-ученых (The Patient-Led Research Collaborative) в апреле 2020 г. [1]. Следующим значимым этапом было внедрение в 2021 г. Всемирной организацией здравоохранения общего понятия «постковидное состояние», которое принято определять как сочетание симптомов, которые развиваются в течение 12 нед после выздоровления от COVID-19, длятся не менее 2 мес и не объясняются наличием альтернативных заболеваний. Симптомы могут возникать впервые после выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут изменяться или рецидивировать с течением времени [2]. В настоящее время все большее распространение в отечественной и зарубежной литературе приобретает термин «постковидный синдром» – ПКС (post-COVID-19 syndrome), в целом соответствующий определению постковидного состояния. По мнению разных авторов, частота ПКС варьирует от 10–35% у получавших амбулаторное лечение до 85% среди пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу новой коронавирусной инфекции, что обуславливает актуальность его дальнейшего изучения [3].

По крайней мере несколько ведущих патогенетических механизмов обсуждается в качестве основных в развитии ПКС. Во-первых, вирусоспецифические патофизиологические изменения, обусловленные механизмом проникновения вируса в клетки хозяина; во-вторых, иммунологические отклонения и воспалительные повреждения в ответ на острую инфекцию; в-третьих, ожидаемые последствия постреанимационного синдрома среди пациентов, находившихся на лечении в отделении неотложной и интенсивной терапии [4]. Предполагается, что наряду с прямым повреждающим воздействием вируса длительное системное воспаление может играть ключевую роль в происхождении различных неврологических симптомов у пациентов, перенесших COVID-19: слабость (астения), нарушения сна, когнитивная дисфункция (КД) [5, 6]. Эти же механизмы могут быть ответственны за миокардиальное повреждение и развитие различных сердечно-сосудистых симптомов в постковидный период [7]. Отмечены случаи и так называемого мультисистемного воспалительного

синдрома, ассоциированного с COVID-19, первоначально описанного среди детей [8]. В отсутствие позитивного теста полимеразной цепной реакции на коронавирус у таких пациентов наблюдаются высокие титры провоспалительных цитокинов (С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкин – ИЛ-6 и др.) и широкий спектр полиорганных клинических проявлений (сердечно-сосудистых, гастроэнтерологических, дерматологических, неврологических) [8]. В настоящее время неизвестен временной интервал манифеста мультисистемного воспалительного синдрома от начала заболевания у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, поэтому трудно судить о том, следует ли его рассматривать в клинической картине острого периода COVID-19 или относить уже к ПКС. Среди других значимых патофизиологических механизмов ПКС весомая роль принадлежит микрососудистому повреждению, ишемии, тромбоэмболизму, оксидативному стрессу [4]. Многие клинические симптомы в постковидном периоде связывают с длительным малоподвижным состоянием и так называемым постреанимационным синдромом, которые напрямую связаны с тяжестью перенесенной новой коронавирусной инфекции [4]. Однако далеко не всегда тяжесть заболевания и длительность COVID-19 определяют течение ПКС. Многие пациенты, перенесшие инфекцию в легкой форме, без поражения легких, спустя несколько месяцев после выздоровления продолжают испытывать различные симптомы [3]. Среди наиболее часто регистрирующихся клинических проявлений отмечены слабость или астения (слабость, утомляемость), КД, нарушения сна, одышка, нарушения сердечного ритма.

Многообразие постковидных симптомов, снижение трудоспособности и в целом качества жизни значительного числа людей, в том числе молодого возраста, диктуют необходимость дальнейшего изучения проблемы с целью разработки возможных подходов реабилитации и скорейшего восстановления их здоровья.

Цель исследования – изучение и сравнительная оценка наиболее распространенных постковидных клинических проявлений среди пациентов обоих полов.

Материалы и методы

Проведено клиническое интервью и анонимное прямое анкетирование 80 пациентов (31 мужчины и 49 женщин), перенесших новую коронавирусную инфекцию не менее 12 нед назад (согласно критериям ПКС), у которых отмечались различные клинические проявления на момент проведения исследования. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании, которое проводилось с соблюдением этических норм Хельсинкской декларации. Изучена исходная полиморбидность пациентов, принявших участие в исследовании. Критериями исключения стали наличие старческого возраста, выраженных интеллектуально-мнестических расстройств, обострение хронических заболеваний, ревматическая патология, острый коронарный синдром, онкопатология и получение химиотерапии.

Характеристика представленных групп пациентов Characteristics of the presented groups of patients			
Признак	Женщины n=49	Мужчины n=31	Показатели статистики
Возраст, лет	50 (34; 59,75)	51 (30,75; 61,25)	Тест Манна-Уитни: Z=0,48, U=808,5, p=0,63
АГ, абс. (%)	16 (32,65)	16 (51,61)	t=1,69, p>0,05
ИБС (хронические формы), абс. (%)	3 (6,12)	2 (6,45)	t=0,06, p>0,05
Перенесенный инфаркт миокарда, абс. (%)	0 (0)	3 (9,68)	t=1,82, p>0,05
Перенесенный инфаркт головного мозга, абс. (%)	2 (4,08)	0 (0)	t=1,44, p>0,05
Ожирение, абс. (%)	10 (20,41)	5 (16,13)	t=0,49, p>0,05
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	5 (10,20)	4 (12,90)	t=0,36, p>0,05
Хронические заболевания почек, абс. (%)	4 (8,16)	3 (9,68)	t=0,23, p>0,05
ХОБЛ, абс. (%)	1 (2,04)	2 (6,45)	t=0,91, p>0,05
Хронические заболевания пищеварительной системы, абс. (%)	3 (6,12)	4 (12,90)	t=0,98, p>0,05
Легкое течение COVID-19, абс. (%)	19 (38,78)	13 (41,94)	t=0,28, p>0,05
Среднетяжелое течение COVID-19, абс. (%)	25 (51,02)	14 (45,16)	t=0,51, p>0,05
Тяжелое течение COVID-19, абс. (%)	5 (10,20)	4 (12,9)	t=0,36, p>0,05
Число полностью вакцинированных, абс. (%)	10 (20,41)	5 (16,13)	t=0,49, p>0,05
Длительность симптомов острого COVID-19, дни	15 (11; 24), min 2, max 110	15 (11,75; 30), min 3, max 84	Тест Манна-Уитни: Z=0,30, U=790, p=0,76
Сохранение симптомов в течение 3–4 мес после перенесения COVID-19, абс. (%)	13 (26,53)	13 (41,94)	t=1,42, p>0,05
Сохранение симптомов в течение 5–6 мес после перенесения COVID-19, абс. (%)	7 (14,29)	4 (12,90)	t=0,18, p>0,05
Сохранение симптомов более 6 мес после перенесения COVID-19, абс. (%)	29 (59,18)	14 (45,16)	t=1,23, p>0,05
Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.			

Для оценки ряда симптомов использовались валидизированные в Российской Федерации шкалы. Одышка оценивалась по шкале mMRC (Modified Medical Research Council). Для оценки когнитивных нарушений использовался опросник МакНера и Кана. При наборе респондентом 42 баллов и более констатировалась КД. В дополнение подробно изучены проявления астенического синдрома с использованием шкалы степени тяжести астении FSS (Fatigue Severity Scale) и визуальной аналоговой шкалы собственной оценки респондентами проявлений утомляемости, при которой респонденты могли сами оценить тяжесть своей астении по 10-балльной шкале, где 1 – минимальный уровень, 10 – максимальный. При интерпретации результатов шкалы FSS пороговым значением было 36 баллов, при наборе 36 баллов и более констатировалась клинически значимая слабость (астения).

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы StatPlus 2009 Professional. При оценке характера распределения количественных признаков использовали критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Все количественные показатели в работе имеют ненормальное распределение и представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха – значения 25 и 75-го процентилей [Me (25p; 75p)]. При сравнении независимых выборок использовали тест Манна–Уитни и тест Колмогорова–Смирнова в зависимости от величины сравниваемых групп. Для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показате-

телей использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При сравнении относительных показателей между группами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимым было принято p-значение <0,05.

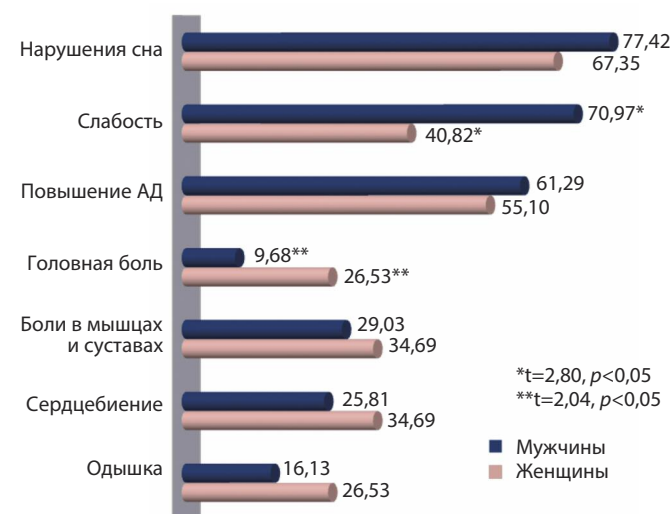
Результаты

Обследованы 80 пациентов (49 женщин и 31 мужчина), у которых более 12 нед после перенесения новой коронавирусной инфекции сохранялись различные симптомы. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, тяжести перенесенной инфекции COVID-19, наличию сопутствующих заболеваний. Полная характеристика сравниваемых групп отражена в таблице. Как видно из представленных данных, большая часть обследованных пациентов перенесли новую коронавирусную инфекцию в легкой и среднетяжелой форме. При этом отмечается длительное сохранение постковидных симптомов, вплоть до 6 мес и более.

Проведена сравнительная оценка наиболее часто встречающихся симптомов у мужчин и женщин в постковидный период. Результаты представлены на рис. 1. Как видно исходя из полученных результатов, доминирующими симптомами в обеих группах оказались нарушения сна и слабость. В группе мужчин слабость со статистической значимостью встречалась чаще (70,97%), чем у женщин (40,82%); t=2,80, p<0,05. Боли в мышцах и суставах, сердцебиение, одышка встречались практически у каждой третьей женщины, частота этих симптомов среди мужчин была незначительно ниже, без ста-

Рис. 1. Наиболее распространенные симптомы в ПКС у мужчин и женщин (%).

Fig. 1. The most common symptoms of post-COVID syndrome in men and women (%).

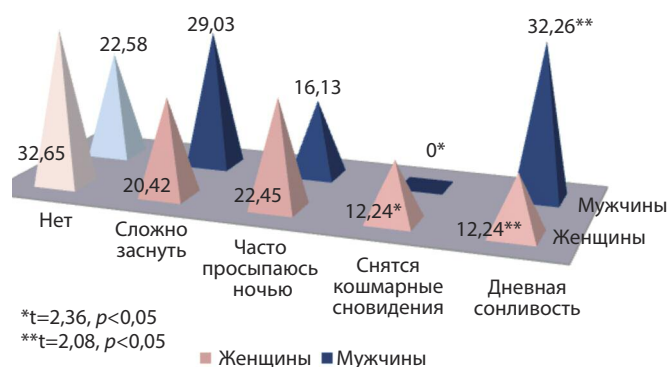


статистической значимости ($p>0,05$). Головная боль в ПКС отмечалась, напротив, чаще у женщин (26,53%), чем у мужчин (9,68%); $p<0,05$. Повышение артериального давления было отмечено у 55,10% женщин в исследуемой группе и у 61,29% мужчин ($p>0,05$). Стоит обратить внимание, что до инфекции COVID-19 артериальная гипертензия (АГ) имела у 32,65% женщин и 51,61% мужчин ($p>0,05$). В связи с этим проведено уточнение о числе новых случаев АГ в каждой группе после перенесения новой коронавирусной инфекции. Так, среди женщин 22,45% стали отмечать подъемы артериального давления de novo, среди мужчин – только 9,68% ($p>0,05$).

Структура нарушений сна в исследуемых группах подробно представлена на рис. 2. Как видно из диаграммы, сложности с засыпанием отмечены практически в равных долях среди мужчин (29,03%) и женщин (20,42%); $p>0,05$. Просыпаются часто среди ночи и отмечают недосыпание 16,13% мужчин и 22,45% женщин без статистически значимых различий ($p>0,05$). Кошмарные сновидения, напротив, отмечены среди жалоб только у женщин (12,24%), у мужчин данные расстройства сна не выявлены (0%); $p<0,05$. Возможно, это обстоятельство является следствием большей эмоциональности женщин и часто сопутствующей ей тревожности, связанной с тяжелым заболеванием, в данном случае COVID-19. Дневная сонливость была, напротив, присуща в большей степени мужчинам (32,26%) по сравнению с женщинами (12,24%); $p<0,05$. Такие данные представляют интерес, так как не могут быть объяснены наличием сопутствующей патологии, влияющей на этот симптом. В исследуемой группе мужчин было только 2 пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), которая при тяжелом течении либо обострении может быть причиной тяжелой гипоксемии и приводить в том числе к дневной сонливости. Кроме этого, в группе мужчин было сопостави-

Рис. 2. Структура нарушений сна в ПКС у мужчин и женщин (%).

Fig. 2. The structure of sleep disturbances associated with post-COVID syndrome in men and women (%).



мое с группой женщин число лиц с ожирением, для него характерен синдром альвеолярной гиповентиляции, при котором дневная сонливость является наиболее характерным симптомом [9].

Как один из ведущих симптомов в ПКС – слабость (астения) была проанализирована в каждой группе более подробно. С помощью шкалы-опросника FSS при наборе 36 баллов и более астения трактуется как клинически значимая и, чем больше баллов набирает пациент, тем тяжелее его астеническое состояние. В группе женщин Me баллов составила 28 (9; 53), у мужчин – 39 (31,75; 54); тест Колмогорова–Смирнова: $p=0,0315$; тест Манна–Уитни: $U=943, Z=1,812, p=0,07$. Таким образом, установлено, что среди мужчин отмечается не только большая распространенность этого симптома в ПКС, но и большая его выраженность. По визуальной аналоговой шкале среди женщин с клинически значимой астенией Me баллов составила 5 (3; 7), среди мужчин – 5 (4; 7); статистически значимых различий между группами не получено: тест Манна–Уитни – $U=863,5, Z=1,027, p=0,30$. На максимальное число баллов (от 8 до 10) свою астению оценили 18,37% женщин и 16,13% мужчин ($p>0,05$). Таким образом, несмотря на большую выраженность клинически значимой астении, мужчины неохотно признаются в этом.

Среди пациентов с астенией (слабостью) обоих полов ($n=42$) наиболее частой сопутствующей жалобой в ПКС были боли в мышцах и суставах [$n=16$ (38,10%)], что, очевидно, дополнительно способствует снижению работоспособности и подвижности. Нарушения сна отмечены у подавляющего большинства (78,57%) респондентов этой группы, что также сказывается на бодрствовании и состоянии активности пациентов. Интересно и наблюдение изменения динамики массы тела пациентов с астенией: отмечено снижение массы тела у 24 (57,14%) из 42 пациентов с астенией. При этом статистически значимых различий по данным признакам при сравнении с группой пациентов без клинически значимой астении не получено ($p>0,05$).

Когнитивные расстройства остаются часто без внимания клиницистов в ПКС, так как не входят в число активных жалоб пациентов. Тем не менее, по данным

многочисленных научных публикаций, составляют серьезную проблему для здравоохранения и повседневной активности лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Часто в зарубежной литературе для описания этого состояния встречается термин «brain fog» [10]. Весомое значение КД приобретает у молодых взрослых людей, составляющих основную массу трудоспособного населения. Проанализировав многочисленные опросники на выявление когнитивных нарушений, была выбрана шкала МакНера и Кана как наиболее краткая и простая для самостоятельного заполнения пациентами. По результатам суммы 42 балла и более за ответы пациентов констатируется КД, и, чем большее количество баллов пациент набирает, тем более выраженным считается нарушение. В целом КД отмечена практически с одинаковой частотой среди пациентов обоих полов: у 26,53% женщин и 25,81% мужчин ($p>0,05$). Не получено и статистически значимых различий в тяжести КД между группами пациентов-мужчин [30 (19,25; 43,5)] и женщин [27 (12; 44,5)]; тест Колмогорова–Смирнова: $p=0,59$, тест Манна–Уитни: $U=836,5$, $Z=0,760$, $p=0,45$). Однако отмечена интересная закономерность: в группе мужчин с астенией ($n=22$) КД была выявлена у 36,36% лиц, а среди мужчин без астении ($n=9$) когнитивных нарушений по шкале МакНера и Кана не было выявлено ни у одного пациента (0%); $t=3,46$, $p<0,05$. Статистически значимое различие получено и по количеству набранных баллов между группами мужчин с астенией [30,5 (24; 48,5)] и без нее [16 (11,75; 37)]; тест Манна–Уитни: $U=45$, $Z=2,35$, $p=0,019$. Похожая ситуация наблюдалась и в группе женщин. При сравнении относительных показателей частоты встречаемости КД среди женщин с астенией [$n=20$ (40%)] и без нее [$n=29$ (17,24%)] статистические различия получены не были ($t=1,71$, $p>0,05$), однако при оценке результатов набранных баллов по шкале МакНера и Кана эти различия установлены. Так, в подгруппе пациенток с клинически значимой астенией 32 (21; 62) балла, в ее отсутствие – 21 (10,5; 38,75) балл (тест Манна–Уитни: $U=394$, $Z=2,12$, $p=0,034$). При оценке корреляционных взаимосвязей между астенией и КД в группе мужчин получены наиболее статистически значимые результаты ($R=0,47$, $p=0,0081$) по сравнению с группой женщин ($R=0,24$, $p=0,092$).

Обсуждение

Среди лиц обоих полов отмечаются большое разнообразие клинических симптомов в постковидный период и длительное их сохранение в независимости от тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции. С наибольшей частотой регистрируются слабость (астения) и нарушения сна. Практически у каждого третьего пациента отмечаются целый ряд сердечно-сосудистых симптомов, а также боли в мышцах и суставах. Повышение АД отмечено более чем в 1/2 случаев у мужчин и женщин, при этом почти у каждой четвертой женщины подъемы АД стали регистрироваться впервые после пе-

ренесенного COVID-19. Головные боли в ПКС чаще беспокоят женщин. Данное наблюдение, безусловно, представляет интерес и соответствует результатам, полученным в исследовании испанских коллег, которые проводили отдельное наблюдение за пациентами с головной болью в постковидный период [11]. Следует признать, что в нашей работе в отличие от упоминаемой не учитывалось число лиц, отмечающих данный клинический симптом исходно, до присоединения новой коронавирусной инфекции. Кроме этого, среди женщин частота встречаемости мигрени обычно выше, чем у мужчин, в 2–3 раза.

Слабость (астения) как симптом среди мужчин встречалась в нашем исследовании чаще, чем у женщин, и была наибольшей выраженности. Данный результат также заслуживает внимания и имеет логическое объяснение. Последние годы достаточно подробно изучены и представлены гендерные различия врожденного и приобретенного иммунного ответа [12]. Известно, что женщины в наибольшей степени подвержены аутоиммунным заболеваниям в отличие от мужчин, последние в свою очередь более восприимчивы к инфекциям. Защитную роль в формировании более мощного иммунного ответа у женщин играют эстрогены и X-хромосома [12]. Эстроген подавляет лимфопоз Т- и В-клеток, активирует функцию В-клеток и влияет на развитие Т-клеток, а также регулирует ряд цитокинов (таких как ИЛ-1, ИЛ-10 и интерферон γ), которые модулируют иммунные реакции. В том числе и при COVID-19 продемонстрированы преимущества противовирусного и гуморального ответа у женщин по сравнению с мужчинами [12]. Андрогены снижают выраженность иммунного ответа у мужчин, что было отмечено как при изучении новой коронавирусной инфекции, так и на примере гендерных различий в эффективности вакцинации [13, 14]. Астению в ПКС чаще всего связывают с активностью системного воспаления в острый период COVID-19, так как у мужчин в связи с различиями в иммунной системе его выраженность превалирует, это потенциально сказывается на распространенности и выраженности данного симптома именно среди лиц мужского пола.

Частое наблюдение сочетания симптомов астении, болей в мышцах и суставах, потери массы тела помимо роли системного воспаления как ведущего патофизиологического механизма можно рассмотреть с позиции постковидной саркопении. Состояние саркопении характеризуется снижением мышечной силы на фоне потери мышечной массы. В случае первичного процесса это происходит на фоне старения, вторичная саркопения может быть связана с целым рядом патологических процессов, заболеваний, в том числе быть индуцированной COVID-19 [15]. Благодаря наличию рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 на поверхности миоцитов описано прямое повреждающее воздействие SARS-CoV-2 на мышечную ткань, также отмечено и опосредованное воздействие через выработку целого ряда провоспалительных цитокинов (С-реактивный бе-

лок, фактор некроза опухоли α , ИЛ-1, ИЛ-6) [15]. Дополнительными факторами повреждения мышечной ткани при новой коронавирусной инфекции могут быть гипоксемия, связанная с первичным поражением легочной ткани, анорексия, часто связанная с нарушением функционирования вкусовых и обонятельных рецепторов, гиподинамия, обусловленная плохим самочувствием и госпитализацией. В настоящее время вопросы постковидной саркопии активно обсуждаются в литературе.

Нарушения сна и КД, выявленные в ПКС, составляют серьезную проблему для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Полученные в нашей работе результаты согласуются с недавно проведенным исследованием египетских авторов, в котором до 77% пациентов в постковидном периоде могут иметь нарушения сна [16]. Патогенетические механизмы когнитивных нарушений и расстройств сна в ПКС продолжают обсуждаться. Наиболее часто они рассматриваются в плоскости взаимодействия мультисистемного воспалительного повреждения нервной системы при COVID-19 и ряда предрасполагающих факторов, обусловленных клинической картиной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (гипоксемией, сопутствующими психологическими расстройствами, возникновением и сохранением симптомов, нарушающих сон, – кашель, одышка, сердцебиение и др.) [4, 5]. Показано, что пациенты с наиболее тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и с большей длительностью госпитализации отмечают более серьезные нарушения когнитивной функции и сна [10].

Литература / References

1. Patient-Led Research Collaborative Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. Available online: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1>
2. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf>
3. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res* 2021; 52 (6): 575–81. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27 (4): 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
5. Heneka MT, Golenbock D, Latz E et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12 (1): 69. DOI: 10.1186/s13195-020-00640-3
6. Sharma P, Bharti S, Garg I. Post COVID fatigue: Can we really ignore it? *Indian J Tuberc* 2022; 69 (2): 238–41. DOI: 10.1016/j.ijtb.2021.06.012
7. Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Миокардит при инфекции COVID-19: патогенетические механизмы, сложности диагностики (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2021; 17 (3): 571–7. [Sergeeva V.A., Lipatova T.E. COVID-19 associated myocarditis: mechanisms of pathogenesis, problems of diagnostics (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021; 17 (3): 571–7 (in Russian).]
8. Morris SB, Schwartz NG, Patel P et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (40): 1450–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6940e1
9. Сергеева В.А. Патофизиология дыхания при ожирении. Пульмонология. 2021; 31 (6): 808–15. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815 [Sergeeva V.A. Respiratory pathophysiology in obesity. *Pulmonologia*. 2021; 31 (6): 808–15. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815 (in Russian).]
10. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021; 72 (11): 384–96. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
11. Garcia-Azorin D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J et al. Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia* 2022; 42 (8): 804–9. DOI: 10.1177/03331024211068074
12. Ciarambino T, Para O, Giordano M. Immune system and COVID-19 by sex differences and age. *Womens Health (Lond)*. 2021; 17: 17455065211022262. DOI: 10.1177/17455065211022262
13. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T et al. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology* 2021; 9 (1): 53–64. DOI: 10.1111/andr.12836
14. Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015; 109 (1): 9–15. DOI: 10.1093/trstmh/tru167
15. Piotrowicz K, Gąsowski J, Michel JP, Veronese N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging Clin Exp Res* 2021; 33 (10): 2887–98. DOI: 10.1007/s40520-021-01942-8
16. El Sayed S, Goma S, Shokry D et al. Sleep in post-COVID-19 recovery period and its impact on different domains of quality of life. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* 2021; 57 (1): 172. DOI: 10.1186/s41983-021-00429-7

Заключение

В настоящее время при значительном снижении смертности и изменении клинической картины новой коронавирусной инфекции практикующим врачам приходится все чаще сталкиваться с ее последствиями в виде ПКС. При ведении пациентов с ПКС необходимо помнить о возможных различиях среди мужчин и женщин в клинических проявлениях, базирующихся на гендерных особенностях иммунологического ответа, а также учитывать наличие патологии, предшествующей инфекции COVID-19. Разнообразие симптомов со стороны различных систем и органов может удлинить время дифференциального диагноза и поиска необходимых терапевтических стратегий, поэтому накопление всесторонних сведений о течении ПКС является наиболее актуальной задачей научной медицины во всем мире.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding source. The authors declare that the study was not funded.

Вклад авторов. В.А. Сергеева – концепция, обработка материала, написание рукописи, редакция статьи; Т.Е. Липатова – концепция, редакция статьи, формирование выводов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Author contribution. V.A. Sergeeva – concept, data processing, manuscript writing, manuscript editing; T.E. Lipatova – concept, manuscript editing, drawing conclusions. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publishing, expressed their consent to be responsible for all aspects of the work involving appropriate analysis and resolution of issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сергеева Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: viktoriasergeeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8737-4264; eLibrary SPIN: 8365-0053

Victoriya A. Sergeeva – Cand. Sci. (Med.), Razumovskiy Saratov State Medical University. E-mail: viktoriasergeeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8737-4264; eLibrary SPIN: 8365-0053

Липатова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, зав. каф. терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: lipatova.t@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7401-9930; eLibrary SPIN: 2483-3578
Tatiana E. Lipatova – D. Sci. (Med.), Razumovskiy Saratov State Medical University. E-mail: lipatova.t@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7401-9930; eLibrary SPIN: 2483-3578

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.12.2022

Случай множественных предикторов long-COVID-19

О.Н. Сивякова¹, Е.С. Скрипкина², О.В. Воронова²

¹ ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия;

² ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», Благовещенск, Россия

oltshonok@mail.ru

Аннотация

Цель – продемонстрировать случай множественных предикторов long-COVID-19, попытаться объяснить данные лабораторных и инструментальных методов исследования, безуспешность антиаритмической терапии. Особенности клинического случая: пожилая пациентка не прививалась от COVID-19, длительно страдала артериальной гипертензией и ожирением, была госпитализирована с COVID-19, осложненным внебольничной пневмонией средней степени тяжести. Впоследствии развилась фибрилляция предсердий, которую не удалось устранить. Факторы риска long-COVID: женский пол, полиморбидный фон, повышенный уровень С-реактивного белка, нейтрофилез и лимфопения – имели место в представленном клиническом случае.

Ключевые слова: long-COVID-19, предикторы, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Сивякова О.Н., Скрипкина Е.С., Воронова О.В. Случай множественных предикторов long-COVID-19. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 23–26. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00159

A clinical case of multiple predictors long-COVID-19

Olga N. Sivyakova¹, Elena S. Skripkina², Olga V. Voronova²

¹ Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;

² Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk, Russia

Abstract

The aim is to demonstrate the case of multiple predictors of long-COVID-19, to try to explain the data of laboratory and instrumental research methods, the failure of antiarrhythmic therapy. Features of the clinical case: an elderly patient was not vaccinated against COVID-19, suffered from hypertension and obesity for a long time, was hospitalized with COVID-19, complicated by community-acquired pneumonia of moderate severity. Subsequently, atrial fibrillation developed, which could not be eliminated. Long-COVID risk factors: female gender, polymorbid background, elevated C-reactive protein levels, neutrophilosis and lymphopenia occurred in the presented clinical case.

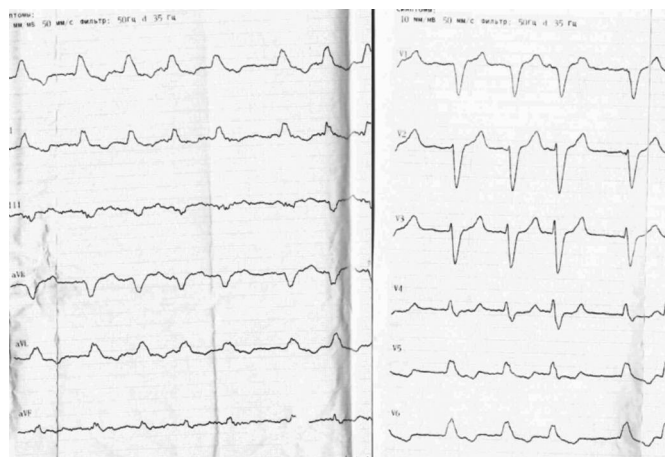
Key words: long-COVID-19, predictors, atrial fibrillation.

For citation: Sivyakova O.N., Skripkina E.S., Voronova O.V. A clinical case of multiple predictors long-COVID-19. Clinical analysis in general medicine. 2022; 5: 23–26. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00159

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 обладает способностью отягощать сердечно-сосудистую патологию у кардиологических больных посредством прямых и опосредованных повреждений миокарда и сосудов, а также за счет кардиотоксических эффектов лекарственной терапии. Наибольший процент тяжелого течения и летальности, как правило, регистрируется среди лиц пожилого возраста [1–3]. Неблагоприятным фоном, влияющим на тяжесть течения коронавирусной пневмонии, являются заболевания сердечно-сосудистой системы и ожирение [4]. В этой связи представляет интерес клинический случай пациентки К., 69 лет, которая длительно страдала гипертонической болезнью с артериальной гипертензией (АГ) 3-й степени и ожирением 2-й степени (индекс массы тела – 38,06 кг/м², окружность талии – 117 см), от COVID-19 не прививалась. 30.09.2021 стала отмечать сухой кашель, одышку, повышение температуры до 37,7°C. 01.10.2021 осмотрена терапевтом на дому, взят мазок на COVID-19. 07.10.2021 госпитализирована в инфекционный ковидный госпиталь на 8-й день от начала заболевания с диагнозом: новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, подтвержденная лабораторно от 02.10.2021,

тяжелой степени, осложненная внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 1-й степени, КТ-2 (35%). 07.10.2021 на электрокардиограмме (ЭКГ) была синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 98 уд/мин, полная блокада левой ножки пучка Гиса, повышена нагрузка на предсердия. Получала оксигенотерапию, противовирусную, антибактериальную, противовоспалительную, дезинтоксикационную терапию с положительной динамикой (18.10.2021: мазок на COVID-19 отрицательный, при компьютерной томографии – КТ органов грудной клетки – поражение легочной ткани 10%, КТ-1). 18.10.2021 на ЭКГ зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП) с ЧСС 127 уд/мин. Попытки восстановления синусового ритма амиодароном были безуспешны, после повторного отрицательного результата мазка на COVID-19 пациентка была переведена 27.10.2021 в кардиологическое отделение Амурской областной клинической больницы (АОКБ) для уточнения диагноза и дальнейшего лечения (см. рисунок). Необходимо отметить, что терапия амиодароном не усугубила легочную патологию, что подтверждает данные литературы [3].

ЭКГ пациентки К. от 27.10.2021.
ECG of female patient K. of 27.10.2021.



Основной жалобой при поступлении в АОКБ была слабость. Несмотря на терапию дексаметазоном и имеющиеся признаки метаболического синдрома, такие как АГ и ожирение, углеводный обмен был не изменен. С 18.10.2021 стали увеличиваться С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и лейкоцитоз до $30,9 \times 10^9/\text{л}$ за счет нейтрофилии, отмечалась лимфопения. Лейкоцитоз объясняли приемом дексаметазона, но, возможно, изменения в клиническом и биохимическом анализах крови были обусловлены отсроченным развитием системной воспалительной реакции вследствие дисрегуляции адаптивного иммунитета. К 04.11.2021 уровни фибриногена, СРБ и лейкоцитов нормализовались, но

скорость оседания эритроцитов оставалась повышенной – 32 мм/ч. Во время пребывания в инфекционном госпитале при исследовании гормонов щитовидной железы на фоне лечения амиодароном однократно было зафиксировано незначительное повышение уровня свободного тироксина Т₄, но при повторном анализе гормонов щитовидной железы от 29.10.2021 уже без антиаритмической терапии показатели были в пределах нормальных значений. У 15–20% пациентов с COVID-19, по литературным данным, выявляются нарушения функции щитовидной железы. Принимая во внимание тесную связь щитовидной железы и Т-клеточно-опосредованных аутоиммунных реакций, необходимо иметь в виду возможную роль патологии щитовидной железы в патогенезе long-COVID [5]. 29.10.2021 проведено суточное мониторирование ЭКГ: ФП с полной блокадой левой ножки пучка Гиса с ЧСС от 90 до 162 (средняя 112) уд/мин. При КТ 02.11.2021 очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено, участки постпневмонического кортикального фиброза во всех долях обоих легких. В таблице представлены результаты эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) в динамике.

Как видно из таблицы, после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 увеличились размеры предсердий и левого желудочка (ЛЖ), снизилась сократительная способность миокарда ЛЖ. В то же время после разрешения пневмонии размеры правого желудочка (ПЖ) уменьшились, немного снизилось расчетное давление в ПЖ, хотя признаки легочной гипертензии остались 1-й степени, возможно, из-за ФП.

Результаты ЭхоКГ на фоне нарушения ритма, тахисистолии желудочков Echocardiography performed due to arrhythmia, ventricular flutter		
Показатель	Инфекционный госпиталь, 21.10.2021	АОКБ, 29.10.2021
Левое предсердие, мм	41×53	44×56
ЛЖ: КДР, мм	45	48
КСР, мм	29	36
КДО, мл	92,45	111
КСО, мл	32,2	56
УО, мл	60,24	44
ФВ, %	65,16	49
ТЗСЛЖ, мм	12	12
ТМЖП, мм	14–15	13–14
Правое предсердие, мм	36×52	39×55
ПЖ, мм	34	26
Расчетное давление в ПЖ, мм рт. ст.	34	32
Трикуспидальный клапан	Регургитация 1-й степени	
Легочный клапан	Регургитация 1-й степени	
Митральный клапан	Регургитация 1-й степени	
Аортальный клапан	Регургитации нет	
Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки.		

Учитывая наличие факторов риска атеросклероза, для исключения ишемической болезни сердца 03.11.2021 проведена инвазивная коронароангиография, дано заключение: правый тип кровоснабжения миокарда, коронарные артерии без видимых ангиографических изменений. Получала лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, диуретиками, статинами, новыми оральными антикоагулянтами. 04.11.2021 пациентка выписана с диагнозом: основной – гипертоническая болезнь III стадии, АГ 3-й степени, риск 4. Осложнения – полная блокада левой ножки пучка Гиса. ФП, персистирующий вариант течения, нормосистолическая форма. CHA₂DS₂-VASc – 3 балла, HAS-BLED – 3 балла. Легочная гипертензия 1-й степени. Хроническая сердечная недостаточность IIa с промежуточной фракцией выброса (49%), функциональный класс II. Хроническая болезнь почек IIIa стадии (скорость клубочковой фильтрации – 54,02 мл/мин). Фоновое заболевание – ожирение 2-й степени, дислипидемия. Рекомендованы наблюдение по месту жительства, постоянная медикаментозная терапия, контроль артериального давления, ЧСС, клинического и биохимического анализов крови, контроль суточного мониторирования ЭКГ через 3 мес с последующей консультацией кардиолога, контроль ЭхоКГ через 6 мес.

Безусловно, у пожилой пациентки с длительным анамнезом АГ и ожирения ФП могла развиваться и без COVID-19 [6]. Кроме того, в Дании проводилось исследование,

участниками которого были пациенты, госпитализированные с внебольничной пневмонией за период с 1998 по 2018 г. и не имеющие до этого ФП. В исследовании были проанализированы данные 274 196 пациентов, госпитализированных с пневмонией, у 6553 из них (медиана возраста 79 лет; 52% женщины) во время госпитализации впервые развилась ФП, что составило 2,4% [7]. А при COVID-19 аритмии встречаются в 16,7% случаев [3, 8]. Исследование, проводимое в Великобритании с участием почти 48 тыс. человек в сравнении с контрольной группой, показало, что у пациентов после COVID-19 в 3 раза чаще встречаются сердечная недостаточность, аритмии, инфаркт миокарда, инсульт, которые дебютируют в клинической картине [9].

Представленный клинический пример ярко иллюстрирует эти литературные данные. Синдром нарушения ритма у пациентки возник на 19-й день заболевания, когда мазок на COVID-19 был уже отрицательным, но стали нарастать признаки воспалительного синдрома. Через 4 нед от начала заболевания пациентка была переведена в АОКБ для дальнейшего лечения, данный временной период укладывается в определение long-COVID. Факторы риска long-COVID: женский пол, полиморбидный фон, повышенный уровень СРБ, нейтрофилез и лимфопения – имели место в представленном клиническом случае [10].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Козлов И.А., Тюрин И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17 (4): 14–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22 [Koslov I.A., Tyurin I.N. Serdechno-sosudistye oslozhneniya COVID-19. Vestnik anesthesiologii i reanimatologii. 2020; 17 (4): 14–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22 (in Russian).]
2. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап. Фарматека. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 [Trukhan D.I., Davydov E.L. Mesto i rol' terapevta i vracha obshchei praktiki v kuratsii komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): aktsent na reabilitatsionnyi etap. Farmateka. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 (in Russian).]
3. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801 [Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu boleznej sistemy krovoobrasheniya v kontekste pandemii COVID-19. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (3). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801 (in Russian).]
4. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С. и др. Коррекция гастроинтестинальных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пожилых пациентов. Терапия. 2021; 3: 132–7. DOI: 10.18565/therapy.2021.3.132-137 [Tikhonova E.P., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya N.S. et al. Korrektsiya gastrointestinalnykh proyavlenii pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 u pozhilykh patsientov. Terapiya. 2021; 3: 132–7. DOI: 10.18565/therapy.2021.3.132-137 (in Russian).]
5. Lui DTW, Lee CH, Chow WS et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status and outcome in 191 patients with COVID-19. J Clin Endocrinol Metab 2020; 106 (2): e926–e935. DOI: 10.1210/clinem/dgaa813
6. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Темникова Е.А. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. Гериатрические аспекты в кардиологии. СПб.: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Temnikova E.A. Bolezni serdechno-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. Geriatricheskie aspekty v kardiologii. Saint Petersburg: SpetsLit, 2022. Rezhim dostupa: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> (in Russian).]
7. Søgaard M et al. JAMA Netw Open 2022; 5 (5): e2213945. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13945
8. Потешкина Н.Г., Лысенко М.А., Ковалевская Е.А. и др. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020; 26 (3): 277–87. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287 [Poteschkina N.G., Lysenko M.A., Kovalevskaya E.A. et al. Kardialnoe povrezhdenie u patsientov s koronavirusnoi infektsiei COVID-19. Arterialnaya gipertenziya. 2020; 26 (3): 277–87. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287 (in Russian).]
9. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. medRxiv 2021. DOI: 10.1101/2021.01.15.2124988
10. Рекомендации PHMOT «Особенности течения LONG-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия (Прил.). 2022; 1 (53). DOI: 10.18565/therapy.2022.isuppl.1-147 [Rekomendatsii RNMOT "Osobennosti techeniya LONG-COVID-infektsii. Terapevticheskie i reabilitatsionnye meropriyatiya". Prilozhenie k zhurnal Terapiya. 2022; 1 (53). DOI: 10.18565/therapy.2022.isuppl.1-147 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сивякова Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО АГМА. E-mail: oltschonok@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8685-9577

Olga N. Sivyakova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Amur State Medical Academy. E-mail: oltschonok@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8685-9577

Скрипкина Елена Сергеевна – зав. кардиологическим отд-нием ГАУЗ АО АОКБ. E-mail: lenas969@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9235-0419

Elena S. Skripkina – Head of the Cardiology Department, Amur Regional Clinical Hospital. E-mail: lenas969@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9235-0419

Воронова Ольга Валерьевна – врач-кардиолог кардиологического отд-ния ГАУЗ АО АОКБ. E-mail: olgavoronova_84@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8816-0559

Olga V. Voronova – cardiologist, Amur Regional Clinical Hospital. E-mail: olgavoronova_84@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8816-0559

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022

Механизмы влияния витамина D на возникновение и течение острых респираторных инфекций, в том числе COVID-19

И.А. Каландаров, Е.А. Слуцкая, А.С. Широкина, Х.А. Баходурова, М.А. Громова, А.А. Копелев

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
margarita-gromov@mail.ru

Аннотация

В статье рассматривается возможная связь уровня витамина D в сыворотке крови с заболеваемостью острыми респираторными инфекциями (ОРИ), в том числе вирусной этиологии, включая новую коронавирусную инфекцию, явившуюся причиной недавней пандемии. Приводятся взгляды на возможные механизмы влияния сывороточного уровня данного витамина на активность различных звеньев иммунного ответа. В последние годы установлено, что клетки, в том числе врожденной и адаптивной иммунной системы, продуцируют ферменты, способствующие переходу указанного витамина в активный метаболит, и это необходимо для адекватного иммунного ответа. Нами были обследованы пациентки, у которых лечение дефицита витамина D способствовало быстрому выздоровлению от ОРИ. Таким образом, поддержание оптимального уровня витамина D важно для обеспечения адекватного иммунного ответа, а низкий уровень витамина D ассоциируется с множеством заболеваний, связанных с иммунитетом, включая аутоиммунные и инфекционные заболевания.

Ключевые слова: витамин D, острые респираторные инфекции, COVID-19, иммунная система.

Для цитирования: Каландаров И.А., Слуцкая Е.А., Широкина А.С., Баходурова Х.А., Громова М.А., Копелев А.А. Механизмы влияния витамина D на возникновение и течение острых респираторных инфекций, в том числе COVID-19. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 27–32. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.0012091p

Mechanisms of vitamin D influence on the occurrence and course of acute respiratory infections, including COVID-19

Ikrom A. Kalandarov, Ekaterina A. Slutskaya, Anastasia S. Shirokina, Khushnuda A. Bakhodurova, Margarita A. Gromova, Alexander A. Kopelev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
margarita-gromov@mail.ru

Abstract

The article discusses a possible relationship between the level of vitamin D in the blood serum and the incidence of acute respiratory infections (ARI), including viral etiology, including a new coronavirus infection that caused the recent pandemic. Views are given on the possible mechanisms of the influence of the serum level of this vitamin on the activity of various parts of the immune response. In recent years, it has been established that cells, incl. of the innate and adaptive immune systems, produce enzymes that promote the transition of the specified vitamin to the active metabolite, and this is necessary for an adequate immune response. We examined patients in whom the treatment of vitamin D deficiency contributed to a rapid recovery from ARI. Thus, maintaining optimal levels of vitamin D is important to ensure an adequate immune response, and low levels are associated with a variety of immune-related diseases, including autoimmune and infectious diseases.

Key words: vitamin D, acute respiratory infections, COVID-19, immune system.

For citation: Kalandarov I.A., Slutskaya E.A., Shirokina A.S., Bakhodurova Kh.A., Gromova M.A., Kopelev A.A. Mechanisms of vitamin D influence on the occurrence and course of acute respiratory infections, including COVID-19. Clinical review for general practice. 2022; 5: 27–32. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.0012091p

Вспышки острых респираторных инфекций (ОРИ) носят сезонный характер и обычно возникают в осенне-весенний период. Одно из объяснений такой закономерности предполагает связь с сезонными колебаниями уровня витамина D, определяемого у человека в виде неактивного метаболита-гидроксида [25(OH)D] в сыворотке крови, который достигает минимума зимой [1]. Проспективное когортное исследование среди здоровых взрослых, проживающих в Новой Англии, показало снижение риска развития ОРИ в 2 раза у тех, у кого уровень 25(OH)D в сыворотке крови составлял 38 нг/мл (95 нмоль/л) или более [2]. Исследование среди детей в возрасте до 2 лет показало, что у нуждающихся в госпитализации по поводу ОРИ вероятность дефицита витамина D

была выше в 1,7 раза по сравнению с легкой формой [3]. Это указывает на защитные эффекты достаточного уровня витамина D против ОРИ. В наше время к числу ОРИ вирусной этиологии (ОРВИ) присоединилась новая коронавирусная инфекция (COVID-19), что является одной из главных проблем человечества с начала 2020 г. Ввиду отсутствия специфической терапии важно рассмотреть все механизмы, которые могут влиять на развитие и течение COVID-19. В данной статье рассмотрим механизмы влияния витамина D на возникновение и развитие ОРВИ, в том числе COVID-19.

Витамин D, как известно, регулирует обмен кальция и фосфора. Наиболее широко известно гормональное действие витамина D, связанное с минеральным обменом.

ном и здоровьем скелета. Витамин D усиливает всасывание кальция и фосфора в кишечнике, стимулирует дифференцировку остеокластов и реабсорбцию кальция из кости, а также способствует минерализации костного матрикса. Первые доказательства положительного влияния приема витамина D на здоровье человека были получены в результате исследований рахита и остеопении [4]. Однако витамин D не только играет важную роль в поддержании здоровья скелета, но и обладает иммуномодулирующим действием [5]. Рецептор витамина D (VDR) и ферменты, участвующие в его метаболизме, продуцируются различными клетками иммунной системы, включая лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки [6]. Одни исследования показали, что витамин D обладает биологической активностью в отношении клеток врожденного и адаптивного иммунитета, а другие, на животных – влияние его самого и метаболитов на возникновение и прогрессирование различных заболеваний, связанных с иммунной системой [5–7]. Так, например, дефицит витамина D связывают с развитием сердечно-сосудистых, аутоиммунных (включая сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника) заболеваний, различных видов злокачественных новообразований, ОРВИ, в том числе COVID-19, что находит подтверждение в результатах клинических и эпидемиологических исследований [5, 7, 8]. Это позволяет говорить о гораздо более широком влиянии витамина D на здоровье человека, чем предполагалось ранее. В частности, предполагают, что внепочечный синтез активного метаболита кальцитриола $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ иммунными клетками обладает иммуномодулирующими свойствами, аналогичными местноактивным цитокинам [9, 10]. В данной статье будут рассмотрены основные механизмы влияния витамина D на иммунную систему, а также механизмы, благодаря которым он может влиять на возникновение и течение ОРВИ, в том числе COVID-19.

Источники, синтез и метаболизм витамина D

В организме витамин D преимущественно синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей, в то время как из пищевых источников поступает лишь незначительная часть необходимого количества. Он содержится в таких продуктах, как лосось, скумбрия, сардины, масло печени трески и в некоторых видах грибов (шиитаке) [7, 9]. Таким образом, статус витамина D сильно зависит от эндогенной его выработки, на которую влияют генетические особенности, широта, сезон, пигментация кожи, пищевые привычки и образ жизни, например использование солнцезащитных средств [7, 10].

В коже человека холекальциферол (биологически неактивен) синтезируется из 7-дигидрохолестерина при воздействии ультрафиолетовых лучей. Попадая в системный кровоток и связываясь там с белками-переносчиками, альбумином, он транспортируется в печень, где гидроксилируется под воздействием ферментов CYP2R1 и CYP27A1, в результате чего образуется неактивная форма $25(\text{OH})\text{D}$, который представляет собой

основной циркулирующий метаболит и является наиболее надежным параметром для определения статуса витамина D [2]. В почках $25(\text{OH})\text{D}$ под действием фермента 1α -гидроксилазы (CYP27B1), которая находится под контролем паратиреоидного гормона и фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), преобразуется в биологически активную форму $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулируется механизмом отрицательной обратной связи, включая ингибирование CYP27B1 высокими уровнями его самого и FGF-23 и стимуляцию фермента CYP24A1 (24-гидроксилаза), который преобразует $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в неактивную водорастворимую форму – кальцитроевую кислоту, которая затем выводится с желчью. Циркулирующие уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ преимущественно определяются активностью почечной CYP27B1. Однако другие типы клеток, включая иммунные, также продуцируют CYP27B1 и способны преобразовывать неактивную циркулирующую форму $25(\text{OH})\text{D}$ в активную $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Отсутствие в иммунных клетках механизмов обратной отрицательной связи позволяет создавать довольно высокие локальные концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, необходимые для иммуномодуляции.

Сывороточный $25(\text{OH})\text{D}$ считается наиболее точным маркером статуса витамина D [7]. Оптимальный уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови человека все еще обсуждается [7, 11]. По одной из классификаций уровень сывороточного $25(\text{OH})\text{D}$ ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) свидетельствует о его дефиците, уровни в диапазоне от 20 до 29,9 нг/мл (52–72 нмоль/л) – о недостаточности, а уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) являются достаточными [11]. Однако предполагают, что для достижения положительного эффекта при иммуноопосредованных заболеваниях может потребоваться более высокий уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови [12].

Влияние витамина D на врожденный иммунитет

Макрофаги и моноциты. Первые доказательства связи витамина D с врожденным иммунитетом были получены в середине 1800-х и начале 1900-х годов: солнечный свет и масло печени трески использовались для лечения туберкулеза [13]. В будущем терапевтическое влияние этих методов, хотя и не ставших альтернативой появившейся позже антибактериальной терапии, получило объяснение. В присутствии инфекции активированные макрофаги и моноциты, индуцированные сигналом толл-подобных рецепторов и воздействием провоспалительных цитокинов, таких как интерферон γ , активно экспрессируют CYP27B1, который превращает $25(\text{OH})\text{D}$ в активную форму [14]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ усиливает хемотаксис и фагоцитарные способности клеток врожденного иммунитета [15]. Комплекс $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, VDR и ретиноидного рецептора X (RXR) непосредственно активирует транскрипцию антимикробных пептидов, таких как дефенсин $\beta 2$ (DEFB) и антимикробного пептида кателицидина (hCAP18) [5, 7, 10, 16, 17]. Кателицидин действует против бактерий, приводя к дестабилизации

их мембран. Он также проявляет прямую противовирусную активность против многих респираторных вирусов, разрушая вирусные оболочки [18]. Выработка макрофагами $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ служит не только для повышения выработки кателицидина, но и для того, чтобы он мог выйти из клетки и повлиять на функцию близлежащих лимфоцитов [7]. Так, моноциты, подвергшиеся воздействию *Mycobacterium tuberculosis*, демонстрируют индукцию синтеза 1α -гидроксилазы CYP27B1 и рецептора витамина D после распознавания патогенов толл-подобными рецепторами, что ведет к прямой модуляции экспрессии генов, приводящих к выработке кателицидина [15]. На экспрессию CYP27B1 также влияют интерферон γ и интерлейкин (ИЛ)-4 [19]. В ходе кросс-секционного анализа было обнаружено, что уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови значительно ниже у тяжелобольных пациентов с сепсисом, это связали со снижением концентрации кателицидина [20]. Также показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ подавляет экспрессию толл-подобных рецепторов на моноцитах и ингибирует выработку некоторых провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-17 [21, 22]. Прием высоких доз $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ здоровыми людьми (1 мкг дважды в день в течение 7 дней) приводит к значительному снижению уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, вырабатываемого периферическими мононуклеарными клетками [23].

Антигенпрезентирующие клетки. Они отвечают за инициацию адаптивного иммунного ответа, поскольку презентуют антигены Т- и В-клеткам и способны модулировать их иммуногенными или толерогенными сигналами, благодаря экспрессии цитокинов и ко-стимулирующих молекул [24]. Различные исследования показали, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и его аналоги могут изменять функцию и морфологию дендритных клеток [17]. Измененные дендритные клетки характеризуются сниженным уровнем экспрессии МНС-генов класса II и ко-стимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86), что приводит к снижению презентации антигена и снижению секреции ИЛ-12, но увеличению продукции толерогенного ИЛ-10.

Кишечный эпителий и клетки Панета. Многочисленные исследования показали, что витамин D играет роль в поддержании гомеостаза между кишечником и его микробиотой. Показано, что он повышает жизнеспособность клеток кишечного эпителия и уменьшает повреждение, вызванное липополисахаридом бактерий. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ индуцирует синтез и секрецию антимикробных пептидов клетками кишечного эпителия, клетками Панета и интраэпителиальными лимфоцитами [25, 26]. Это препятствует транслокации кишечной флоры и способствует поддержанию гомеостаза. Считается, что эти факторы вовлечены в патогенез многочисленных аутоиммунных и метаболических расстройств [27].

Влияние витамина D на адаптивный иммунитет

Т-лимфоциты. В ранних исследованиях было замечено, что клеточная линия моноцитов U937,

Т-клетки и мононуклеарные клетки периферической крови человека экспрессируют VDR. Дальнейшие исследования показали, что моноциты периферической крови экспрессируют VDR, а покоящиеся Т-лимфоциты – нет. Когда покоящиеся Т-лимфоциты стимулировали фитогемагглютинином, они активировались и начинали экспрессировать VDR [28]. Предполагают, что активированные Т-лимфоциты экспрессируют CYP27B1, который опосредует локальное преобразование $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что стимулирует интракринную активацию VDR [29, 30].

В недавнем обзоре были предложены четыре потенциальных механизма, посредством которых витамин D может влиять на функцию Т-клеток:

1. Прямое эндокринное воздействие на Т-клетки, опосредованное через сывороточный кальцитриол.
2. Прямое интракринное преобразование $25(\text{OH})\text{D}$ в кальцитриол Т-клетками.
3. Прямое паракринное воздействие кальцитриола на Т-клетки после преобразования $25(\text{OH})\text{D}$ в кальцитриол моноцитами или дендритными клетками.
4. Косвенное воздействие на презентацию антигена Т-клеткам, опосредованное через антигенпрезентирующие клетки, на которые влияет кальцитриол [22].

В целом воздействие витамина D приводит к переходу от провоспалительного к более толерогенному иммунному статусу, включая очень разнообразные эффекты на подтипы Т-клеток: $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ подавляет пролиферацию и дифференцировку Т-хелперных (Th) клеток и модулирует выработку ими цитокинов [31]. В частности, воздействие на Т-клетки $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ или его аналогами подавляет секрецию провоспалительных цитокинов Th1 (ИЛ-2, интерферона γ , фактора некроза опухоли α), Th9 (ИЛ-9), Th22 (ИЛ-22) и способствует продукции противовоспалительных цитокинов Th2 (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) [32].

В-лимфоциты. Антипролиферативные эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на В-клетки, такие как ингибирование дифференцировки, пролиферации, инициация апоптоза и снижение продукции иммуноглобулинов, первоначально считались исключительно косвенными, опосредованными Th-клетками [33]. Более поздние исследования показали прямые эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на В-клетки. Неактивные В-лимфоциты не имеют VDR, и только когда они активируются, они начинают экспрессировать VDR [34]. Первоначально было обнаружено, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ингибирует синтез иммуноглобулинов и поэтому потенциально может приводить к иммуносупрессии. Он подавляет дифференцировку В-клеток в плазматические клетки и в клетки памяти и индуцирует их апоптоз [35]. Такое влияние на функцию В-клеток может иметь клиническое значение при аутоиммунных заболеваниях. Контролируя активность В-клеток и трансформацию В-клеток в плазматические клетки, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ способствует снижению выработки аутоантител, снижая риск развития аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка [34].

Влияние витамина D на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

В печени синтезируется ангиотензиноген, который под действием образующегося в юктагломерулярном аппарате ренина преобразуется в ангиотензин I (АТ I), а ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) преобразует АТ I в АТ II. В свою очередь, АТ II связывается с ангиотензиновым рецептором 1-го типа (АТ1R), что приводит к констрикции гладкой мускулатуры бронхов, усилению пролиферации фибробластов в легких, апоптозу альвеолярных эпителиоцитов, повышению проницаемости сосудов легких. АПФ2 регулирует эффекты АТ II, гидролизировав АТ II в ангиотензин, который, связываясь с Mas-рецептором, вызывает вазодилатацию, снижение артериального давления и индукцию апоптоза [36].

Показано, что возбудитель COVID-19 (SARS-CoV-2) может использовать АПФ2 как транспортер для проникновения в клетку-хозяина [37]. АПФ2 представляет собой трансмембранный белок 1-го типа, имеющий внеклеточный N-гликозилированный N-концевой участок, на котором находится карбоксипептидазный сайт, а также короткий внутриклеточный C-концевой цитоплазматический хвост. N-концевой пептидазный домен является местом связи АПФ2 с SARS-CoV-2 [38]. Будучи нетканеспецифичным, АПФ2 экспрессируется в легких, сердце, эндотелии, почках и кишечнике, что совпадает с тканевым тропизмом вируса SARS-CoV-2 [39]. Обзор предварительных исследований показал, что помимо основных клинических признаков (включая лихорадку, кашель, утомляемость), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острое поражение сердца, острая почечная недостаточность и диарея являются одними из наиболее распространенных проявлений COVID-19 [40].

В 2002 г. была обнаружена корреляция между наличием делеционного полиморфизма в человеческом гене АПФ (DCP1), который связан с более высокой активностью АПФ, с развитием ОРДС и связанной с ним смертностью [41]. Y. Imai и соавт. в 2005 г. продемонстрировали, что АПФ2 может защитить мышей от развития вызванного сепсисом тяжелого ОРДС. В отличие от этого другие составляющие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – АПФ, АТ II и АТ1R ухудшали течение болезни и усугубляли нарушение функции легких [42]. АПФ2 можно рассматривать и как фактор проникновения SARS-CoV-2 в клетку-хозяина, и как фактор, обуславливающий поражение легких, сердечно-сосудистой системы и почек [43].

Различные клинические и эпидемиологические исследования продемонстрировали тесную связь между витамином D и регуляцией РААС [44]. При липополисахарид-индуцированном остром поражении легких у крыс $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может ингибировать синтез ренина, АПФ и АТ II, а также индуцировать экспрессию АПФ2 [45]. Блокирование рецептора (про)ренина в рандомизированной модели на грызунах продемонстрировало защиту от липополисахарид-индуцированного острого

поражения легких путем снижения воспалительного ответа в клетках легких; уменьшение интерстициального отека, геморрагии, а также снижение количества лейкоцитов и уровней фактора некроза опухоли α и различных интерлейкинов, включая ИЛ-6 [46]. У мышей дикого типа дефицит витамина D приводит к синтезу ренина, а добавка $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ подавляет синтез ренина. Кроме того, в исследовании *in vitro* с использованием клеточной линии с высоким уровнем экспрессии ренина Y. Li и соавт. обнаружили, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ непосредственно и значительно подавляет транскрипцию гена ренина (VDR)-опосредованным механизмом [47].

Роль, которую играют различные компоненты РААС в развитии осложнений COVID-19, и регуляторная связь между витамином D и этими элементами подчеркивают важность данного механизма.

Клинический случай 1

Пациентка А., 49 лет, бухгалтер, обратилась на прием к терапевту с жалобами на повышение температуры тела до $37,5^\circ\text{C}$, кашель, боль в горле, заложенность носа, головные боли, нарушение сна, головокружения, нерегулярные обильные менструации, снижение работоспособности, невозможность управлять эмоциями.

Из анамнеза известно, что в марте 2022 г. в анализах крови обнаружены изменения: снижение концентрации ферритина до 8,4 мкг/л (референсные значения 10,0–120,0 мкг/л), уровня гемоглобина – до 106 г/л, уровня витамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3$] – до 10 нг/мл (оптимальная концентрация выше 30 нг/мл). Консультирована гинекологом, выполнены анализы для оценки гормонального статуса, гистероскопия, выставлен диагноз: нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде. Нарушения менструального цикла. Железодефицитная анемия (ЖДА). Дефицит витамина D. В течение 3 мес проводилось лечение только ЖДА – Сорбифер Дурулес 100 мг 1 драже 2 раза в день. В июне 2022 г. концентрация ферритина увеличилась до 10,1 нг/мл. Показатель гемоглобина – 117 г/л. Пациентка отметила улучшение состояния, но сохранялись головокружение, быстрая утомляемость, нарушение сна. В течение последних 3 дней ухудшение самочувствия – повышение температуры тела до $37,5^\circ\text{C}$, кашель, боль в горле, заложенность носа.

При осмотре состояние удовлетворительное. Температура тела $37,1^\circ\text{C}$. Сознание ясное, острой очаговой и менингеальной симптоматики не выявлено, больная эмоционально лабильна, но контактна, адекватна, в месте, времени и собственной личности ориентирована. Отеков нет. Носовое дыхание затруднено, проекция придаточных пазух безболезненна. Гиперемия слизистой зева, прочие видимые слизистые оболочки и кожа обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы пальпаторно не увеличены, обычной консистенции. Характеристики легких и сердца перкуторно без изменений, аускультативно дыхание везикулярное, проводится равномерно, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы не опре-

деляются. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка перкуторно не увеличены, не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Диагноз: ОРВИ. Рекомендовано обильное питье, полоскание горла настоем ромашки, капли назальные 3 раза в день, добавлены курс лечения витамином D 50 000 МЕ (100 капель в день) в течение 8 нед, поддерживающая терапия препаратом железа Сорбифер Дурулес 100 мг (1 драже 1 раз в день). При повторном визите пациентка отметила значительное улучшение общего состояния здоровья. При анализе лабораторных показателей сывороточный уровень ферритина поднялся до нормальных цифр – 44,5 мкг/л, уровень 25(OH)D₃ – 38 нг/мл. Рекомендована поддерживающая дозировка лекарственного препарата 500 МЕ (1 капля в сутки), длительно.

Клинический случай 2

Больная С., 30 лет, администратор-регистратор медицинской клиники, обратилась 02.11.2021 на прием к терапевту по месту работы с жалобами на учащающиеся эпизоды головной боли, выпадение волос, утомляемость со снижением работоспособности, общую слабость, частые простуды. Указанные явления отмечала в течение года до первичного визита на фоне нерегулярного питания. При детальном расспросе сообщила, что «держит диету для похудения» без назначения врача. В трудовом анамнезе за предшествующие 12 мес на листе нетрудоспособности по 7–10 дней в декабре 2020 г., марте, июне, сентябре, октябре (в мае 14 дней по поводу COVID-19) 2021 г. с диагнозом ОРВИ.

Объективно состояние сочтено удовлетворительным. Сознание ясное, очаговой, менингеальной симптоматики и признаков патологии черепных нервов не выявлено. Кожа и видимые слизистые обычной окраски и влажности, тургор несколько снижен. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Признаков дисфункции опорно-двигательного аппарата не отмечено. Визуально и перкуторно характеристики органов грудной клетки не изменены. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный, шумы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка физикально

не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Проведено обследование 03.11.2021: клинический анализ крови без патологии (анемии и признаков воспаления не отмечено), высокочувствительный С-реактивный белок, ферритин также в пределах референсных значений, но выявлен выраженный дефицит 25(OH)D – 9,5 нг/мл. В связи с этим проведена беседа о необходимости полноценного питания без необоснованных ограничений, начата заместительная терапия холекальциферолом 50 000 МЕ в неделю 8 нед, с переходом на поддерживающий режим 2000 МЕ ежедневно.

На фоне лечения отмечает постепенное стихание всех жалоб, случаев заболевания и нетрудоспособности по ОРВИ и COVID-19 (до настоящего времени включительно) не зафиксировано.

Заключение

Исследования, проводившиеся на протяжении последних десятилетий, показали многочисленные механизмы влияния витамина D на развитие различных заболеваний, в том числе ОРИ. Оказалось, многие клетки, в том числе врожденной и адаптивной иммунной системы, продуцируют ферменты, метаболизирующие витамин D и/или рецепторы к нему, обеспечивая преобразование 25(OH)D в 1,25(OH)₂D и местную регуляцию иммунного ответа. Предполагают, что этот процесс необходим для нормальной иммунной функции, поэтому недостаточный уровень витамина D может привести к дисрегуляции иммунных реакций. Большинство имеющихся на сегодняшний день данных свидетельствует о том, что поддержание оптимального уровня витамина D важно для обеспечения адекватного иммунного ответа, а низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови ассоциируется с множеством заболеваний, связанных с иммунитетом, включая аутоиммунные и инфекционные. Наши наблюдения свидетельствуют о сложном взаимодействии витамина D и ОРИ в организме. Необходимы дальнейшие исследования по оптимизации диагностики и лечения данных состояний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129–40.
- Heaney RP. Vitamin D-baseline status and effective dose. *N Engl J Med* 2008; 367: 77–8.
- Ingham TR, Jones B, Camargo CA et al. Association of vitamin D deficiency with severity of acute respiratory infection: A case-control study in New Zealand children. *Eur Respir J* 2014; 44: 439.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726–76.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 470–3.
- Song Z, Xu Y, Bao L et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses* 2019; 11: 59.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Hewison M, Gacad MA, Lemire J et al. Vitamin D as a cytokine and hematopoietic factor. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 217–27.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – Effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111–48.
- Wang TJ, Zhang F, Richards JB et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *Lancet* 2010; 376: 180–8.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *JCEM* 2011; 96: 53–8.
- Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 315–25.
- Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130 (5): 2620–9.
- Pan Y, Zhang D, Yang P et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 411–2.
- Liu PT, Stenger S, Li H et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770–3.

16. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177–9.
17. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13: 21–9.
18. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
19. Edfeldt K, Liu PT, Chun R et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 22593–8.
20. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009; 7: 28.
21. Gorbalenya AE, Snijder EJ, Ziebuhr J. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. *J Gen Virol* 2000; 81: 853–79.
22. Báez-Santos YM, St John SE, Mesecar AD. The SARS-coronavirus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res* 2015; 115: 21–38.
23. Müller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Immunol Lett* 1991; 28: 115–20.
24. Rigby WF, Waugh MG. Decreased accessory cell function and costimulatory activity by 1,25-dihydroxyvitamin D₃-treated monocytes. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 110–19.
25. Deming D, Sheahan T, Heise M et al. Vaccine Efficacy in Senescent Mice Challenged with Recombinant SARS-CoV Bearing Epidemic and Zoonotic Spike Variants. *PLoS Med* 2006; 3: e525.
26. Yasui F, Kai C, Kitabatake M et al. Prior Immunization with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected with SARS-CoV. *J Immunol* 2008; 181: 6337–48.
27. Li XY, Du B, Wang YS et al. The keypoints in treatment of the critical coronavirus disease 2019 patient(2). *Chin J Tuberc Respir Dis* 2020; 43: 277–81.
28. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9 (396): eaal3653.
29. Chu C, Cheng V, Hung I et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59: 252–6.
30. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 722–7.
31. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985; 134: 3032–5.
32. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc* 2011; 69: 286–9.
33. Lemire JM, Adams JS, Sakai R et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984; 74 (2): 657–61.
34. Pilz S, Zittermann A, Trummer C et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect* 2019; 8 (2): R27–R43.
35. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019; 40: 1109–51.
36. Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol* 2007; 212 (1): 1–11.
37. Zhou P, Yang X, Lou Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–3.
38. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ et al. Tumor necrosis factor- α convertase (AD-AM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* 2005; 280 (34): 30113–9.
39. Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46: 586–90.
40. Millán-O-nate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G et al. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infect* 2020; 24: 187.
41. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 646–50.
42. Imai Y, Kuba K, Rao S et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112–6.
43. Kuba K, Imai Y, Rao S et al. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med* 2006; 84: 814–20.
44. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care* 2011; 15: R292.
45. Xu J, Yang J, Chen J et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep* 2017; 16: 7432–8.
46. Ishii K, Takeuchi H, Fukunaga K et al. Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury after (pro)renin receptor blockade. *Exp Lung Res* 2015; 41: 199–207.
47. Li YC, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90 (1–5): 387–92.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каландаров Икром Абдукодирович – студент 4-го курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: ikromkalandarov@mail.ru

Ikrom A. Kalandarov – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ikromkalandarov@mail.ru

Слущкая Екатерина Александровна – студентка 4-го курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: kate.slutskaya@gmail.com

Ekaterina A. Slutskaya – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kate.slutskaya@gmail.com

Широкина Анастасия Сергеевна – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: nastyash572@gmail.com

Anastasia S. Shirokina – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nastyash572@gmail.com

Баходурова Хушнуда Азизовна – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: xbaxodurova@mail.ru

Khushnuda A. Bakhodurova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: xbaxodurova@mail.ru

Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru

Margarita A. Gromova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru

Копелев Александр Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: akopelev@mail.ru

Alexander A. Kopelev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: akopelev@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.08.2022

Витаминно-минеральные комплексы в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан, Д.С. Иванова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

В представленном обзоре рассмотрены вопросы неспецифической профилактики острых респираторных вирусных инфекций с акцентом на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с использованием витаминно-минеральных комплексов. Приводятся данные о возможностях микроэлементов селена и цинка, витаминов А, С, Е в профилактике и в процессе лечения пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями и инфекцией COVID-19. Обсуждается возможное применение витаминно-минеральных комплексов в реабилитационном периоде, при развитии синдрома хронической усталости в рамках постковидного синдрома.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, профилактика, лечение, реабилитация, постковидный синдром, синдром хронической усталости, нутрицевтики, селен, цинк, витамин А, витамин С, витамин Е.
Для цитирования: Трухан Д.И., Иванова Д.С. Витаминно-минеральные комплексы в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 33–46. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00160

Vitamin and mineral complexes in prevention, treatment and rehabilitation after acute respiratory viral infections and new coronavirus infection (COVID-19)

Dmitry I. Trukhan, Darya S. Ivanova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The presented review considers the issues of non-specific prevention of acute respiratory viral infections, with an emphasis on a new coronavirus infection (COVID-19) using vitamin and mineral complexes. Data are presented on the capabilities of selenium and zinc trace elements, vitamins A, C, E in the prevention and treatment of patients with acute respiratory viral infections and COVID-19 infection. The possible use of vitamin-mineral complexes in the rehabilitation period, with the development of chronic fatigue syndrome as part of the post-COVID syndrome, is discussed.

Key words: acute respiratory viral infections, novel coronavirus infection, COVID-19, prevention, treatment, rehabilitation, post-COVID syndrome, chronic fatigue syndrome, nutraceuticals, selenium, zinc, vitamin A, vitamin C, vitamin E.

For citation: Trukhan D.I., Ivanova D.S. Vitamin and mineral complexes in prevention, treatment and rehabilitation after acute respiratory viral infections and new coronavirus infection (COVID-19). Clinical review for general practice. 2022; 5: 33–46. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00160

Введение

Общеизвестно, что острые респираторные заболевания, в первую очередь острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), относятся к массовым заболеваниям, которыми, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно болеет каждый третий-четвертый житель планеты. Острые респираторные инфекции являются плохо контролируемыми инфекциями и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом [1]. Известно около 300 возбудителей респираторных инфекций, более 200 из них – вирусы – представители 5 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пневмовирусы, пикорнавирусы и коронавирусы) и 3 семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы, герпесвирусы и бокавирус, относящийся к парвовирусам) [2].

В XXI в. значимое место в структуре респираторных заболеваний стали занимать коронавирусы: SARS-CoV – возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома, первый случай заболевания которым был зарегистрирован в 2002 г.; MERS-CoV – возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, вспышка которого произошла в 2015 г. [2]; SARS-CoV-2 (вспышка впервые была зафиксирована в китайской провинции Ухань в декабре 2019 г.) – вызвавший пандемию пневмонии нового типа COVID-19 и к весне 2020 г. ставший всемирной проблемой.

В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [3]. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы – интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому

респираторному дистресс-синдрому и прогрессирующей дыхательной недостаточности [3–5]. Однако для этого заболевания характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней [3].

Многообразие возбудителей ОРВИ делает практически невозможным проведение столь масштабных профилактических мероприятий, как это делается в отношении вируса гриппа [6, 7]. Исключением является новая коронавирусная инфекция COVID-19. Так, в настоящее время в Российской Федерации для вакцинации против новой коронавирусной инфекции зарегистрированы 10 различных вакцин [3].

Исследования иммунопатогенеза ОРВИ и гриппа последних десятилетий убедительно показали, что респираторные вирусы грубо вмешиваются в сбалансированную систему цитокинов. От адекватности последующих иммунологических реакций зависят характер клинического течения и исход заболевания. В организме первый эшелон антиинфекционной защиты обеспечивается клетками врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры), которые формируют реакции адаптивного иммунитета в ответ на внедрение патогена. При этом запускаются пролиферация и дифференцировка лимфоцитов, активируются макрофаги, в дальнейшем подключаются вспомогательные или антигенпрезентирующие клетки. В итоге наблюдается выброс цитокинов иммунокомпетентными клетками, запускающих как местные, так и системные воспалительные реакции [8].

Современный подход к неспецифической профилактике и лечению ОРВИ заключается в применении препаратов, повышающих защитные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса [9, 10]. Традиционно с этой целью используются нутрицевтики, прежде всего витаминно-минеральные комплексы, а также ряд других препаратов различных групп, обладающих иммуномодулирующими эффектами. Они проявляют неспецифическое действие при ОРВИ, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности [9]. Обоснованием применению препаратов с иммуномодулирующим действием при ОРВИ и гриппе служат полученные данные о патогенетической роли цитокиновых реакций, которые запускают каскад иммунологических реакций клеточного и гуморального типа [1].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира [11] и стала наиболее изучаемой респираторной вирусной инфекцией. В базе данных MEDLINE на запросы от 26.10.2022 получены следующие результаты: influenza –

151 085 источников, гриппе – 72 721, COVID-19 – 306 997 источников.

После двух лет преодоления пандемии коронавирусной болезни 19 (COVID-19) мы сейчас наблюдаем переломный момент. Сокращение тяжелых случаев и смертей от COVID-19 привело к увеличению значения нового заболевания, обозначаемого как постковидный синдром (пост-COVID-синдром). Термин «пост-COVID» используется для обозначения перманентности симптомов у пациентов, выздоровевших от тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Итальянские ученые отмечают, что пандемия COVID-19 вовсе не закончилась, учитывая появление новых штаммов SARS-CoV-2. Необходимы новые терапевтические стратегии в профилактике и/или лечении заболевания COVID-19 и постковидного синдрома [12].

Приобретенный мировой клинический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет отметить определенную позитивную роль нутрицевтиков (витаминно-минеральных комплексов) в профилактике, в комплексной терапии инфекции COVID-19 и в комплексе реабилитационных мероприятий.

Нутрицевтики в профилактике ОРВИ и COVID-19

Скептическому отношению к применению нутрицевтиков при ОРВИ и COVID-19 противостоит проведенный литературный поиск в базе данных MEDLINE. Год назад (18.07.2021) на запрос «nutrition covid-19» найдено 3088 источников, «diet covid-19» – 930, «nutrient covid-19» – 540, «nutraceuticals covid-19» – 440 источников [13]. На аналогичные запросы, выполненные 21.10.2022, отмечается более чем двукратное увеличение количества литературных источников: «nutrition covid-19» найдено 6832 источника, «diet covid-19» – 2002, «nutrient covid-19» – 1329, «nutraceuticals covid-19» – 886 источников.

Внедрение оптимального питания с добавлением питательных микроэлементов и омега-3-жирных кислот является рентабельной и эффективной стратегией, помогающей снизить бремя инфекционных заболеваний во всем мире, прежде всего ОРВИ, включая новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [14, 15].

Нутрицевтики могут проявлять противовирусную способность, либо напрямую вступая в защитный механизм, вмешиваясь в вирусы-мишени, либо косвенно, активируя клетки, связанные с адаптивной иммунной системой. В текущей ситуации с пандемией COVID-19 (отсутствие надлежащего оптимального лечебного противовирусного препарата) повышение иммунитета организма человека путем предложения соответствующей диеты (богатой как макро-, так и микроэлементами) является одной из немногих практических профилактических мер [16].

Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) оценило и считает шесть витаминов (A, C, D, B₆, B₉, B₁₂) и четыре минерала – цинк (Zn), селен (Se), железо (Fe) и медь (Cu) необходимыми для нормального функционирования иммунной системы и

роли этих питательных веществ в контексте пандемии COVID-19 [17, 18].

Ключевые диетические компоненты, такие как витамины (С, D, E), Zn, Se и жирные кислоты омега-3, обладают хорошо зарекомендовавшим себя иммуномодулирующим действием, которое помогает при ОРВИ и других инфекционных заболеваниях [19–21], и могут иметь потенциальную терапевтическую эффективность в борьбе с угрозой пандемии COVID-19 [22]. Многочисленные функциональные нутриенты могут помочь организму бороться с COVID-19 с помощью нескольких механизмов, таких как снижение высвобождения провоспалительных цитокинов, снижение экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в клетках и ингибирование основных ферментов при SARS-CoV-2 [23].

К числу наиболее изученных в рамках стратегии улучшения иммунной системы для борьбы с болезнью COVID-19 относятся микроэлементы Zn и Se, витамины С и D [18, 24]. В нескольких клинических исследованиях подтвердили, что недостаточность Se, Zn и Cu изменяет иммунную систему и увеличивает уязвимость к ОРВИ и другим вирусным инфекциям [25]. Достаточное количество Zn и Se необходимо для устойчивости к другим вирусным инфекциям, иммунной функции и уменьшения воспаления.

В ряде исследований показаны прямые доказательства связи между Zn и Se с COVID-19 [26]. Низкий статус витаминов и микроэлементов, например, таких как витамин А или Zn, связан с повышенным риском инфицирования [27]. Госпитализированные пациенты с COVID-19 имеют недостаточность питания и дефицит витаминов С, D, B₁₂, Se, Zn, Fe, омега-3, а также средние и длинноцепочечных жирных кислот [28].

Дефицит питательных микроэлементов, особенно витаминов (А, В, С и D), Se, Zn и Fe, широко распространен среди населения в группах риска как в целом, так и в частности среди пациентов с COVID-19 и может значительно повысить риск неблагоприятного исхода [29]. За счет мощного иммуномодулирующего действия нутрицевтики способны изменить восприимчивость к инфекции COVID-19, прогрессирование симптомов, вероятность тяжелого заболевания и выживаемость [30]. Некоторые нутрицевтики обладают доказанной иммуностимулирующей, противовирусной, противовоспалительной и антиоксидантной способностью [31, 32]. Ряд из них может взаимодействовать с факторами транскрипции, такими как Nrf-2 и NF-κB, что обусловлено соответственно с антиоксидантным и противовоспалительным действием [27].

В систематическом обзоре [33] британских исследователей подчеркивается потенциально полезная роль витаминов от А до Е в борьбе с COVID-19 за счет антиоксидантных эффектов, иммуномодуляции, усиления естественных барьеров и локальной паракринной передачи сигналов. Для запуска клеток Th1 и цитокин-опосредованного иммунного ответа для значимого производства провоспалительных цитокинов жизненно важны Zn, Se

и другие микроэлементы. Противовирусная активность некоторых микроэлементов объясняется их ингибирующим действием на проникновение вирусов, репликацию и другие последующие процессы. Микроэлементы, обладающие антиоксидантной активностью, не только регулируют иммунные ответы хозяина, но также способны модифицировать вирусный геном [34].

В анализе диетических рекомендаций [35], представленных диетологами и специалистами в области здравоохранения в разных странах, отмечено, что добавление Se, Zn, витаминов С и D рассматривается как потенциально полезное для людей с ОРВИ, или находящихся в группе риска, или для тех, у кого обнаружен дефицит питательных веществ. На отечественном сайте «Стоп-коронавирус. РФ» указано, что среди пожилых людей с сахарным диабетом (СД), ожирением, частыми простудами и хроническими болезнями легких, печени или злоупотребляющих алкоголем дефицит Zn и Se наблюдается у 60–80%, и в этой связи рекомендуется для профилактики инфицирования и тяжелого течения COVID-19 принимать в течение 3 мес в умеренных дозах микроэлементы Zn (5–10 мг/сут) и Se (50 мкг) [36].

Витаминно-минеральные комплексы

В базе данных MEDLINE по запросам по микроэлементам и витаминам на 19.07.2021 получены следующие результаты: «zinc covid-19» – 363, «selenium covid-19» – 99, «ferrum/iron covid-19» – 213, «vitamin A covid-19» – 55, «vitamin C covid-19» – 223, «vitamin D covid-19» – 714, «vitamin E covid-19» – 27 источников [13]. Спустя чуть более года (на 21.10.2022) отмечается увеличение источников более чем в 2 раза: «zinc covid-19» – 751, «selenium covid-19» – 192, «ferrum/iron covid-19» – 505, «vitamin A covid-19» – 113, «vitamin C covid-19» – 430, «vitamin D covid-19» – 1380, «vitamin E covid-19» – 59 источников.

Рассмотрим основные микроэлементы и витамины, как в рамках их свойств, предполагающих их потенциальную связь с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), так и с учетом имеющегося опыта их применения для профилактики и лечения COVID-19.

Цинк. Известно, что Zn играет центральную роль в иммунной системе, а люди с дефицитом цинка испытывают повышенную восприимчивость к различным патогенам. Иммунологические механизмы, с помощью которых цинк модулирует повышенную восприимчивость к инфекциям, изучались в течение нескольких десятилетий. Установлено, что Zn влияет на множество аспектов иммунной системы, от кожного барьера до регуляции генов в лимфоцитах. Цинк имеет решающее значение для нормального развития и функционирования клеток, опосредующих неспецифический иммунитет, таких как нейтрофилы и естественные клетки-киллеры. Дефицит Zn также влияет на развитие приобретенного иммунитета, препятствуя как росту, так и некоторым функциям Т-лимфоцитов, таким как активация, выработка Th1-цитокинов и помощь В-лимфоцитам. Точно так же нарушаются развитие В-лимфоцитов и

выработка антител, особенно иммуноглобулина G. Дефицит Zn отрицательно влияет на макрофаги, ключевые клетки многих иммунологических функций, что может привести к нарушению регуляции внутриклеточного уничтожения, продукции цитокинов и фагоцитоза. Влияние Zn на эти ключевые иммунологические медиаторы коренится в бесчисленных ролях Zn в основных клеточных функциях, таких как репликация ДНК, транскрипция РНК, клеточное деление и активация клеток. Апоптоз потенцируется дефицитом Zn. Также Zn действует как антиоксидант и участвует в метаболизме и стабилизации клеточных мембран [37, 38].

Более ранние исследования документально подтвердили, что дефицит Zn предрасполагает пациентов к вирусной инфекции, такой как простой герпес, простуда, гепатит С, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) из-за снижения противовирусного иммунитета [39].

Установлено, что добавки Zn существенно сокращают продолжительность симптомов ОРВИ (на 47%). При приеме элементарного Zn в дозе 50 мг в день отмечены положительные результаты в отношении уровня С-реактивного белка [40].

Zn обладает множеством прямых и косвенных противовирусных свойств, которые реализуются посредством различных механизмов. Введение добавки Zn может усилить противовирусный иммунитет, как врожденный, так и гуморальный, а также восстановить истощенную функцию иммунных клеток или улучшить нормальную функцию иммунных клеток, в частности у пациентов с ослабленным иммунитетом или пожилых пациентов [41].

Установлено, что Zn синергетически действует при совместном применении со стандартной противовирусной терапией, что продемонстрировано на пациентах с гепатитом С, ВИЧ и SARS-CoV-1. Эффективность Zn против ряда видов вирусов в основном реализуется через физические процессы, такие как прикрепление вируса, инфицирование и снятие оболочки. Zn может также защищать или стабилизировать клеточную мембрану, что может способствовать блокированию проникновения вируса в клетку. С другой стороны, было продемонстрировано, что Zn может ингибировать вирусную репликацию путем изменения протеолитического процессинга полипротеинов репликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) в риновирусах, вирусах гепатита С и гриппа, а также снижать РНК-синтезирующую активность нидовирусов, к которым относятся SARS-CoV-2 [42, 43].

Zn модулирует противовирусный и антибактериальный иммунитет, а также регулирует воспалительный ответ. Эксперименты *in vitro* демонстрируют, что Zn^{2+} обладает противовирусной активностью за счет ингибирования РНК-полимеразы SARS-CoV. Косвенные данные также указывают на то, что Zn^{2+} может снижать активность АПФ2, который, как известно, является рецептором SARS-CoV-2 [44].

Ион Zn и его конъюгаты сильно ингибируют ферментативную активность PLP2 (папаиноподобной протеазы 2) SARS-CoV-1, которая необходима для патогенеза и вирулентности коронавируса [45]. Папаиноподобная протеаза участвует и в протеолитическом процессинге SARS-CoV-2, при этом является одной из основных мишеней, изучаемых для фармакологического вмешательства [46].

Повышение противовирусного иммунитета за счет Zn также может происходить за счет усиления выработки интерферона α и увеличения его противовирусной активности. Цинк обладает противовоспалительной активностью, подавляя передачу сигналов NF- κ B и модулируя функции регуляторных Т-клеток, которые могут ограничивать цитокиновый шторм при COVID-19. Улучшение статуса Zn может также снизить риск сочетанной бактериальной инфекции за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и барьерной функции респираторного эпителия, а также прямого антибактериального действия против *Streptococcus pneumoniae* [44].

Статус Zn также тесно связан с факторами риска тяжелой формы COVID-19, включая старение, иммунную недостаточность, ожирение, диабет и атеросклероз, поскольку они являются известными группами риска дефицита Zn [44, 47, 48].

У многих пациентов с COVID-19, поступивших в больницы, часто диагностируется дефицит Zn [39]. Индийские исследователи [47] у пациентов с COVID-19 отметили низкие уровни Zn по сравнению со здоровыми людьми. Дефицит Zn был отмечен у 57,4% пациентов с COVID-19, у которых по сравнению с пациентами с нормальным содержанием Zn были выше частота осложнений ($p=0,009$), развития острого респираторного дистресс-синдрома ($p=0,06$), необходимости терапии глюкокортикостероидами ($p=0,02$), длительность пребывания в больнице ($p=0,05$) и повышенная смертность ($p=0,06$). На наличие дефицита Zn у госпитализированных пациентов с COVID-19 указывают и австралийские ученые [42]. Немецкие исследователи предполагают, что статус Zn дает прогностическую информацию [49]. Тяжелый ранее существовавший дефицит цинка может предрасполагать пациентов к тяжелому прогрессированию COVID-19 [50].

Бразильские ученые подчеркивают необходимость контроля дефицита Zn, а также поддержания его гомеостаза в организме для укрепления иммунной системы в период пандемии COVID-19 [51].

За счет уменьшения воспаления, улучшения мукоцилиарного клиренса, предотвращения повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), модуляция противовирусного и антибактериального иммунитета Zn может обладать защитным действием в качестве профилактической и адъювантной терапии COVID-19 [44]. Способность Zn повышать врожденный и адаптивный иммунитет в ходе вирусной инфекции [52] и, соответственно, добавление Zn могут быть полезной стратегией для снижения глобального бремени инфекции среди пожилых людей, коморбидных пациентов и других групп риска [53, 54].

К настоящему времени установлено, что Zn предотвращает проникновение SARS-CoV-2 в клетки за счет снижения экспрессии рецепторов АПФ2 и ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2. Цинк также предотвращает цитокиновый шторм, который возникает после проникновения SARS-CoV-2 в клетку, благодаря своей противовоспалительной активности [55–57]. Цинк оказывает положительное влияние на предотвращение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и повреждений легких, вызванных ИВЛ [58]. В одном из последних метаанализов [59] показано, что добавки цинка связаны с более низким уровнем смертности (отношение шансов – ОШ 0,57; 95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,77, $p < 0,001$) у пациентов с COVID-19. Добавки цинка рассматриваются в рамках метаанализа как простой и экономически выгодный подход к снижению смертности у пациентов с COVID-19.

Селен. Se замедляет процессы старения, обладает цитопротекторными свойствами, участвует в регуляции эластичности тканей, способствует повышению активности факторов неспецифической защиты организма и препятствует развитию вторичных инфекций у пациентов. Является существенной частью ферментной системы глутатионпероксидазы, влияет на активность фермента. Глутатионпероксидаза защищает внутриклеточные структуры от повреждающего действия свободных кислородных радикалов, которые образуются как при обмене веществ, так и под влиянием внешних факторов, в том числе ионизирующего излучения. Se является важным микроэлементом, имеющим большое значение для здоровья человека и особенно для сбалансированного иммунного ответа [60, 61].

Риск смерти от тяжелого заболевания, такого как сепсис или политравма, обратно пропорционален статусу Se [62]. Se усиливает функцию цитотоксических эффекторных клеток. Кроме того, Se важен для поддержания созревания и функций Т-клеток, а также для производства антител, зависящих от Т-клеток [63].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что статус Se является ключевым фактором, определяющим реакцию хозяина на вирусные инфекции. Предполагается, что Se влияет на реакцию хозяина на РНК-вирусы, а также на молекулярные механизмы, с помощью которых Se и селенопротеины модулируют взаимосвязанный окислительно-восстановительный гомеостаз, стрессовую реакцию и воспалительную реакцию. Таким образом, статус Se является важным фактором в определении ответа хозяина на вирусные инфекции [64]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) статус Se предлагается рассматривать как один (из нескольких) факторов риска, которые могут повлиять на исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2, особенно в тех группах населения, где потребление селена неоптимально или низко [64].

Окислительный стресс является характерной чертой заболевания COVID-19, которое связано с иммунопато-

логическим расстройством, наблюдаемым у людей с тяжелой формой COVID-19 [65]. Нарушение антиоксидантной защиты было продемонстрировано при тяжелом остром респираторном синдроме из-за инфекции SARS-CoV. Важную роль играет Se в снижении активных форм кислорода (АФК), продуцируемых в ответ на различные вирусные инфекции [66]. При COVID-19 в большинстве случаев дефицит Se был связан с неблагоприятными исходами, а уровень Se у пациентов с COVID-19 был ниже, чем у здоровых людей [67, 68].

Селенопротеиновые ферменты необходимы для борьбы с окислительным стрессом, вызванным чрезмерным образованием АФК. Участие Se в ингибировании активации NF-κB способствует уменьшению интенсивности воспаления. При вирусных инфекциях селенопротеины ингибируют ответы интерферона I типа, модулируют пролиферацию Т-клеток и окислительный взрыв в макрофагах, а также ингибируют вирусные активаторы транскрипции [69, 70]. Потенциально кодируемые вирусами селенопротеины были идентифицированы с помощью компьютерного анализа в различных вирусных геномах, таких как ВИЧ-1, вирус японского энцефалита (JEV) и вирус гепатита С [66]. Таким образом, адекватное потребление Se помогает предотвратить некоторые нарушения обмена веществ и обеспечивает защиту от вирусных инфекций [71].

Исследования, проведенные в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), показали наличие дефицита Se почти у половины пациентов с COVID-19 [63, 72, 73].

Немецкие исследователи [62] указывают на диагностическую и прогностическую информативность определения содержания Se и селенопротеина Р (SELENOP) при COVID-19. Так, статус Se был значительно выше в образцах от выживших пациентов с COVID-19 по сравнению с умершими (Se: $53,3 \pm 16,2$ мкг/л против $40,8 \pm 8,1$ мкг/л, SELENOP: $3,3 \pm 1,3$ мкг/л против $2,1 \pm 0,9$ мкг/л). Низкая концентрация Se, селенопротеина Р подтверждает более интенсивное формирование свободных радикалов в организме [74].

Обнаружена значимая положительная линейная связь между частотой излечения китайских пациентов с COVID-19 и региональным селеновым статусом [75]. Бразильские ученые [76] отмечают, что добавление Se имеет полезные доказательства при острых респираторных заболеваниях (снижение воспалительных цитокинов, снижение риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии), сокращении времени госпитализации и смертности при COVID-19, и должно рассматриваться как жизнеспособный вариант в качестве адъювантной терапии ОРВИ и COVID-19.

Дефицит селена связан с окислительным стрессом и гипервоспалением, наблюдаемыми при критических состояниях, и с тяжестью заболевания COVID-19 [77]. В обзоре ученых из Индии и США обращается внимание на важность добавок селена для снижения восприимчивости и тяжести инфекции SARS-CoV-2 [78].

Международная группа ученых отметила, что применение Se ослабляет вызванный вирусом окислительный стресс, гиперергические воспалительные реакции и дисфункцию иммунной системы, что улучшает исход инфекции SARS-CoV-2 [79].

В систематическом обзоре ученых из Саудовской Аравии [68] рассмотрены клинические исследования, композиции и патентная литература по Se для профилактики/лечения COVID-19. Авторы отмечают, что селен оказывает свое действие против COVID-19, уменьшая окислительный стресс, снижая экспрессию рецептора АПФ2, снижая выделение провоспалительных веществ и ингибируя ферменты 3CLPro (основная протеаза) и PLpro SARS-CoV-2.

Хотя повышенная концентрация Se в крови может быть достигнута с помощью различных фармакологических препаратов, только одна химическая форма (селенит натрия) может обеспечить истинную защиту. Селенит натрия, но не селенат, может окислять тиоловые группы в дисульфидизомеразе вирусного белка, делая его неспособным проникнуть через мембрану здоровой клетки. Таким образом, именно селенит препятствует проникновению вирусов в здоровые клетки и снижает их инфекционность [80].

Комбинация Se и Zn, как было обнаружено, оказывает наиболее выраженное положительное влияние на иммуномодуляцию при ОРВИ среди микроэлементов [81].

В обзоре турецких ученых [82] отмечается, что при тяжелом течении COVID-19 уровни Zn и Se не только регулируют иммунный ответ макроорганизма, но и изменяют вирусный геном. При этом, дефицит Zn ассоциируется с худшим прогнозом, а уровни Se значительно выше у выживших пациентов с COVID-19. Как Zn, так и Se подавляют репликацию SARS-CoV-2. Поскольку баланс между дефицитом и избытком этих металлов благодаря взаимной зависимости оказывает решающее влияние на прогноз инфекции SARS-CoV-2, мониторинг их концентраций может способствовать улучшению исходов у пациентов, страдающих COVID-19.

Витамины

Витамины (A, D, E и C) могут сдвигать провоспалительный Th17-опосредованный иммунный ответ, возникающий при аутоиммунных заболеваниях, в сторону регуляторного фенотипа Т-клеток. Возможная активность витаминов A, D, E и C в восстановлении нормальной функции противовирусной иммунной системы предполагает их потенциальную терапевтическую роль в рамках терапевтической стратегии против инфекции SARS-CoV-2 [83].

Витамин С. Витамин С участвует в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению устойчивости организма к инфекциям; улучшает абсорбцию железа. Обладает антиоксидантными свойствами. В метаанализе учеными из США показано, что добавки витамина С снижают риск ОРВИ (ОР 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99; $p=0,01$) и сокращают продолжитель-

ность симптомов (разница в процентах: -9% (95% ДИ от -16% до -2%; $p=0,014$) [84].

Витамин С уменьшает обострение инфекций дыхательных путей, восстанавливая дисфункциональный эпителиальный барьер легких [85]. Пациенты с гиповитаминозом С, ОРВИ, такими тяжелыми респираторными инфекциями, как COVID-19, могут получить пользу от приема витамина С из-за его хорошего профиля безопасности, простоты использования [86].

Введение витамина С увеличивало выживаемость пациентов с COVID-19 за счет ослабления чрезмерной активации иммунного ответа. Витамин С увеличивает противовирусные цитокины и образование свободных радикалов, снижая выход вирусов. Он также ослабляет чрезмерные воспалительные реакции и гиперактивацию иммунных клеток [87]. Кроме того, прием витамина С помогает нормализовать уровень витамина С как в сыворотке крови, так и в лейкоцитах.

Витамин С обладает множеством фармакологических характеристик, противовирусным, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, что делает его потенциальным терапевтическим вариантом при лечении COVID-19, это обосновывает целесообразность его добавления в протоколы ведения пациентов с COVID-19 [86, 88, 89].

Исследователи из Новой Зеландии и США в систематическом обзоре [90] указывают на многоуровневую поддержку иммунитета при использовании витамина С, заключающуюся в профилактике респираторной инфекции; ослаблении симптомов и тяжести инфекции; дополнительной терапии при тяжелых заболеваниях; ослаблении продолжающихся осложнений (длительный COVID); и поддержке иммунизации.

Внутривенное введение витамина С может улучшить параметры оксигенации, уменьшить маркеры воспаления, сократить количество дней пребывания в больнице и снизить смертность, особенно у более тяжело больных пациентов [91].

При внутривенном введении витамина С у пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечены снижение уровня летальности, потребности в ИВЛ, значительное снижение маркеров воспаления, включая ферритин и D-димер [92]. Внутрибольничная смертность с добавлением витамина С и без него составила 24,1% против 33,9% (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,37–0,95; $p=0,03$) соответственно. Применение витамина С снижает госпитальную смертность [93]. Поддерживающий внутривенный прием витамина С при остром COVID-19 может снизить риск тяжелого течения, а также развития длительного COVID-19 [94].

Высокие дозы пероральных добавок витамина С также могут улучшить скорость выздоровления в менее тяжелых случаях [91]. Добавки с витамином С и цинком могут быть полезны для смягчения симптомов COVID-19 [95].

Витамин А. Витамин А относится к жирорастворимым витаминам. Оказывает многообразное влияние на жизнедеятельность организма. Играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах (вслед-

ствие большого количества ненасыщенных связей), участвует в синтезе мукополисахаридов, белков, липидов. Витамин А поддерживает фагоцитарную активность макрофагов [85].

При кори связанный с ней дефицит витамина А (ВА) увеличивает тяжесть заболевания, а своевременное введение добавок во время выздоровления снижает смертность и ускоряет выздоровление [96].

Витамин А может играть аналогичную роль в COVID-19. Во-первых, ВА важен для поддержания врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя избавлению от первичной инфекции, а также минимизируя риски вторичных инфекций. Во-вторых, ВА играет уникальную роль в дыхательных путях, сводя к минимуму повреждающее воспаление, поддерживая восстановление респираторного эпителия и предотвращая фиброз. В-третьих, дефицит ВА может развиваться во время COVID-19 из-за специфического воздействия на запасы легких и печени, вызванного воспалением и нарушением функции почек, это позволяет предположить, что для восстановления адекватного статуса могут потребоваться добавки. В-четвертых, добавка ВА может противодействовать побочным эффектам SARS-CoV2 на ангиотензиновую систему, а также сводить к минимуму побочные эффекты некоторых методов лечения COVID-19. Таким образом, оценка взаимодействия инфекции SARS-CoV2 с метаболизмом ВА может обеспечить более эффективную терапию COVID-19 [96].

Китайскими и японскими исследователями проведен биоинформатический анализ и вычислительные анализы с использованием метода сетевой фармакологии для изучения и раскрытия терапевтических целей и механизмов ВА для лечения COVID-19. Полученные результаты показывают, что механизмы действия ВА против SARS-CoV-2 включают усиление иммунореакции, ингибирование воспалительной реакции и биологические процессы, связанные с активными формами кислорода. Кроме того, были идентифицированы семь основных мишеней ВА против COVID-19, включая MAPK1, IL10, EGFR, ICAM1, MAPK14, CAT и PRKCB [97].

В немецком проспективном многоцентровом наблюдательном перекрестном исследовании анализировались уровни витамина А в плазме у лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Авторы показали, что уровни витамина А в плазме у пациентов с COVID-19 снижаются во время острого воспаления, а значительно сниженные уровни витамина А в плазме в значительной степени связаны с ОРДС и смертностью [98].

Витамин Е. Витамин Е оказывает антиоксидантное действие и взаимодействует с фактором транскрипции Nrf-2, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена [27]. Витамин Е играет важную роль в иммуномодуляции и ингибировании продукции провоспалительных цитокинов [85].

Для поддержания иммунитета в период пандемии новой коронавирусной инфекции необходим и прием витамина Е [99, 100].

Выбор витаминно-минерального комплекса

В обзоре ученых из Тайваня [101] отмечается, что микронутриенты участвуют в иммунитете от вируса, проникающего в человека, к врожденному иммунному ответу и адаптивному иммунному ответу. Кроме этого, микронутриенты являются необходимым звеном для адекватного иммунного ответа на вакцинацию. Связь между витамином А и инфекцией заключается в его роли в целостности эпителия слизистых оболочек (кожи и слизистых оболочек), добавка может быть вариантом вспомогательного лечения при SARS-CoV-2 и возможной профилактикой инфекции легких. Витамин С/аскорбиновая кислота стимулирует активность кожи по удалению кислородных радикалов и усиливает барьерную функцию эпителия. Витамин Е поддерживает функции, опосредованные Т-клетками, оптимизацию ответа Th1 и подавление ответа Th2. Добавка витамина Е может снизить выработку супероксидов и способствовать антиоксидантам в прогрессе лечения COVID-19. Цинк играет важную роль как во врожденной, так и в адаптивной иммунной системе и производстве цитокинов, а цинк-зависимые вирусные ферменты, запускающие инфекционный процесс, доказали, что уровни цинка напрямую связаны с облегчением симптомов COVID-19. Селен участвует в адаптивном иммунном ответе, поддерживая выработку и развитие антител. Дефицит микронутриентов, особенно селена [102] и витамина А [96, 103], может привести к снижению концентрации антител, снижению цитотоксичности NK-клеток, нарушению клеточного иммунитета и ослаблению ответа на вакцинацию [101].

В качестве препарата выбора среди нутрицевтиков можно рассмотреть комбинированный витаминно-минеральный комплекс Селцинк Плюс® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) [104–107], в состав таблетки которого входит комплекс микроэлементов и витаминов, обладающий антиоксидантной активностью, в частности: Se – 0,05 мг; Zn – 8 мг; β-каротин – 4,8 мг; витамин Е – 31,5 мг; витамин С – 180 мг. Эффекты Селцинк Плюс® обусловлены свойствами входящих в состав препарата микроэлементов: Se и Zn, а также важных витаминов А, С и Е.

Селцинк Плюс® – источник ключевых микроэлементов и витаминов, он содержит 8 мг Zn и 50 мкг Se, т.е. именно те дозы, которые рекомендованы для защиты организма в период пандемии: для снижения вероятности заражения и снижения вероятности тяжелого течения, если заражение произошло [36]. Основными полезными эффектами Se и Zn в период пандемии являются: прямое противовирусное действие, иммуномодулирующее действие, противовоспалительный эффект, антиоксидантные эффекты.

Селцинк Плюс® более 20 лет присутствует на фармацевтическом рынке РФ. Селцинк Плюс® длительное

время успешно применяется в составе комплексной терапии в гинекологии и урологии [108, 109]. Селцинк Плюс® также востребован в эндокринологической [110], гастроэнтерологической [111, 112] и пульмонологической [113] практике.

В Национальном Консенсусе 2020 г. «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [11] отмечается, что считается целесообразным назначение пациентам с СД «антиоксидантных комплексов», содержащих микроэлементы (например, селен, цинк и др.) и витамины А, Е, С [11]. Сходная рекомендация приводится и в метаанализе статей, посвященных нутритивной поддержке пациентов с СД, в котором указывается, что адекватное потребление диетического белка, клетчатки, незаменимых жирных кислот и некоторых питательных компонентов, особенно Zn и Se, витаминов С, D, B₁₂, фолиевой кислоты, оказывает благотворное влияние на профилактику и лечение COVID-19 у пациентов с СД за счет модуляции врожденных и адаптивных иммунных ответов или прямого воздействия на вирусные ферменты или скорость проникновения вируса в клетки [114].

Пост-COVID-синдром

После перенесенного COVID-19 происходит постепенное восстановление нарушений, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2, со стороны иммунной системы, других органов и систем, что клинически у части пациентов сопровождается рядом симптомов (как наблюдавшихся ранее, так и впервые возникших) и недостаточным восстановлением состояния здоровья. Для большинства пациентов, переболевших COVID-19, выздоровление полностью происходит в течение нескольких недель.

Британский национальный институт здравоохранения (NICE) представил два определения «пост-острого» (или «длительного») COVID-19: 1) продолжающийся симптоматический COVID-19 для пациентов, у которых все еще есть симптомы в период между 4 и 12-й неделями после начала острых симптомов; 2) пост-COVID-19-синдром для людей, симптомы которых сохраняются более 12 нед после появления острых симптомов [115]. Международная классификация болезней 10-го пересмотра дополнена кодом U09.9 – «Состояние после COVID-19 неуточненное».

Постковидный синдром представляет собой патологическое состояние, с выраженными физическими, медицинскими и когнитивными последствиями после COVID-19, включая стойкую иммуносупрессию, фиброз легких, сердца и сосудов, неврологические и психические симптомы [116, 117].

Синдром хронической усталости

У большинства пациентов, выздоровевших после COVID-пневмонии, наиболее часто наблюдается синдром хронической усталости (СХУ) [118–121]. Для СХУ характерна крайняя степень усталости, при этом со-

стояние ухудшается при физической или умственной активности, но не отмечается улучшения после отдыха. Усталость и одышка были наиболее распространенными симптомами при остром постковидном синдроме (37% и 35%), а утомляемость и нарушение сна при хроническом постковидном синдроме (48% и 44%) соответственно [122]. Ключевой симптом усталости показывает наложение симптомов и коморбидность с психическими расстройствами. Визуальные исследования указывают на органическую корреляцию усталости у пациентов после COVID-19 [123, 124].

СХУ, или миалгический энцефаломиелит, известен как полисистемное и сложное заболевание, вызывающее усталость и длительную нетрудоспособность в образовательной, профессиональной, социальной или личной деятельности. Диагностика этого заболевания затруднена из-за отсутствия надлежащего и подходящего диагностического лабораторного теста, помимо его многогранных симптомов [125–127].

В качестве разновидности СХУ можно рассматривать синдром поствирусной усталости, представляющий собой широко распространенное хроническое неврологическое заболевание без определенного этиологического фактора (факторов), фактических диагностических тестов и одобренных фармакологических методов лечения [128].

В качестве основного патогенетического механизма предлагается рассматривать роль окислительного стресса [129]. Важную роль могут играть аномальные или чрезмерные аутоиммунные и воспалительные реакции [130]. Немецкие ученые в многоцентровом исследовании отметили одинаковое повышение антител к рецепторам нейротрансмиттеров против β-адренергических и мускариновых рецепторов в рамках постковидного синдрома и СХУ [131].

Ученые из США предполагают сходный патогенез постковидного синдрома и СХУ [132]. Греческие ученые отмечают вклад воспаления, опосредованного сигнальными путями хемокинов и цитокинов, а также путями активации Т-клеток и сигнальными путями рецептора Toll, связанными с определенными HLA-антигенами в патогенезе иммунной дисфункции при COVID-19 и СХУ в рамках постковидного синдрома [133].

Канадские ученые отмечают, что хотя СХУ не считается исключительно постинфекционным заболеванием, он был связан с несколькими инфекционными агентами, включая вирус Эпштейна–Барр, Ку-лихорадку, грипп, другие респираторные вирусы, в том числе и коронавирусы. Между постострыми симптомами COVID-19 и СХУ есть много общего, поэтому предлагается рассматривать COVID-19 в качестве инфекционного триггера для СХУ [134].

Известно, что дефицит ряда питательных веществ (витамина С, Se, Zn, комплекса витаминов группы В, фолиевой кислоты, незаменимых аминокислот и жирных кислот) играет важную роль в тяжести и обострении симптомов СХУ [125, 126].

В систематическом обзоре австралийских ученых отмечается, что нутрицевтические вмешательства приво-

дят к улучшению уровня усталости у пациентов с СХУ [127].

Роль окислительного стресса в СХУ является важной областью для текущих и будущих исследований, поскольку она предполагает использование антиоксидантов в лечении СХУ [129, 135, 136], включая добавки цинка [137]. Испанские ученые показали, что пероральный прием цинка в течение 16 нед безопасен и потенциально эффективен для снижения утомляемости и улучшения качества жизни при СХУ [138].

В других исследованиях отмечается эффективность при СХУ селена [139, 140], витамина Е [141–143] и витамина С [144].

Отмечено, что при пост-COVID-синдроме микроэлементы, прежде всего Zn, позитивно влияют на баланс между продолжающимся плохим здоровьем («недомогание») или восстановлением оптимального физического и психического благополучия [145]. Отмечена и возможность применения витамина С при поствирусной, особенно при длительной COVID-усталости. В систематическом обзоре немецких ученых [146] указывается не только на уменьшение усталости, но и на улучшение сопутствующих симптомов (нарушение сна, отсутствие концентрации, депрессия и боль).

В состав витаминно-минерального комплекса Селцинк Плюс® входят важнейшие витамины С, Е и А, наравне с Zn и Se необходимые для восстановления организма при СХУ, как в рамках пост-COVID-синдрома, так и после других ОРВИ. Дополнительный прием комплекса Селцинк Плюс® в период реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции позволяет уменьшить явления постковидной астении и повысить уровень естественной иммунной защиты организма.

Возвращаясь к вопросам неспецифической профилактики COVID-19, целесообразно отметить, что клиническая практика свидетельствует о возможности повторного заражения SARS-CoV-2, в частности его другими штаммами. Так, международная группа ученых [147] проанализировала результаты 54 исследований из 18 стран с участием около 12 млн человек, которые наблюдались в течение 8 мес после выздоровления, и отметила наличие риска повторного заражения SARS-CoV-2, несмотря на то, что у лиц, ранее инфицированных SARS-CoV-2, вероятность повторного заражения снизилась на 81%.

В систематическом обзоре иранских ученых дана сводная оценка повторного заражения, рецидива и повторной госпитализации среди выздоровевших пациентов с COVID-19, которая соответственно составила 3, 133 и 75 на 1 тыс. пациентов [148]. В метаанализе китайских ученых [149], в который были включены 19 исследований и 1096 пациентов с реинфекцией, суммарная частота повторного заражения составила 0,65% (95% ДИ 0,39–0,98%). При этом уровень повторного заражения был намного выше в группах высокого риска – 1,59% (95% ДИ 0,30–3,88%).

В метаанализе итальянских ученых [140], в который включено 91 исследование с участием более 15 млн человек, авторы отметили, что в целом было зарегистрировано более 158 тыс. повторных инфекций, что соответствует объединенной частоте 0,97% (95% ДИ 0,71–1,27%). Однако за первые 3 мес волны штамма Омикрон частота повторного заражения достигла 3,31% [150].

Заболееваемость сезонными ОРВИ и гриппом стала постепенно повышаться с января 2021 г., хотя ее уровень ниже, чем в предыдущие годы [10]. В связи с этим сохраняется актуальность проблемы профилактики и лечения ОРВИ и гриппа в текущем осенне-зимнем сезоне 2022–2023 гг.

Заключение

Представленные в обзоре данные демонстрируют позитивную роль нутрицевтиков в неспецифической профилактике и лечении ОРВИ на примере новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Витаминно-минеральные комплексы востребованы и на этапе реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции, и при развитии пост-COVID-синдрома и СХУ. Наличие в арсенале практического врача витаминно-минерального комплекса Селцинк Плюс® на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи позволит повысить эффективность профилактики, лечения и реабилитации пациентов с ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

В комплексном лечении сезонных ОРВИ и гриппа перспективно применение новой формы препарата Селцинк® компании PRO.MED.CS Praha a. s. (Чехия) – Селцинк Ультра Флю®, которая характеризуется повышенным содержанием Zn (20 мг) и витамина С (225 мг), и появится на отечественном фармацевтическом рынке в декабре 2022 г.

Литература / References

1. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата галавит. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2013; 3 (21): 144–6. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196494&> [Sologub T.V., Osinovec O.Yu. Immunomodulatory v kompleksnoi terapii ORVI: vozmozhnosti primeneniya preparata galavit. *Russkii medicinskii zhurnal. Medicinskoe obozrenie.* 2013; 3 (21): 144–6. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196494&> (in Russian).]
2. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических симптомов и синдромов. СПб: СпецЛит, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392166>
3. [Truhan D.I., Filimonov S.N. *Differencialnii diagnoz osnovnih pulmonologicheskikh simptomov i sindromov.* Saint Petersburg: SpecLit, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392166> (in Russian).]
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). Утв. Минздравом России. URL: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infekcii COVID-19. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 16*

- (18.08.2022). Utv. Minzdravom Rossii. URL: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> (in Russian).]
4. Tay MZ, Poh CM, Renia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (6): 363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
5. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181 (5): 1036–45.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
6. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. *Врач*. 2014; 8: 44–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156> [Truhan D.I., Tarasova L.V. Osobennosti kliniki i lecheniya ostrih respiratornih virusnih infekcii v praktike vracha-terapevta. *Vrach*. 2014; 8: 44–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156> (in Russian).]
7. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015; 2 (13): 117–24. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23849863> [Litkina I.N., Malishev N.A. Profilaktika i lechenie grippa i ostrih respiratornih virusnih infekcii sredi epidemiologicheski znachimih grupp naseleniya. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2015; 2 (13): 117–24. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23849863> (in Russian).]
8. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. *Цитокины и воспаление*. 2004; 1: 1–6. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124398> [Ershov F.I., Narovlyanskii A.N., Mezenceva M.V. Rannie citokinovie reakcii pri virusnih infekciyah. *Citokini i vospalenie*. 2004; 1: 1–6. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124398> (in Russian).]
9. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речанова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 [Truhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. Ostrie respiratornie virusnie infekcii: aktualnie voprosi diagnostiki, profilaktiki i lecheniya v praktike terapevta. *Terapevticheskii arhiv*. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 (in Russian).]
10. Трухан Д.И., Багисева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю. Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839 [Truhan D.I., Bagisheva N.V., Mordik A.V., Nebesnaya E.YU. Aminodigidroftalazindion natriya v profilaktike, lechenii i reabilitacii pacientov s zabolevaniyami organov dihaniya. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839 (in Russian).]
11. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Dosh'cin V.L. et al. Osobennosti vedeniya komorbidnih pacientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19). *Nacionalnii Konsensus 2020. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
12. Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J et al. Are Nutraceuticals Effective in COVID-19 and Post-COVID Prevention and Treatment? *Foods* 2022; 11 (18): 2884. DOI: 10.3390/foods11182884
13. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085 [Truhan D.I., Davidov E.L., Chusova N.A. Nutricevtiki v profilaktike, lechenii i na etape reabilitacii posle novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19). *Clinical review for general practice*. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085 (in Russian).]
14. Pecora F, Persico F, Argentiero A et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12 (10): 3198. DOI: 10.3390/nu12103198
15. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (4): 367–82. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.015
16. Thirumdas R, Kothakota A, Pandiselvam R et al. Role of food nutrients and supplementation in fighting against viral infections and boosting immunity: A review. *Trends Food Sci Technol* 2021; 110: 66–77. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.01.069
17. Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients* 2020; 12 (9): 2738. DOI: 10.3390/nu12092738
18. Cámara M, Sánchez-Mata MC, Fernández-Ruiz V et al. A Review of the Role of Micronutrients and Bioactive Compounds on Immune System Supporting to Fight against the COVID-19 Disease. *Foods* 2021; 10 (5): 1088. DOI: 10.3390/foods10051088
19. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health* 2020; 3 (1): 74–92. DOI: 10.1136/bmjnp-2020-000085
20. Shakoob H, Feehan J, Al Dhaheri AS et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* 2021; 143: 1–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
21. Kumar P, Kumar M, Bedi O et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology* 2021; 6: 1–16. DOI: 10.1007/s10787-021-00826-7
22. Subedi L, Tchen S, Gaire BP et al. Adjunctive Nutraceutical Therapies for COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (4): 1963. DOI: 10.3390/ijms22041963
23. Farzana M, Shahriar S, Jeba FR et al. Functional food: complementary to fight against COVID-19. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci* 2022; 11 (1): 33. DOI: 10.1186/s43088-022-00217-z
24. Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE et al. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020; 12 (10): 2992. DOI: 10.3390/nu12102992
25. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci* 2021; 10 (1): 33. DOI: 10.1186/s43088-021-00123-w
26. Jan A, Tinkov A, Strand TA et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients* 2020; 12 (8): 2358. DOI: 10.3390/nu12082358
27. Iddir M, Brito A, Dingeo G et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020; 12 (6): 1562. DOI: 10.3390/nu12061562
28. Clemente-Suárez VJ, Ramos-Campo DJ, Mielgo-Ayuso J et al. Nutrition in the Actual COVID-19 Pandemic. A Narrative Review. *Nutrients* 2021; 13 (6): 1924. DOI: 10.3390/nu13061924
29. Akhtar S, Das JK, Ismail T et al. Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. *Nutr Rev* 2021; 79 (3): 289–300. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa063
30. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *J Transl Med* 2020; 18 (1): 415. DOI: 10.1186/s12967-020-02594-4
31. Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R et al. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 570122. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570122
32. Vahid F, Rahmani D. Can an anti-inflammatory diet be effective in preventing or treating viral respiratory diseases? A systematic narrative review. *Clin Nutr ESPEN* 2021; 43: 9–15. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.04.009
33. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients* 2020; 12 (9): 2550. DOI: 10.3390/nu12092550
34. Dharmalingam K, Birdi A, Tomo S et al. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian J Clin Biochem* 2021; Feb 12: 1–11. DOI: 10.1007/s12291-021-00961-6
35. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev* 2021; 79 (4): 382–93. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa067
36. Цинк, селен и витамин D. Как защищаться от COVID-19? Коронавирус COVID-19: Официальная информация о коронавирусе в России на портале – стопкоронавирус.рф. URL: <https://xn--80aesfpebagmfbcoa.xn--p1ai/news/20201024-1315.html> [Cink, selen i vitamin D. Kak zash'ish'atsya ot COVID-19? Koronavirus COVID-19: Oficialnaya informaciya o koronavirusе v Rossii na portale – stopkoronavirus.rf. URL: <https://xn--80aesfpebagmfbcoa.xn--p1ai/news/20201024-1315.html> (in Russian).]
37. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl. 2): 447S–463S. DOI: 10.1093/ajcn/68.2.447S

38. Li J, Cao D, Huang Y et al. Zinc Intakes and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Front Nutr* 2022; 9: 798078. DOI: 10.3389/fnut.2022.798078
39. Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res* 2021; 14: 527–50. DOI: 10.2147/JIR.S295377
40. Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M et al. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1261. DOI: 10.3390/nu13041261
41. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R et al. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2022; 77 (5): 1373–88. DOI: 10.1111/all.15136
42. Patel O, Chinni V, El-Khoury J et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93 (5): 3261–7.
43. Scarpellini E, Balsiger LM, Maurizi V et al. Zinc and gut microbiota in health and gastrointestinal disease under the COVID-19 suggestion. *Biofactors* 2022; 48 (2): 294–306. DOI: 10.1002/biof.1829
44. Skalny AV, Rink L, Ajsuakova OP et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020; 46 (1): 17–26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575
45. Han YS, Chang GG, Juo CG et al. Papain-like protease 2 (PLP2) from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV): expression, purification, characterization, and inhibition. *Biochemistry* 2005; 44 (30): 10349–59. DOI: 10.1021/bio504761
46. Rieder AS, Deniz BF, C Netto CA, Wyse ATS. A Review of In Silico Research, SARS-CoV-2, and Neurodegeneration: Focus on Papain-Like Protease. *Neurotox Res* 2022; 40 (5): 1553–69. DOI: 10.1007/s12640-022-00542-2
47. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 343–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.014
48. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19. *Pathogenesis*. *Front Immunol* 2020; 11: 1712. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01712
49. Heller RA, Sun Q, Hackler J et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* 2021; 38: 101764. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101764
50. Wessels I, Rolles B, Slusarenko AJ, Rink L. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. *Br J Nutr* 2022; 127 (2): 214–32. DOI: 10.1017/S0007114521000738
51. Marreiro DDN, Cruz KJC, Oliveira ARS et al. Antiviral and immunological activity of zinc and possible role in COVID-19. *Br J Nutr* 2022; 127 (8): 1172–9. DOI: 10.1017/S0007114521002099
52. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res* 2021; 199 (2): 550–8. DOI: 10.1007/s12011-020-02194-9
53. de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN* 2020; 38: 65–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.06.003
54. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2021; 11 (11): e047474. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047474
55. Imran M, Fatima W, Alzahrani AK et al. Development of Therapeutic and Prophylactic Zinc Compositions for Use against COVID-19: A Glimpse of the Trends, Inventions, and Patents. *Nutrients* 2022; 14 (6): 1227. DOI: 10.3390/nu14061227
56. Pedrosa LFC, Barros ANAB, Leite-Lais L. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 47: 9–27. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.11.003
57. Pechlivanidou E, Vlachakis D, Tsarouhas K et al. The prognostic role of micronutrient status and supplements in COVID-19 outcomes: A systematic review. *Food Chem Toxicol* 2022; 162: 112901. DOI: 10.1016/j.fct.2022.112901
58. Sadeghsoltani F, Mohammadzadeh I, Safari MM et al. Zinc and Respiratory Viral Infections: Important Trace Element in Anti-viral Response and Immune Regulation. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200 (6): 2556–71. DOI: 10.1007/s12011-021-02859-z
59. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res* 2022; 27 (1): 70. DOI: 10.1186/s40001-022-00694-z
60. Martínez SS, Huang Y, Acuna L et al. Role of Selenium in Viral Infections with a Major Focus on SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci* 2021; 23 (1): 280. DOI: 10.3390/ijms23010280
61. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11 (2): 251. DOI: 10.3390/antiox11020251
62. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098
63. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules* 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
64. Bermano G, Méplan C, Mercer DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr* 2021; 125 (6): 618–27. DOI: 10.1017/S0007114520003128
65. Khatiwada S, Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep* 2021; 10 (2): 125–36. DOI: 10.1007/s13668-021-00354-4
66. Tomo S, Saikiran G, Banerjee M, Paul S. Selenium to selenoproteins – role in COVID-19. *EXCLI J* 2021; 20: 781–91. DOI: 10.17179/excli2021-3530
67. Fakhrolmobasheri M, Mazaheri-Tehrani S, Kieliszek M et al. COVID-19 and Selenium Deficiency: a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200 (9): 3945–56. DOI: 10.1007/s12011-021-02997-4
68. Alshammari MK, Fatima W, Alraya RA et al. Selenium and COVID-19: A spotlight on the clinical trials, inventive compositions, and patent literature. *J Infect Public Health* 2022; 15 (11): 1225–33. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.09.011
69. Schomburg L. Selenium Deficiency in COVID-19-A Possible Long-Lasting Toxic Relationship. *Nutrients* 2022; 14 (2): 283. DOI: 10.3390/nu14020283
70. Schomburg L. Selenoprotein P – Selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status. *Free Radic Biol Med* 2022; 191: 150–63. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.022
71. Lima LW, Nardi S, Santoro V, Schiavon M. The Relevance of Plant-Derived Se Compounds to Human Health in the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic Era. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 (7): 1031. DOI: 10.3390/antiox10071031
72. Im JH, Je YS, Baek J et al. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 390–3. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018
73. Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res* 2021; Jul 1: 1–6. DOI: 10.1007/s12011-021-02797-w
74. Skesters A, Kustovs D, Lece A et al. Selenium, selenoprotein P, and oxidative stress levels in SARS-CoV-2 patients during illness and recovery. *Inflammopharmacology* 2022; 30 (2): 499–503. DOI: 10.1007/s10787-022-00925-z
75. Zhang J, Saad R, Taylor EW, Rayman MP. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol* 2020; 37: 101715. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101715
76. Oliveira CR, Viana ET, Gonçalves TF et al. Therapeutic use of intravenous selenium in respiratory and immunological diseases: evidence based on reviews focused on clinical trials. *Adv Respir Med* 2022. DOI: 10.5603/ARM.a2022.0018
77. Khatiwada S, Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep* 2021; 10 (2): 125–36. DOI: 10.1007/s13668-021-00354-4
78. Majeed M, Nagabhushanam K, Prakashan P, Mundkur L. Can Selenium Reduce the Susceptibility and Severity of SARS-CoV-2? A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (9): 4809. DOI: 10.3390/ijms23094809
79. Rayman MP, Taylor EW, Zhang J. The relevance of selenium to viral disease with special reference to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Proc Nutr Soc* 2022; Aug 19: 1–12. DOI: 10.1017/S0029665122002646
80. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses* 2020; 143: 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878
81. Taheri S, Asadi S, Nilashi M et al. A literature review on beneficial role of vitamins and trace elements: Evidence from published clinical studies. *J Trace Elem Med Biol* 2021; 67: 126789. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126789
82. Engin AB, Engin ED, Engin A. Can iron, zinc, copper and selenium status be a prognostic determinant in COVID-19 patients? *Environ Toxicol Pharmacol* 2022; 95: 103937. DOI: 10.1016/j.etap.2022.103937
83. Fiorino S, Gallo C, Zippi M et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32 (10): 2115–31. DOI: 10.1007/s40520-020-01669-y
84. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a

- systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176
85. Diyya ASM, Thomas NV. Multiple Micronutrient Supplementation: As a Supportive Therapy in the Treatment of COVID-19. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 3323825. DOI: 10.1155/2022/3323825
 86. Shahbaz U, Fatima N, Basharat S et al. Role of vitamin C in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *AIMS Microbiol* 2022; 8 (1): 108–24. DOI: 10.3934/microbiol.2022010
 87. Ebrahimzadeh-Attari V, Panahi G, Hebert JR et al. Nutritional approach for increasing public health during pandemic of COVID-19: A comprehensive review of antiviral nutrients and nutraceuticals. *Health Promot Perspect* 2021; 11 (2): 119–36. DOI: 10.34172/hpp.2021.17
 88. Abobaker A, Alzui A, Alraiedt AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep* 2020; 72 (6): 1517–28. DOI: 10.1007/s43440-020-00176-1
 89. Uddin MS, Millat MS, Baral PK et al. The protective role of vitamin C in the management of COVID-19: A Review. *J Egypt Public Health Assoc* 2021; 96 (1): 33. DOI: 10.1186/s42506-021-00095-w
 90. Carr AC, Gombart AF. Multi-Level Immune Support by Vitamins C and D during the SARS-CoV-2 Pandemic. *Nutrients* 2022; 14 (3): 689. DOI: 10.3390/nu14030689
 91. Holford P, Carr AC, Zawari M, Vizcaychipi MP. Vitamin C Intervention for Critical COVID-19: A Pragmatic Review of the Current Level of Evidence. *Life (Basel)* 2021; 11 (11): 1166. DOI: 10.3390/11111166
 92. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18 (12): 1259–61. DOI: 10.1080/14787210.2020.1794819
 93. Olczak-Pruc M, Swieczkowski D, Ladny JR et al. Vitamin C Supplementation for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022; 14 (19): 4217. DOI: 10.3390/nu14194217
 94. Vollbracht C, Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol* 2022; 13: 899198. DOI: 10.3389/fphar.2022.899198
 95. Firouzi S, Pahlavani N, Navashenq JG et al. The effect of Vitamin C and Zn supplementation on the immune system and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Nutr Open Sci* 2022; 44: 144–54. DOI: 10.1016/j.nutos.2022.06.006
 96. Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br J Nutr* 2021; 126 (11): 1663–72. DOI: 10.1017/S0007114521000246
 97. Li R, Wu K, Li Y et al. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging (Albany NY)* 2020; 12 (15): 15784–96. DOI: 10.18632/aging.103888
 98. Tepasse PR, Vollenberg R, Fobker M et al. Vitamin A Plasma Levels in COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. *Nutrients* 2021; 13 (7): 2173. DOI: 10.3390/nu13072173
 99. Ebrahimzadeh-Attari V, Panahi G, Hebert JR et al. Nutritional approach for increasing public health during pandemic of COVID-19: A comprehensive review of antiviral nutrients and nutraceuticals. *Health Promot Perspect* 2021; 11 (2): 119–36. DOI: 10.34172/hpp.2021.17
 100. Tavakol S, Seifalian AM. Vitamin E at a high dose as an anti-ferrop-tosis drug and not just a supplement for COVID-19 treatment. *Biotechnol Appl Biochem* 2021; 10.1002/bab.2176. DOI: 10.1002/bab.2176.
 101. Lai YJ, Chang HS, Yang YP et al. The role of micronutrient and immunomodulation effect in the vaccine era of COVID-19. *J Chin Med Assoc* 2021; 84 (9): 821–6. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000587
 102. Rataan AO, Geary SM, Zakharia Y et al. Potential Role of Selenium in the Treatment of Cancer and Viral Infections. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (4): 2215. DOI: 10.3390/ijms23042215
 103. Midha IK, Kumar N, Kumar A, Madan T. Mega doses of retinol: A possible immunomodulation in Covid-19 illness in resource-limited settings. *Rev Med Virol* 2021; 31 (5): 1–14. DOI: 10.1002/rmv.2204
 104. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на неспецифическую профилактику. *Фарматека*. 2021; 10: 34–45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45 [Truhan D.I., Davidov E.L. Mesto i rol terapevta i vracha obsh'ei praktiki v kuracii komorbidnih pacientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19): akcent na nespecificheskuyu profilaktiku. *Farmateka*. 2021; 10: 34–45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45 (in Russian).]
 105. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А., Чусов И.С. Возможно-сти терапевта в профилактике и на реабилитационном этапе после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021; 5: 6–15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064 [Truhan D.I., Davidov E.L., Chusova N.A., Chusov I.S. Vozmozhnosti terapevta v profilaktike i na reabilitacionnom etape posle novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19) komorbidnih pacientov s arterial-noi gipertenziei. *Clinical review for general practice*. 2021; 5: 6–15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064 (in Russian).]
 106. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап. *Фарматека*. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 [Truhan D.I., Davidov E.L. Mesto i rol terapevta i vracha obsh'ei praktiki v kuracii komorbidnih pacientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19): akcent na reabilitacionnii etap. *Farmateka*. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 (in Russian).]
 107. Борисов В.В. Еще раз о COVID-19 (клиническая лекция). *Клиниче-ский разбор в общей медицине*. 2022; 2: 13–21. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00121 [Borisov V.V. Esh'e raz o COVID-19 (klinicheskaya lekcija). *Clinical review for general practice*. 2022; 2: 13–21. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00121 (in Russian).]
 108. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщи-ны и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (7): 63–8. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68. [Borisov V.V. Mikroelementy selen i cink v organizme zhensh'ini i muzhchiny: problemi i resheniya. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (7): 63–8. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68 (in Russian).]
 109. Борисов В.В. Российская демография, пути улучшения мужского и женского здоровья в аспекте фертильности. *Мнение уролога и репродуктолога*. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 10–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425 [Borisov V.V. Rossiiskaya demografiya, puti uluchsheniya muzhskogo i zhenskogo zdorov'ya v aspekte fertilitnosti. *Mnenie urologa i re-produktologa*. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 10–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425 (in Russian).]
 110. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Ге-матология. СПб: СпецЛит, 2017. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198> [Truhan D.I., Viktorova I.A. Nefrologiya. Endokrinologiya. Gema-tologiya. Saint Petersburg: SpecLit, 2017. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198> (in Russian).]
 111. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб: СпецЛит, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392560> [Truhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni. Saint Pe-tersburg: SpecLit, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392560> (in Russian).]
 112. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диа-гностика и лечение. СПб: СпецЛит, 2022. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> [Tarasova L.V., Truhan D.I. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnosti-ka i lechenie. Saint Petersburg: SpecLit, 2022. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> (in Russian).]
 113. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багисева Н.В. Болезни органов дыхания: актуальные аспекты клиники, диагностики и лече-ния. СПб: СпецЛит, 2022. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49459552> [Truhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Bolezni organov di-haniya: aktualnie aspekti kliniki, diagnostiki i lecheniya. Saint Pe-tersburg: SpecLit, 2022. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49459552> (in Russian).]
 114. Mahluji S, Jalili M, Ostadrahimi A et al. Nutritional management of diabetes mellitus during the pandemic of COVID-19: a compre-hensive narrative review. *J Diabetes Metab Disord* 2021; 20 (1): 1–10. DOI: 10.1007/s40200-021-00784-5
 115. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *The Lancet Respirato-ry Medicine* 2021; 9 (2): 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
 116. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)* 2021; 21 (1): e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
 117. Oronsky B, Larson C, Hammond TC et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; Feb 20: 1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3

118. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324 (6): 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
119. Townsend L, Dowds J, O'Brien K et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021; Jan 8. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
120. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
121. Salamanna F, Veronesi F, Martini L et al. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 653516. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516
122. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021; 36: 100899. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100899
123. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 (5): 418. DOI: 10.3390/medicina57050418
124. Hellwig S, Domschke K. Post-COVID syndrome-Focus fatigue. *Nervenarzt* 2022; 93 (8): 788–96. DOI: 10.1007/s00115-022-01306-1
125. Campagnolo N, Johnston S, Collatz A et al. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2017; 30 (3): 247–59. DOI: 10.1111/jhn.12435
126. Bjørklund G, Dadar M, Pen JJ et al. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 1000–7. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.076
127. Maksoud R, Balinas C, Holden S et al. A systematic review of nutraceutical interventions for mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2021; 19 (1): 81. DOI: 10.1186/s12967-021-02742-4
128. Ostojic SM. Diagnostic and Pharmacological Potency of Creatine in Post-Viral Fatigue Syndrome. *Nutrients* 2021; 13 (2): 503. DOI: 10.3390/nu13020503
129. Logan AC, Wong C. Chronic fatigue syndrome: oxidative stress and dietary modifications. *Altern Med Rev* 2001; 6 (5): 450–9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11703165/>
130. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021; 72 (11): 384–96. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
131. Bornstein SR, Voit-Bak K, Donate T et al. Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: Is there a role for extracorporeal apheresis? *Mol Psychiatry* 2022; 27 (1): 34–7. DOI: 10.1038/s41380-021-01148-4
132. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med* 2021; 27 (9): 895–6. DOI: 10.1016/j.molmed.2021.06.002
133. Tziastoudi M, Cholevas C, Stefanidis I, Theoharides TC. Genetics of COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Ann Clin Transl Neurol* 2022. DOI: 10.1002/acn3.51631
134. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther Adv Infect Dis* 2021; 8: 20499361211009385. DOI: 10.1177/20499361211009385
135. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett* 2003; 2; 335 (3): 151–4. DOI: 10.1016/s0304-3940(02)01058-3
136. Maggini S, Óvári V, Ferreres Giménez I, Pueyo Alamán MG. Benefits of micronutrient supplementation on nutritional status, energy me-

- tabolism, and subjective wellbeing. *Nutr Hosp* 2021; 38 (Spec. №2): 3–8. DOI: 10.20960/nh.03788
137. Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. Lower serum zinc in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): relationships to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. *J Affect Disord* 2006; 90 (2–3): 141–7. DOI: 10.1016/j.jad.2005.11.002
 138. Castro-Marrero J, Zaragozá MC, López-Vilchez I et al. Effect of Melatonin Plus Zinc Supplementation on Fatigue Perception in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 (7): 1010. DOI: 10.3390/antiox10071010
 139. Shao C, Song J, Zhao S et al. Therapeutic Effect and Metabolic Mechanism of A Selenium-Polysaccharide from Ziyang Green Tea on Chronic Fatigue Syndrome. *Polymers (Basel)* 2018; 10 (11): 1269. DOI: 10.3390/polym10111269
 140. Beligaswatta C, Sudasinghe D, De Silva S, Davenport A. Prevalence and correlates of low plasma selenium concentrations in peritoneal dialysis patients. *J Trace Elem Med Biol* 2022; 69: 126899. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126899
 141. Miwa K, Fujita M. Increased oxidative stress suggested by low serum vitamin E concentrations in patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol* 2009; 136 (2): 238–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.051
 142. Miwa K, Fujita M. Fluctuation of serum vitamin E (alpha-tocopherol) concentrations during exacerbation and remission phases in patients with chronic fatigue syndrome. *Heart Vessels* 2010; 25 (4): 319–23. DOI: 10.1007/s00380-009-1206-6
 143. Joustra ML, Minovic I, Janssens KAM et al. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0176631. DOI: 10.1371/journal.pone.0176631
 144. Kodama M, Kodama T. Four problems with the clinical control of interstitial pneumonia, or chronic fatigue syndrome, using the megadose vitamin C infusion system with dehydroepiandrosterone-cortisol annex. *In Vivo* 2006; 20 (2): 285–91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16634532/>
 145. Butters D, Whitehouse M. COVID-19 and nutraceutical therapies, especially using zinc to supplement antimicrobials. *Inflammopharmacology* 2021; 29 (1): 101–5. DOI: 10.1007/s10787-020-00774-8
 146. Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1154. DOI: 10.3390/nu13041154
 147. Chiveste T, Matizandzo JT, Musa OAH et al. The prevalence of adaptive immunity to COVID-19 and reinfection after recovery – a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Pathog Glob Health* 2022; 116 (5): 269–81. DOI: 10.1080/20477724.2022.2029301
 148. Sotoodeh Ghorbani S, Taherpour N, Bayat S et al. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022; 94 (1): 44–53. DOI: 10.1002/jmv.27281
 149. Mao Y, Wang W, Ma J et al. Reinfection rates among patients previously infected by SARS-CoV-2: systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2021; 135 (2): 145–52. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001892
 150. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Baccolini V et al. Risk of reinfection and disease after SARS-CoV-2 primary infection: Meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2022; 52 (10): e13845. DOI: 10.1111/eci.13845

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Иванова Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Darya S. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID 0000-0002-4145-7969

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022

Комплексная терапия астении и снижения когнитивных функций на фоне перенесенной COVID-19-инфекции в реальной клинической практике

Д.И. Мороз^{1,2}, А.С. Исаева¹, И.А. Лавриненко¹, Д.В. Семин³

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²ООО «Эзрамед Клиник», Омск, Россия;

³БУЗОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Омск, Россия
danismoroz@mail.ru

Аннотация

Синдром астении является актуальной проблемой в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ввиду высокой частоты встречаемости независимо от тяжести перенесенного заболевания, данное состояние может развиваться у всех пациентов, перенесших COVID-19. Клиническая картина постковидного синдрома очень разнообразна, но наиболее распространенными являются астенические нарушения, тревожно-депрессивные расстройства и когнитивные нарушения.

Ключевые слова: COVID-19, астения, когнитивные функции, тревога, пост-COVID-синдром.

Для цитирования: Мороз Д.И., Исаева А.С., Лавриненко И.А., Семин Д.В. Комплексная терапия астении и снижения когнитивных функций на фоне перенесенной COVID-19-инфекции в реальной клинической практике. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 47–50. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00161

Complex therapy of asthenia and cognitive decline against the background of COVID-19 infection in real clinical practice

Denis I. Moroz^{1,2}, Anna S. Isaeva¹, Inna A. Lavrinenko¹, Dmitry V. Semin³

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Ezramed Clinic, Omsk, Russia;

³Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Omsk, Russia
danismoroz@mail.ru

Abstract

Asthenia syndrome is an actual problem during the pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19) due to the high frequency of occurrence, regardless of the severity of the disease, this condition can develop in all patients who have had COVID-19. The clinical picture of postcovid syndrome is very diverse, but the most common are asthenic disorders, anxiety-depressive disorders and cognitive disorders.

Key words: COVID-19, asthenia, cognitive functions, anxiety, post-COVID syndrome.

For citation: Moroz D.I., Isaeva A.S., Lavrinenko I.A., Semin D.V. Complex therapy of asthenia and cognitive decline against the background of COVID-19 infection in real clinical practice. Clinical review for general practice. 2022; 5: 47–50. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00161

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [1], которая и в настоящее время является актуальной проблемой для систем здравоохранения и врачей разных специальностей. И если в начале пандемии основной акцент был направлен на профилактику инфекции и ведение пациентов, заболевших COVID-19 [2, 3], то в настоящее время возрастает актуальность курации пациентов в реабилитационном периоде, после перенесенной инфекции [4–6].

В середине 2020 г. в средствах массовой информации и социальных сетях появились термины «Long COVID» или «Long-haul COVID», которые с августа 2020 г. получили признание научного сообщества и стали использоваться по рекомендации Всемирной организации здравоохранения в качестве обозначения пост-COVID-синдрома (Post-COVID-19 syndrome). Международная

классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в настоящее время дополнена кодом U09.9 – «Состояние после COVID-19 неуточненное» [7].

В руководстве Британского национального института здравоохранения (National Institute for Health and Care Excellence) даны два определения «пост-острого» (или «длительного») COVID-19 [8, 9]:

1) продолжающийся симптоматический COVID-19 для пациентов, у которых все еще есть симптомы в период между 4 и 12-й неделями после начала острых симптомов;

2) пост-COVID-19-синдром для людей, симптомы которых сохраняются более 12 нед после появления острых симптомов.

Широкий спектр возможных проявлений пост-COVID-синдрома позволяет рассматривать его в качестве междисциплинарной проблемы и, соответственно, предполагает активное участие на реабилитационном

этапе не только терапевта и пульмонолога, но и иммунолога, невролога, психотерапевта и врачей других специальностей [6, 10].

Часто у пациентов в рамках пост-COVID-синдрома отмечаются изменения со стороны органов дыхания [11–13]. Далее по частоте в рамках пост-COVID-синдрома следуют различные расстройства со стороны нервной системы, головная боль, нарушения сна, повышение тревожности [14]. К проявлениям пост-COVID-синдрома относятся психические симптомы (депрессия, тревога, посттравматические симптомы и когнитивные нарушения), которые могут быть связаны с психологическими факторами и нейробиологическими травмами. Неврологические симптомы включают аносмию, агевзию, общую астению, головокружение, головную боль, судорожный синдром [15].

На высокую частоту астенического синдрома после COVID-19 указывают отечественные [16, 17] и зарубежные [18–21] обзоры и исследования. Так в группе медицинских работников, перенесших инфекцию COVID-19, по сравнению с общей популяцией [21] среди симптомов со статистически значимыми результатами преобладали астения, миалгия и мозговой туман (принятое международное название – brain fog [22]).

Приведем клинический пример из нашей практики.

Пациентка М., 48 лет, обратилась к неврологу 28.12.2021 с жалобами на снижение памяти, сонливость, нарушение концентрации внимания, «туман в голове», снижение активности и трудоспособности, тревогу.

Из анамнеза болезни известно, что считает себя больной с ноября 2020 г., после того как перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (результат полимеразной цепной реакции положительный). На мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки: КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусной этиологии. Примерный объем выявленных изменений в легких – КТ-2. Сатурация – SpO_2 – 95%, Лечение проходила амбулаторно, принимала противовирусные препараты, антибиотики, витамины (витамин С).

С весны 2021 г. заметила выраженную сонливость, снижение трудоспособности. Самостоятельно в течение месяца принимала фабомотизол 10 мг 3 раза в день без эффекта. В августе 2021 г. обратилась к участковому терапевту. Был установлен предварительный диагноз: состояние после перенесенного COVID-19 (ноябрь 2020 г.). Постковидная энцефалопатия? Астенический синдром. Было назначено обследование: развернутый общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, креатинин, мочевины, магний, цинк, С-реактивный белок). Все лабораторные показатели были в пределах референсных значений. На электрокардиограмме – умеренно выраженные признаки нарушения метаболических процессов в миокарде. Флюорография органов грудной клетки без особенностей.

Врачом-терапевтом было рекомендовано в условиях дневного стационара внутривенное капельное введение 10 мл комбинированного раствора, содержащего янтарную кислоту + инозин + никотинамид + рибофлавин на 200 мл 0,9% NaCl, №10. Затем этилметилгидроксипиридина сукцинат 5 мл внутривенно струйно на 5 мл 0,9% NaCl, №5.

На фоне проведения назначенной инфузионной терапии пациентка положительной динамики не отмечала. В связи с этим обратилась к неврологу.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное. Рост 170 см, масса тела 69 кг. Тип конституции: нормостенический. Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 65 уд/мин. Дыхание жесткое, единичные сухие хрипы выслушиваются по всей поверхности легких. Частота дыхательных движений 17 в 1 мин. Перкуторный звук ясный легочный над всей поверхностью легких. Живот мягкий безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: общемозговой синдром не выражен. Менингеальные знаки отрицательны. Черепно-мозговые нервы: глазные щели D=S, зрачки D=S, фотореакции живые. Нистагм: установочный горизонтальный. Движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция сохранена. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненная. Лицо симметричное. Чувствительность сохранена. Язык по центру. Глоточный рефлекс в норме. Речь внятная. Голос звучный. Глотание не нарушено.

При осмотре: объем движений в суставах полный. Напряжение мышц без особенностей. Тонус мышц обычный, парезов, параличей нет. Сухожильные рефлексы с рук D=S, умеренные, коленные D=S, умеренные. Ахилловы D=S, умеренные. Патологические знаки отрицательны.

Координационные пробы: пальценосовую пробу выполняет без особенностей, в позе Ромберга покачивание. При ходьбе устойчива. Чувствительность: без особенностей.

Пальпация позвоночника безболезненна. Симптомы натяжения отрицательны.

По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) – тревога 9 баллов, депрессия 12 баллов. По субъективной шкале оценки астении (MFI-20) – наличие общей астении (16 баллов), понижение активности (15 баллов), физическая (15 баллов) и психическая (16 баллов) астения, при отсутствии снижения мотивации (12 баллов). Мини-тест психического состояния (MMSE) – 20 баллов.

Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга 18.12.2021: признаки единичных мелких очагов глиозных изменений в белом веществе головного мозга, вероятно, сосудистого генеза, умеренное расширение наружных арахноидальных ликворных пространств.

Был выставлен диагноз: хроническая ишемия мозга на фоне единичных мелких очагов глиозных изменений в белом веществе головного мозга, вероятно, сосудистого генеза, умеренное расширение наружных арахноидальных ликворных пространств. Постковидный синдром. Умеренно выраженное снижение когнитивных функций. Астено-депрессивный синдром.

Назначения включали рекомендации по режиму дня (достаточный сон, режим труда и отдыха, ежедневные прогулки на свежем воздухе), питанию (диета с ограничением жирного, сладкого, мучного, колбас и колбасных изделий, копченых продуктов, солений, продуктов быстрого приготовления), комбинированную медикаментозную терапию с применением ноотропов, антидепрессантов, витаминно-минеральных комплексов:

- 1) холина альфосцерат 400 мг по 2 капсулы утром в 8:00, 1 капсула в 15:00;
- 2) вортиоксетин 10 мг по 1 таблетке в обед после еды;
- 3) комбинированный витаминно-минеральный комплекс с выраженным антиоксидантным и иммуномодулирующим действием (селен – 0,05 мг; цинк – 8 мг; β -каротин – 4,8 мг; витамин Е – 31,5 мг; витамин С – 180 мг) по 1 таблетке 1 раз в день.

При контрольном визите через 2 мес на фоне проводимого лечения пациентка отмечает значительное улучшение в виде снижения астенизации, исчезновения ощущения «тумана в голове», улучшения когни-

тивных функций, купировании тревожного состояния, что сопровождалось улучшением по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии – тревога 4 балла, депрессия 6 баллов, по субъективной шкале оценки астении (MFI-20) – отсутствие общей астении (11 баллов), понижения активности (12 баллов), физической (11 баллов) и психической (10 баллов) астении, при сохранении мотивации (11 баллов). Результат мини-теста психического состояния (MMSE) – 25 баллов.

Рекомендовано продолжить назначенное лечение в течение еще 1 мес, с очередным контролем и последующей постепенной отменой лекарственной терапии.

Приведенный клинический пример подтверждает необходимость комплексного подхода к коррекции проявлений пост-COVID-синдрома, включающего:

- 1) более широкое использование на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи скрининговых диагностических шкал и тестов (HADS, MFI-20, MMSE);
- 2) целесообразность и эффективность комплексного подхода к коррекции выявленных нарушений, в том числе и медикаментозной терапии, не ограничивая ее только использованием фабомотизола или антиоксидантов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 16 (18.08.2022)». Утв. Минздравом России. Режим доступа: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19". Versiya 16 (18.08.2022)]. Utv. Minzdravom Rossii. Rezhim dostupa: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> (in Russian).]
2. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Dotsitsyn V.L. et al. Osobennosti vedeniia komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Natsional'nyi Konsensus 2020. Kardiovaskuliarnaiia terapiia i profilaktika. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
3. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на неспецифическую профилактику. Фарматека. 2021; 10: 34–45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45 [Trukhan D.I., Davydov E.L. Mesto i rol' terapevta i vracha obshchei praktiki v kuratsii komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): aktsent na nespetsificheskuiu profilaktiku. Farmateka. 2021; 10: 34–45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45 (in Russian).]
4. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутритивные в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085 [Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A. Nutritivnye v profilaktike, lechenii i na etape reabilitatsii posle novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Clinical analysis in general medicine. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085 (in Russian).]
5. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А., Чусов И.С. Возможности терапевта в профилактике и на реабилитационном этапе после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 5: 6–15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064 [Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A., Chusov I.S. Vozmozhnosti terapevta v profilaktike i na reabilitatsionnom etape posle novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) komorbidnykh patsientov s arterial'noi gipertenziei. Clinical analysis in general medicine. 2021; 5: 6–15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064 (in Russian).]
6. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап. Фарматека. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 [Trukhan D.I., Davydov E.L. Mesto i rol' terapevta i vracha obshchei praktiki v kuratsii komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): aktsent na reabilitatsionnyi etap. Farmateka. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 (in Russian).]
7. Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. Med (N Y) 2021; 2 (5): 501–4. DOI: 10.1016/j.medj.2021.03.003
8. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long covid. BMJ 2020; 371:m4938. DOI: 10.1136/bmj.m4938
9. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. The Lancet Respiratory Medicine. 2021; 9 (2): 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
10. Oronsky B, Larson C, Hammond TC et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). Clin Rev Allergy Immunol 2021: 1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
11. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В. и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Практическая пульмонология. 2020; 1: 78–81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43863892>

- [Zaitsev A.A., Savushkina O.I., Cherniak A.V. et al. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika patsientov, perebesshikh novuiu koronavirusnuiu infektsiiu COVID-19. Prakticheskaya pul'monologiya. 2020; 1: 78–81. Rezhim dostupa: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43863892> (in Russian).]
12. Трухан Д.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания/патологические состояния органов дыхания. Медицинский совет. 2022; 16 (18): 154–61. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161
[Trukhan D.I. Novaya koronavirusnaya infektsiia (COVID-19) i zabolevaniia/patologicheskie sostoiianiia organov dykhaniia. Meditsinskii sovet. 2022; 16 (18): 154–61. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161 (in Russian).]
 13. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багисева Н.В. Болезни органов дыхания: актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения. СПб.: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49459552>
[Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Bolezni organov dykhaniia: aktual'nye aspekty kliniki, diagnostiki i lecheniia. Saint Petersburg: SpetsLit, 2022. Rezhim dostupa: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49459552> (in Russian).]
 14. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9
 15. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. QJM 2021; hcab007. DOI: 10.1093/qjmed/hcab007
 16. Zolotovskaia IA, Shatskaia PR, Davydkin IL, Shavlovskaya OA. Post-COVID-19 asthenic syndrome. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova. 2021; 121 (4): 25–30. DOI: 10.17116/jnevro202112104125
 17. Reshetova TV, Lapteva ES, Lukashkova VV, Reshetov AV. The problems of older people and directions of medical, social and psychological support during the COVID-19 pandemic. Adv Gerontol 2021; 34 (5): 679–93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34998005/>
 18. Kireyev IV, Zhabotynska NV, Vladimirova IM, Ocheredko LV. Prevention of asthenic syndrome as concomitant circumstances in post-COVID-19 patients. Wlad Lek 2021; 74 (5): 1104-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090272/#affiliation-1>
 19. Messin L, Puyraveau M, Benabdallah Y et al. COVEVOL: Natural Evolution at 6 Months of COVID-19. Viruses 2021; 13 (11): 2151. DOI: 10.3390/v13112151
 20. Mazzitelli M, Trunfio M, Sasset L et al. Factors Associated with Severe COVID-19 and Post-Acute COVID-19 Syndrome in a Cohort of People Living with HIV on Antiretroviral Treatment and with Undetectable HIV RNA. Viruses 2022; 14 (3): 493. DOI: 10.3390/v14030493
 21. El Otmani H, Nabili S, Berrada M et al. Prevalence, characteristics and risk factors in a Moroccan cohort of Long-Covid-19. Neurol Sci 2022; 43 (9): 5175–80. DOI: 10.1007/s10072-022-06138-0
 22. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. J Neurol Sci 2022; 434: 120162. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120162

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мороз Денис Игоревич – ассистент каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский ГМУ», врач-невролог ООО «Эзрамед Клиник». E-mail: danismoroz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0654-6018
Denis I. Moroz – Assistant, Omsk State Medical University, Ezramed Clinic. E-mail: danismoroz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0654-6018

Исаева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: annisa1@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9535-6100
Anna S. Isaeva – Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: annisa1@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9535-6100

Лавриненко Инна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: innalavr@list.ru; ORCID: 0000-0001-8784-6719
Inna A. Lavrinenko – Cand. Sci. (Med), Omsk State Medical University. E-mail: innalavr@list.ru; ORCID: 0000-0001-8784-6719

Семин Дмитрий Владимирович – врач психиатр-нарколог БУЗОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». E-mail: dvsemin@list.ru
Dmitry V. Semin – psychiatrist-narcologist, Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases. E-mail: dvsemin@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022

COVID-ассоциированная нейроофтальмопатия. Проблемы диагностического поиска и лечения

И.Н. Степанов¹, Е.В. Савченко¹, М.Р. Ковалева¹, Н.Ю. Шалькин²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² БУЗОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия

lena.savchenko.99@gmail.com

Аннотация

С начала пандемии COVID-19 появилось большое количество сообщений о внелегочных проявлениях инфекции, порой представляющих сложные случаи и ставящих перед специалистами серьезные диагностические задачи. Нейроофтальмологические проявления COVID-19 включают в себя оптиконеврит, острый поперечный миелит, вирусный энцефалит, токсическую энцефалопатию, лейкоэнцефалопатию, острый диссеминированный энцефаломиелит и некоторые другие нозологии. У 30,8% пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих неврологическую симптоматику, установлена идиопатическая внутричерепная гипертензия. Широта диагностического поиска усложняет задачу лечащему врачу, затрудняет выбор диагностических мероприятий и тактики лечения. В данной статье описано клиническое наблюдение за пациенткой с офтальмопатией на фоне идиопатической внутричерепной гипертензии в постковидном периоде. Случай представляет особый интерес в контексте дифференциальной диагностики с аутоиммунными заболеваниями. Нами также приведены актуальные публикации на тему офтальмопатии различной этиологии, где в том числе отражена роль новой коронавирусной инфекции в развитии глазных и неврологических симптомов. Современная эпидемиологическая ситуация предполагает обязательное включение инфекционной патологии в ряд дифференциальной диагностики. Понимание влияния COVID-19 на органы и системы и своевременная диагностика помогут сократить время, потраченное на неэффективное лечение и дорогостоящие диагностические мероприятия.

Ключевые слова: оптическая нейропатия, идиопатическая внутричерепная гипертензия, COVID-19.

Для цитирования: Степанов И.Н., Савченко Е.В., Ковалева М.Р., Шалькин Н.Ю. COVID-ассоциированная нейроофтальмопатия. Проблемы диагностического поиска и лечения. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 51–55. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00162

COVID-associated neuro-ophthalmopathy. Issues of diagnosis and treatment

Igor N. Stepanov¹, Elena V. Savchenko¹, Marina R. Kovaleva¹, Nikita Yu. Shalkin²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² Omsk Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

lena.savchenko.99@gmail.com

Abstract

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, a large number of reports on extrapulmonary manifestations of the disease have appeared, sometimes focusing on complex cases and challenging diagnostic tasks. Neuroophthalmological manifestations of COVID-19 include optic neuritis, acute transverse myelitis, viral encephalitis, toxic encephalopathy, leukoencephalopathy, acute disseminated encephalomyelitis and some other conditions. 30.8% of patients with neurological symptoms of COVID-19 have idiopathic intracranial hypertension. The breadth of the diagnostic search complicates the task of the doctor to choose right diagnostic measures and treatment tactics. This article presents the clinical observation of a patient with ophthalmopathy and idiopathic intracranial hypertension during the post-COVID period. The case deserves special attention in the context of differential diagnosis with autoimmune diseases. We also present current publications on the topic of ophthalmopathy of various etiologies, including a new coronavirus infection, focusing on its role in the development of ocular and neurological symptoms. The current epidemiological situation implies the mandatory consideration of infectious pathology during diagnostics search. Understanding the impact of COVID-19 on human organs and systems and timely diagnosis will help to reduce the time spent on ineffective treatment and expensive diagnostic measures.

Key words: optical neuropathy, idiopathic intracranial hypertension, COVID-19.

For citation: Stepanov I.N., Savchenko E.V., Kovaleva M.R., Shalkin N.Yu. COVID-associated neuro-ophthalmopathy. Issues of diagnosis and treatment. Clinical analysis in general medicine. 2022; 5: 51–55. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00162

Введение

В декабре 2019 г. весь мир охватила глобальная пандемия COVID-19. Инфекция характеризуется в основном тяжелыми респираторными осложнениями, такими как острый респираторный дистресс-синдром. Однако с течением времени появлялось все больше сообщений о внелегочных проявлениях инфекции, порой представляющих не менее сложные случаи и ставящие перед специалистами серьезные диагностические задачи.

В 2020 г. проведен метаанализ 9 исследований с общим числом – 2025 пациентов. Согласно результатам исследования, целая совокупная распространенность глазных проявлений среди пациентов с COVID-19 составила 7% [1].

Спектр клинических проявлений поражения нервной системы, вызванного SARS-CoV-2, включает в себя вовлечение различных черепных нервов, преимущественно I, VII и IX пар черепно-мозговых нервов. Симптомы поражения зрительного аппарата при заболева-

нии COVID-19/SARS-CoV-2 теоретически можно разделить на несколько групп:

- 1) поражение непосредственно глазного яблока и входящих в него структур, представленных в виде конъюнктивита или патологического слезотечения (эпифора);

- 2) сосудистые нарушения, которые могут быть представлены ишемической нейропатией зрительного нерва, окклюзией центральной артерии сетчатки и тромбозом центральной вены сетчатки;

- 3) повреждение проводящих путей, обеспечивающих полноценное функционирование зрительного анализатора (зрительный путь, зрительный тракт и т. д.) [2];

- 4) нарушение в центре зрения в головном мозге;

- 5) поражение смежных анатомических образований, которые могут привести к повреждению того или иного ранее описанного уровня.

Согласно данным литературы, нейроофтальмологические симптомы могут проявляться в любой период заболевания – как в его острую фазу, так и в восстановительный период. Имеются сообщения о потере зрения и боли при движении глазных яблок спустя 6 мес от перенесенной COVID-инфекции [3].

Нейроофтальмологические проявления COVID-19 включают в себя оптиконеврит, острый поперечный миелит, вирусный энцефалит, токсическую энцефалопатию, лейкоэнцефалопатию, острый диссеминированный энцефаломиелит и некоторые другие нозологии. При этом, согласно анализу 2021 г., офтальмологическим расстройствам, связанным с COVID-19, чаще всего подвержены женщины молодого возраста [4].

В одном из исследований 2021 г. представлены данные о том, что у 30,8% пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих неврологическую симптоматику, установлена идиопатическая внутричерепная гипертензия [5]. Сообщалось, что высокое содержание белков легкой цепи нейрофиламентов ликвора связано с высоким давлением ликвора, что может быть признаком острого воспалительного процесса. Другим предполагаемым механизмом, связанным с внутричерепной идиопатической гипертензией, является тромбоз церебрального венозного синуса [6].

О важности корректного проведения дифференциальной диагностики упоминают множество клиницистов. Ряд статей, опубликованных в «Lancet» осенью 2022 г., указывает на необходимость проведения полного клинического анализа, включающего оценку магнитно-резонансной (МР) картины мозга, орбит и сетчатки, иммунных биомаркеров для исключения гипердиагностики оптического неврита аутоиммунной природы [7].

Цель – выявить особенности диагностического поиска и лечения при нейроофтальмологических проявлениях перенесенного COVID-19.

Результаты

Приводим клинический случай.

Пациентка М. обратилась к неврологу с жалобами на двоение в глазах, ощущение тяжести в голове, ско-

ванность в шейном отделе позвоночника, онемение в руках, нестабильность артериального давления. Из анамнеза известно, что с февраля 2022 г. отмечала периодическое двоение в глазах, в связи с чем 15 февраля прошла магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга: обнаружены сосудистые очаги в виде глиоза в обоих полушариях головного мозга. По результатам исследования от 11 марта с внутривенным контрастированием были обнаружены очаги сосудистого генеза, демиелинизирующий процесс под вопросом.

В связи с полученными данными предварительный диагноз был сформулирован как «дегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) неуточненное». В соответствии с заболеванием была назначена гормональная терапия в условиях дневного стационара: преднизолон парентерально в дозировке 30 мг внутримышечно, Мексидол, дексаметазон 0,0005 по схеме 3–2–1 со снижением дозы до полной отмены, Октолипен 600 мг перорально 1 раз в сутки. К сожалению, данная терапия не возымела ожидаемого эффекта, в связи с чем 29 марта пациентка была госпитализирована в отделение неврологии №2 БУЗОО ОКБ для дообследования и, соответственно, лечения, так как ее состояние постепенно ухудшалось. При первичном осмотре в клинике были выявлены следующие неврологические симптомы: онемение верхних конечностей (без объективных данных о гипестезии), неустойчивость в позе Ромберга. На основании полученных данных при госпитализации выставлен диагноз «демиелинизирующее заболевание ЦНС; глазодвигательные нарушения; вертеброгенная дорсопатия шейного уровня, без обострения».

30 марта при осмотре с заведующим отделения были выявлены симптомы, которые ранее не выявлялись: двоение в глазах, отсутствие движения в левом глазе, боли в шее, простреливающие в затылок, онемение в руках. Объективно отмечались: сходящийся страбизм, парез отведения левого глазного яблока кнаружи, диплопия, нистагм мелкоамплитудный.

На основании полученных данных было высказано предположение о рассеянном склерозе, в связи с чем рекомендовано проведение МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. От 31 марта – МР-картина множественных очагов белого вещества полушарий головного мозга, вероятно, демиелинизирующего характера, без признаков накопления контрастного препарата (без признаков нарушения гематоэнцефалического барьера). Также была проведена МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга для выявления очага внецеребральной локализации. МРТ показала наличие дегенеративно-дистрофических изменений в шейном отделе позвоночника по типу остеохондроза и спондилоартроза, протрузию дисков С6–С7, грыжи дисков С5–С6, С6–С7. Патологически измененного МР-сигнала от оболочек и структуры спинного мозга не регистрируется. В дополнение к исследованиям была проведена консультация нейроофтальмолога: отмечены резко выраженный отек дисков зри-

тельных нервов обоих глаз, а также среднетазовая симптоматика уровня задней спайки.

Пациентке назначено лечение в следующем объеме: Ивепред в дозировке 1000 мг, омепразол перорально в дозировке 20 мг 2 раза в день, Транквезипам перорально в дозировке 1 мг на ночь, симвастатин перорально в дозировке 20 мг вечером, лозартан перорально в дозировке 50 мг утром, амлодипин перорально в дозировке 10 мг однократно, нифедипин перорально в дозировке 10 мг вечером, гидрохлортиазид перорально в дозировке 12,5 мг утром.

На основании данных анамнеза, жалоб пациентки, данных неврологического осмотра, а также данных инструментальных и лабораторных методов исследования лечащим врачом было высказано предположение об инфекционном характере заболевания. Для подтверждения этой теории было назначено исследование крови и ликвора на вирусы и бактерии, поражающие нервную систему, а также антитела к вирусу SARS-CoV-2. Результаты исследования были неоднозначными. Исследование гуморального звена иммунитета от 04.07.2022 – повышен РСМ (0,28 ед). Суммарные антитела к *Treponema pallidum* методом иммуноферментного анализа – ИФА (иммуноглобулины – IgM, IgG, IgA) от 05.07.2022, антитела к сифилису отрицательно. ANA screen методом ИФА от 05.07.2022: ANA screen отрицательный. Исследование сыворотки крови на антитела коронавируса SARS-CoV-2 от 05.07.2022: SARS-CoV-2 IgM положительный коэффициент позитивности – 1,64 (Вектор-Бест), SARS-CoV-2 IgG положительный коэффициент позитивности – 16,3 (Вектор-Бест). Исследование ликвора от 19.05.2022: цвет ксантохромный, прозрачность мутная, белок в спинномозговой жидкости 1,32 г/л, реакция Панди ++, реакция Нонне–Аппельта +.

Исходя из полученных данных был сформулирован диагноз «множественная краниальная нейропатия с вовлечением зрительных глазодвигательных нервов постковидного периода». Однако изменений в состоянии пациентки отмечено не было.

6 мая пациентка была консультирована по телемедицине сотрудниками ФГБНУ «Научный центр неврологии». По результатам консультации рекомендовано проведение люмбальной пункции с определением внутричерепного давления, назначение Диакарба. Во время пункции было отмечено повышение давления ликвора до 890 мм вод. ст. После проведения пункции пациентка отметила кратковременное улучшение зрения. 18 мая была повторно консультирована нейроофтальмологом, обнаружены слепота на оба глаза, нарушение подвижности глазного яблока OD OS кнаружи, парез взора вверх на 2 балла, зрачки D=S, мидриаз. Диагноз нейроофтальмолога: оптическая нейропатия, ангиоретинопатия (не исключается васкулит ЦНС), переход в атрофию дисков зрительного нерва, заинтересованность VI пары черепного нерва. Среднетазовая симптоматика уровня задней спайки. Лечащим врачом 1 июня был сформирован заключительный клинический диагноз: энцефалопатия с развитием очаговых из-

менений головного мозга сосудистого генеза, идиопатическая внутричерепная гипертензия. Оптическая нейропатия, ангиоретинопатия, переход в атрофию дисков зрительных нервов ОУ. Заинтересованность глазодвигательных нервов в постковидном периоде. Гипертоническая болезнь, степень 2, риск 3. Поствоспалительные изменения нижней доли левого легкого по типу единичных участков резидуального «матового стекла». Пациентка была выписана домой со следующими рекомендациями: прием Диакарба 0,25 по 2 таблетки 2 раза в день, Панангина по 1 таблетке 3 раза в день, лозартана 100 мг утром, амлодипина 10 мг вечером, измерение артериального давления.

В июле в связи с отсутствием улучшения состояния пациентка госпитализирована вновь. Находилась на стационарном лечении 10 дней, к моменту выписки – без положительной динамики, рекомендованы наблюдение у врача-невролога и повторный курс стационарного лечения через 1–2 мес.

Обсуждение

У пациентки М. при поступлении были выявлены симптомы (двоение в глазах, ощущение тяжести в голове, скованность в шейном отделе позвоночника, онемение в руках), которые не вписывались в классическое описание многих болезней ЦНС, однако простор для диагностического поиска был обозначен четко: на первый план выходили глазодвигательные нарушения.

Дифференциальный диагноз по имеющимся симптомам представлялся нам следующим образом:

1. Оптиконевромиелит, или болезнь Девика. Классическим проявлением являются оптиконеврит с одновременно возникающим билатеральным дебютом и миелопатическое поражение спинного мозга по типу парезов, параличей, нарушений координации и снижения чувствительности [8]. Течение миелита носит тяжелый характер с молниеносным (от нескольких часов до нескольких дней) началом и зачастую выходит на передний план в клинической картине. Стоит обратить внимание, что простреливающие боли в шее с иррадиацией в затылок, онемение в верхних конечностях, неустойчивость в позе Ромберга могут напоминать миелит, а потому в данном случае эти симптомы давали все основания включить болезнь Девика в дифференциальный ряд. Однако принципиально важным для подтверждения поперечного миелита при болезни Девика является МР-картина с характерным демиелинизирующим поражением нескольких сегментов спинного мозга. В описанном нами случае методы нейровизуализации позволили исключить теорию о наличии оптиконевромиелита. Неразрешенным оставался вопрос и о вовлечении VI пары черепных нервов, поэтому диагностический поиск продолжился.

2. Говоря об офтальмологических проявлениях демиелинизирующих заболеваний, невозможно не упомянуть ретробульбарный неврит (РБН). РБН представляет собой воспаление зрительного нерва за глазным яблоком, не распространяющееся на диск n. opticus,

причем изменений на глазном дне не бывает. При этом воспалительный процесс может захватывать периферические и центральные пучки нервных волокон. В соответствии с этим в поле зрения может наблюдаться два типа изменений: сужение границ при отсутствии изменений в центральной части поля зрения и появление центральных скотом. В рамках офтальмологических нарушений пациентки М. преобладали двоение в глазах, отсутствие движения в левом глазе, прогрессирующая слепота, что не соответствует описанию РБН. Решающим для исключения РБН являлось МР-подтверждение.

3. MOG-IgG-ассоциированное расстройство. Являясь заболеванием из подгруппы демиелинизирующих заболеваний, эта нозология принципиально отличается от ближайших схожих представителей наличием у больных в сыворотке крови антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов (анти-MOG-IgG). Согласно международным рекомендациям, опубликованным в 2018 г., для данного заболевания характерны следующие признаки: значительное снижение остроты зрения или слепота в одном или обоих глазах во время или после острого оптиконеврита, частые обострения заболевания после окончания внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном или возобновление симптомов после снижения дозы оральных стероидов; выраженный двусторонний отек диска зрительного нерва по данным фундоскопии; продольно обширное поражение спинного мозга ≥ 3 смежных вертебральных сегментов, поражение конуса спинного мозга, продольное обширное поражение зрительного нерва ($>1/2$ длины предхиазмальной части) по данным МРТ позвоночника [9–11]. Неоднозначный ответ на стероидную терапию позволил заподозрить эту нозологию, однако, как и в случае с описанными заболеваниями, характер изменений в спинном мозге не соответствовал клинической картине пациентки.

По результатам дообследования было принято решение вести пациентку как больную с демиелинизирующим заболеванием, в результате чего и была назначена гормональная терапия. Незначительный, но все же положительный ответ был воспринят как подтверждение диагностической гипотезы, а утяжеление состояния со временем воспринято как развитие заболевания и решение вопроса о более агрессивном лечении. Однако данный диагноз все же вызывал ряд вопросов: почему МР-картина демиелинизирующего заболевания не соответствовала топическому диагнозу? Почему ответ на гормональную терапию не был выраженным?

Решающим диагностическим мероприятием стала люмбальная пункция, обнаружившая значительное повышение внутричерепного давления (до 890 мм вод. ст.).

Очевидным стала роль внутричерепной гипертензии в клинической картине. В период ведения пациентки нами была изучена литература, описывающая схожие клинические случаи [12–14].

Недавно описано, что инфекция SARS-CoV-2 может быть связана с нарушением свертываемости крови, запуская каскад патологических реакций, ведущих к венозной тромбоэмболии. Предполагается, что в реакции задействованы патогенные механизмы, включающие эндотелиальную дисфункцию с повышенным уровнем фактора Виллебранда, системное воспаление с активацией Toll-подобных рецепторов и прокоагуляторное состояние через активацию пути тканевого фактора. Внутричерепной венозный тромбоз считается причиной внутричерепной гипертензии, вторичной по отношению к обструкции оттока ликвора. Таким образом, мы могли бы предположить, что венозный застой может быть спровоцирован во время состояния гиперкоагуляции, вызванного инфекцией SARS-CoV-2.

Эта теория находит подтверждение в ряде статей, описывающих сходные клинические случаи [15–18]. Ассоциированные с внутричерепной гипертензией потеря зрения, головные боли и головокружения могут уменьшаться в ответ на проведенную люмбальную пункцию [19, 20]. А вероятная связь симптоматики с COVID-19 укрепила наше понимание о сложном патологическом каскаде, участвующем в нейроофтальмологических нарушениях у нашей пациентки.

В описанном нами случае позитивная динамика состояния в ответ на люмбальную пункцию была расценена как сигнал к смене лечебной тактики и вектора терапевтического ведения пациентки.

Выводы

Контекст современной эпидемиологической ситуации предполагает обязательное включение инфекционной патологии в ряд дифференциальной диагностики. Понимание влияния COVID-19 на органы и системы и своевременная диагностика помогут сократить время, потраченное на неэффективное лечение и дорогостоящие диагностические мероприятия.

В условиях амбулаторного лечения врач не всегда обладает всеми средствами и диагностическими инструментами для постановки сложного нейроофтальмологического диагноза, а потому необходимо комплексно и в динамике отслеживать состояния пациента. Необходимым представляется и обязательное включение COVID-ассоциированных состояний в дифференциальный диагностический ряд.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no potential conflicts of interest.

Литература / References

- Ling XC, Kang EY, Lin JY et al. Ocular manifestation, comorbidities, and detection of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 from conjunctiva in coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Ophthalmol* 2020; 10 (3): 153–66. DOI: 10.4103/tjo.tjo_53_20121
- Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA et al. Vascular Damage May Mimic Retinitis and Optic Neuritis in COVID-19. *Curr Eye Res* 2021; 46 (12): 1934–5. DOI: 10.1080/02713683.2021.1896743
- Jossy A, Jacob N, Sarkar S et al. COVID-19-associated optic neuritis – A case series and review of literature. *Indian J Ophthalmol* 2022; 70 (1): 310–6. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2235_21
- Azab MA, Hasanene SF, Hanifa H et al. Optic neuritis post-COVID-19 infection. A case report with meta-analysis. *Interdisciplin Neurosurg* 2021; 26: 101320. DOI: 10.1016/j.inat.2021.101320
- Espindola OM, Brandão CO, Gomes YCP et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis* 2021; 102: 155–62. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.044
- Medicherla CB, Pauley RA, Havenon A et al. Cerebral venous sinus thrombosis in the COVID-19 pandemic. *J Neuroophthalmol* 2020; 8: 741594. DOI: 10.3389/fmed.2021.741594
- Petzold A, Fraser CL, Abegg M et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurology* 2022; 21 (12): 1120–34. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00200-9
- Cross SA. Rethinking Neuromyelitis Optica (Devic Disease). *J Neuro-Ophthalmol* 2007; 27 (1): 57–60. DOI: 10.1097/WNO.0b013e3180334d27
- Калашникова А.К., Шеремет Н.Л., Андреева Н.А. и др. Оптикомиелит, ассоциированный с наличием антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (2): 132–6. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201391 [Kalashnikova A.K., Sheremet N.L., Andreeva N.A. et al. Optikomielit, associirovannyj s nalichiem antitel k glikoproteinu mielinovyh oligodendrocytov. Klinicheskij sluchaj. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (2): 132–6. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201391 (in Russian).]
- Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018; 15 (1): 134. DOI: 10.1186/s12974-018-1144-2
- Елисеева Д.Д., Васильев А.В., Шабалина А.А. и др. Энцефаломиелиты, ассоциированные с антителами к миелинолигодендроцитному гликопротеину. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (7–2): 13–23. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201391
- [Eliseeva D.D., Vasil'ev A.V., Shabalina A.A. et al. Jencefalomielity, associrovannye s antitelami k mielinoligodendrocytarnomu glikoproteinu. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120 (7–2): 13–23. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201391 (in Russian).]
- Sen M, Honavar SG, Sharma N et al. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69 (3): 488–509. DOI: 10.4103/ijo.IJO_297_21
- Bayazit I, Cokal BG, Mungan Y. Intracranial hypertension and visual loss following COVID-19: A case report. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69 (6): 1625–7. DOI: 10.4103/ijo.IJO_342_21
- Лобан Д.С., Ильина Д.В. Ишемическая оптическая нейропатия на фоне заболевания COVID-19. Проблемы и перспективы развития современной медицины. 2021; 6: 137–40. Режим доступа: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/8672>
- [Loban D.S., Il'ina D.V. Ishemicheskaja opticheskaja nejropatija na fone zabolevanija COVID-19. Problemy i perspektivy razvitiya sovremennoj mediciny. 2021; 6: 137–40. Rezhim dostupa: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/8672> (in Russian).]
- Silva MTT, Lima MA, Torezani G et al. Isolated intracranial hypertension associated with COVID-19. *Cephalalgia* 2020; 40 (13): 1452–8. DOI: 10.1177/0333102420965963
- Sardar S, Safan A, Okar L et al. The diagnostic dilemma of bilateral optic neuritis and idiopathic intracranial hypertension coexistence in a patient with recent COVID-19 infection. *Clin Case Rep* 2021; 9: 43–7. DOI: 10.1002/ccr3.4347
- Jin YP, Trope GE, El-Defrawy S et al. Ophthalmology-focused publications and findings on COVID-19: A systematic review. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31 (4): 1677–87. DOI: 10.1177/1120672121992949
- Ung L, Chodosh J. COVID-19 and the eye: alternative facts The 2022 Bowman Club, David L. Easty lecture. *BMJ Open Ophthalmol* 2022; 7 (1): 10–42. DOI: 10.1136/bmjophth-2022-001042
- Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19: A systematic review of the literature. *J Neurol Sci* 2021; 421: 117316. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117316
- Chen Q, Allot A, Lu Z. Keep up with the latest coronavirus research. *Nature* 2020; 579 (7798): 193. DOI: 10.1038/d41586-020-00694-1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Степанов Игорь Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: neuro2003@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3839-364X

Igor N. Stepanov – Cand. Sci. (Med), Omsk State Medical University. E-mail: neuro2003@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3839-364X

Савченко Елена Владиславовна – ординатор 1-го года обучения каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lena.savchenko.99@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5353-8686

Elena V. Savchenko – Neurology Resident, Omsk State Medical University. E-mail: lena.savchenko.99@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5353-8686

Ковалева Марина Романовна – ординатор 1-го года обучения каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: maringross@mail.ru

Marina R. Kovaleva – Neurology Resident, Omsk State Medical University. E-mail: maringross@mail.ru

Шалькин Никита Юрьевич – врач-невролог БУЗОО ОКБ. E-mail: greywhalefour@gmail.com

Nikita Yu. Shalkin – neurologist, Omsk Regional Clinical Hospital. E-mail: greywhalefour@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022



Клинический случай трансформации плоской лейкоплакии в веррукозную после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

А.Ф. Сулимов, Р.Р. Ашпаков, Л.Ю. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
afsulimov@yandex.ru

Аннотация

Авторами приводится описание клинического случая трансформации плоской лейкоплакии в веррукозную форму у пациента после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Приводятся результаты клинического и гистологического обследования. Неэффективность консервативного лечения предполагает необходимость проведения хирургического лечения. Строгое наблюдение и контроль за пациентами с веррукозной лейкоплакией должны быть обязательными даже после хирургического лечения, поскольку у пациентов высока частота рецидивов и злокачественная трансформация.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, плоская лейкоплакия, веррукозная лейкоплакия, диагностика, тактика лечения.

Для цитирования: Сулимов А. Ф., Ашпаков Р. Р., Трухан Л.Ю. Клинический случай трансформации плоской лейкоплакии в веррукозную после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 56–59. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00163

A clinical case of transformation of flat leukoplakia to verrucose after a new coronavirus infection (COVID-19)

Anatoly F. Sulimov, Ruslan R. Achpakov, Larisa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
afsulimov@yandex.ru

Abstract

The authors describe a clinical case of the transformation of flat leukoplakia into verrucous form in a patient after a new coronavirus infection. The results of clinical and histological examination are presented. The ineffectiveness of conservative treatment suggests the need for surgical treatment. Strict observation and monitoring of patients with verrucous leukoplakia should be mandatory even after surgical treatment, since they have a high recurrence rate and malignant transformation.

Key words: novel coronavirus infection, COVID-19, leukoplakia flat, leukoplakia verrucose, diagnosis, treatment tactics.

For citation: Sulimov A.F., Ashpakov R.R., Trukhan L.Yu. A clinical case of transformation of flat leukoplakia to verrucose after a new coronavirus infection (COVID-19). Clinical analysis in general medicine. 2022; 5: 56–59. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00163

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала вызовом для врачей разных специальностей всех стран мира [1]. Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать изменение органов и тканей полости рта, что связано с широким распространением ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) в ротовой полости, в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта, деснах и фибробластах пародонтальной связки [2, 3]. Таким образом, слизистая оболочка полости рта восприимчива к инфекции SARS-CoV-2 и может являться входными воротами для вируса, а также выполнять функцию резервуара для SARS-CoV-2 [4–6].

В специализированной медицинской литературе имеется большое число сообщений о состоянии различных органов и систем организма, развивающихся после перенесенной инфекции COVID-19 [7], однако информации про изменения слизистой оболочки полости рта в постковидном периоде немного [8].

Недостаточно освещены предопухолевые состояния, отсутствует информация о развитии канцерогеноза полости рта в постковидном периоде.

Известно, что наличие SARS-CoV-2 в организме человека может способствовать не только развитию воспалительных явлений в тканях полости рта, но и его распространению. Повышение выработки провоспалительных цитокинов [9] нарушает гомеостаз тканей и вызывает отсроченное разрешение болезней полости рта в виде развития гингивита, пародонтита, глоссита [5, 10].

Приведем клинический пример из нашей практики курации пациента после перенесенной новой коронавирусной инфекции в клинике челюстно-лицевой хирургии.

Пациент Н., 55 лет, в июле 2022 г. перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (результат полимеразной цепной реакции положительный). На **мультиспиральной компьютерной томографии (КТ)**

органов грудной клетки: КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусной этиологии. Примерный объем выявленных изменений в легких – КТ-4. Сатурация – SpO₂ – 92%. Лечение проходил в стационаре ГKB №1 им. А.Н. Кабанова: противовирусные препараты, антибиотики, антикоагулянты. Выписан через 3 нед после поступления.

После выписки из стационара пациента начали беспокоить сухость, неприятные ощущения в полости рта, периодические боли в языке и нижней челюсти. Занимался самолечением: принимал анальгетики, седативные, антигистаминные, местноанестезирующие препараты.

В сентябре с указанными жалобами обратился на кафедру челюстно-лицевой хирургии ОмГМУ. При уточнении анамнеза текущего состояния установлено, что пациент с 2016 г. периодически наблюдался и лечился у терапевта-стоматолога по поводу плоской лейкоплакии. Регулярно ходил на осмотры в поликлинику по месту жительства. Из анамнеза жизни: артериальная гипертензия 2-й степени, вредные привычки отрицает.

Ухудшение отмечает после перенесенной коронавирусной инфекции: появление парестезии (ощущение жжения, покалывания, шероховатости языка и слизистой полости рта), появление ощущения «стянутости» во рту, болезненность/боль при приеме острой и кислой пищи. Дополнительно пациент отметил резкое снижение вкусовой чувствительности и появление чувства отвращения к куриному мясу. Стал плохо переносить запах арбуза, огурцов, цитрусовых. На фоне перечисленных неприятных ощущений пациент отмечал также снижение аппетита и в связи с этим потерю массы тела.

После осмотра и общеклинического обследования установлен диагноз – плоская лейкоплакия слизистой оболочка полости рта, назначено консервативное лечение, включающее общее и местное применение кератопластических средств, витаминотерапию и препараты, улучшающие микроциркуляцию в тканях.

На контрольном визите через 1 мес жалобы пациента остались прежними, со слов пациента, возможно, несколько уменьшились их выраженность и интенсивность, но они продолжали беспокоить. При осмотре отмечена тенденция к распространению патологического процесса. На слизистой оболочке ретромолярных областей, альвеолярных отростков на месте отсутствующих зубов наблюдаются бляшки мелоподобного цвета с четкими границами, возвышающиеся над уровнем десны на 2–3 мм, интимно связанные с эпителием слизистой оболочки полости рта (рис. 1). При пальпации уплотнений опухолевой инфильтрации не выявлялось. В силу распространенности процесса и выраженности патологических изменений, а именно трансформации плоской лейкоплакии в веррукозную форму лейкоплакии, было решено провести биопсию слизистой оболочки.

При биопсии в предоставленном материале определяются мощный гиперкератоз, акантоз и небольшая инфильтрация стромы. Признаки средней (рис. 2) –

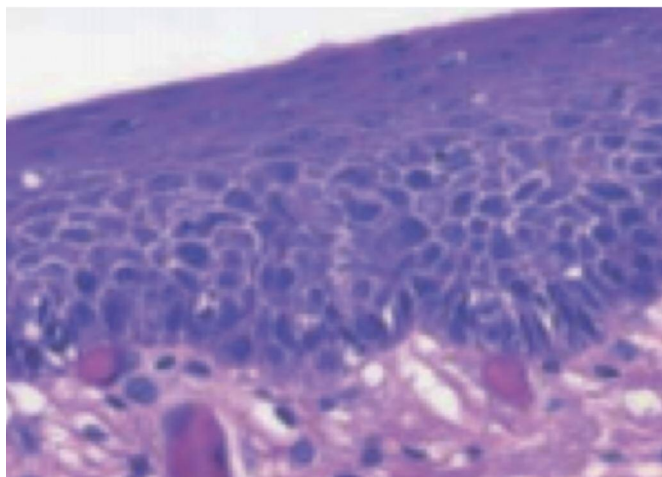
рис. 1. Молочно-белые гладкие бляшки с четкими границами, возвышающиеся над уровнем десны на 2–3 мм.

Fig. 1. Milky-white smooth-surfaced plaques with clear margins rising 2–3 mm above the gingiva.



рис. 2. SIN II (умеренная дисплазия эпителия: архитектурные изменения цитокератинов в средней трети эпителия).

Fig. 2. SIN II (moderate epithelial dysplasia: architectural changes of cytokeratins in the middle one-third of the epithelium).

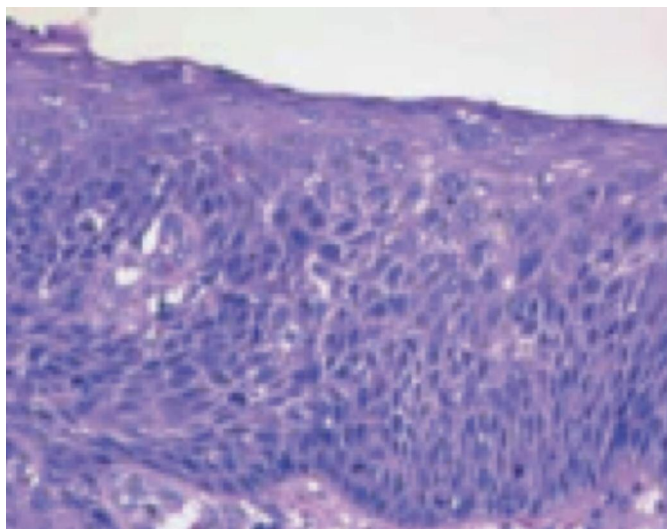


SIN II и участки тяжелой степени дисплазии (рис. 3) – SIN III.

Пациенту выставлен диагноз: пролиферативная веррукозная лейкоплакия.

Веррукозная лейкоплакия представляет собой отдельную клиническую форму лейкоплакии полости рта, характеризующуюся прогрессирующим клиническим течением, изменением клинических и гистопатологических признаков и возможностью развития в рак [11]. В систематическом обзоре и метаанализе (22 статьи, в общей сложности 699 пациентов), посвя-

Рис. 3. SIN III (высокая степень дисплазии: архитектурные изменения цитокератинов достигают верхней трети эпителия).
Fig. 3. SIN III (severe dysplasia: architectural changes of cytokeratins extending into the upper one-third of the epithelium).



ценном изучению риска злокачественной трансформации веррукозной лейкоплакии, авторами отмечен высокий процент случаев этой трансформации (почти 50%) [12]. Больше всего страдает женский пол, особенно в пожилом возрасте, с отрицательным анамнезом употребления алкоголя и табака [12].

Еще в одном систематическом обзоре (26 статей, 329 пациентов) показано, что веррукозная лейкоплакия проявляет гистопатологические признаки по прогрессирующему спектру, развиваясь от лейкоплакии до веррукозной гиперплазии и в конечном итоге – инвазивной карциномы. Возраст, пол и употребление табака не

были идентифицированы исследователями как факторы риска, связанные с прогрессированием рака [13].

Веррукозная лейкоплакия требует очень тщательного наблюдения наряду с ранним и агрессивным лечением, чтобы увеличить шансы на благоприятный исход [11]. Хирургическое лечение является наиболее распространенным методом [13]. На основании полученных данных больному планируется проведение хирургического этапа комплексного лечения веррукозной лейкоплакии.

Заключение

Представленный клинический случай трансформации плоской лейкоплакии в веррукозную форму демонстрирует агрессивное и многофакторное воздействие вируса SARS-CoV-2 на ткани человека. Постковидные нарушения структур и функций многообразны, с возможной последующей реализацией патологического процесса в «слабых» зонах иммунонезащищенных тканей с хроническим воспалением. Вероятной причиной описанной трансформации может быть нарушение микроциркуляции в пораженных тканях полости рта в результате хронического воспаления на фоне дисбаланса иммунной системы после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Строгое наблюдение и контроль за пациентами с веррукозной лейкоплакией должны быть обязательны даже после хирургического лечения, поскольку высока частота рецидивов и злокачественная трансформация [14].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
- Casillas Santana MA, Arreguin Cano JA, Dib Kanán A et al. Should We Be Concerned about the Association of Diabetes Mellitus and Periodontal Disease in the Risk of Infection by SARS-CoV-2? A Systematic Review and Hypothesis. Medicina (Kaunas). 2021; 57 (5): 493. DOI: 10.3390/medicina57050493
- Silvestre FJ, Márquez-Arrico CF. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? Front Pharmacol 2022; 12: 789681. DOI: 10.3389/fphar.2021.789681
- Brock M, Bahammam S, Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. Front Oral Health 2022; 2: 801815. DOI: 10.3389/froh.2021.801815
- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 6–12. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00120 [Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Vozmozhnyye assotsiatsii patologii parodonta i novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Clinical analysis in general medicine. 2022; 2: 6–12. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00120 (in Russian).]
- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Consilium Medicum. 2022; 24 (5): 349–57. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201755 [Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Izmeneniia organov i tkanei polosti rta pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Consilium Medicum. 2022; 24 (5): 349–57. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201755 (in Russian).]
- Batiha GE, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. Virol J 2022; 19 (1): 158. DOI: 10.1186/s12985-022-01891-2
- Shenoi R, Rajguru J, Sangani S et al. Changing patterns of Oral & Maxillofacial injuries before and during COVID-19 pandemic: A retrospective study. J Oral Biol Craniofac Res 2022; 12 (5): 651–5. DOI: 10.1016/j.jobcr.2022.07.012
- Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. Med Hypotheses 2020; 144: 109908. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109908
- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Лебедев О.И. и др. Неприятные сюрпризы новой коронавирусной инфекции: COVID-19-ассоциированный мукормикоз. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 6–11. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00130 [Trukhan D.I., Sulimov A.F., Lebedev O.I. et al. Nepriyatnye syprizy novoi koronavirusnoi infektsii: COVID-19-assotsiirovannyi mukormikoz. Clinical analysis in general medicine. 2022; 3: 6–11. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00130 (in Russian).]
- Cabay RJ, Morton TH Jr, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. J Oral Pathol Med 2007; 36 (5): 25–61. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00506.x

12. Palaia G, Bellisario A, Pampena R et al. Oral Proliferative Verrucous Leukoplakia: Progression to Malignancy and Clinical Implications. Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (16): 4085. DOI: 10.3390/cancers13164085
13. Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 153 (4): 504–11. DOI: 10.1177/0194599815586779
14. Torrejon-Moya A, Jané-Salas E, López-López J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review. *J Oral Pathol Med* 2020; 49 (5): 404–8. DOI: 10.1111/jop.12999

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сулимов Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Anatoly F. Sulimov – Cand. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Ашпаков Руслан Раефович – ассистент каф. челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: achpakovrr@yandex.ru

Ruslan R. Achpakov – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: achpakovrr@yandex.ru

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.). E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022

Нарушение углеводного обмена после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на контроль уровня гликемии

Д.И. Трухан, В.В. Голошубина, И.А. Викторова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее важных сопутствующих коморбидных заболеваний, связанных с тяжестью всех трех известных патогенных коронавирусных инфекций человека, включая вирус SARS-CoV-2 (COVID-19). Осуществление регулярного мониторинга глюкозы плазмы занимает важное место в период пандемии для пациентов с СД 1 и 2-го типа. Менее изученной в рамках COVID-19 является проблема развития СД после перенесенной коронавирусной инфекции. В первой части обзора рассмотрены вопросы этиопатогенеза СД в рамках пост-COVID-синдрома и приведены клинические наблюдения, свидетельствующие об увеличении риска развития диабета после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, что предопределяет необходимость проведения гликометаболического контроля в рамках пост-COVID-синдрома. Гипергликемия является ведущим фактором развития осложнений СД. Гликированный гемоглобин является «золотым стандартом» для мониторинга гликемического контроля, однако этот показатель не дает полноценной информации о ежедневных и внутрисуточных изменениях уровня глюкозы. Важное место в профилактике осложнений у пациентов с СД, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции, занимает регулярный самоконтроль уровня глюкозы. Важным аспектом технического воздействия на приверженность пациентов самоконтролю и терапии СД становится наличие удобной коммуникативной связи пациента и врача, в частности наличие возможности контакта дистанционно через компьютер и мобильный телефон. Во второй части обзора рассмотрены возможности новой модели линейки глюкометров Contour и глюкометра Contour Plus One.

Ключевые слова: сахарный диабет, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пост-COVID-синдром, контроль уровня гликемии, самоконтроль, глюкометры Contour, глюкометр Contour Plus One.

Для цитирования: Трухан Д.И., Голошубина В.В., Викторова И.А. Нарушение углеводного обмена после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на контроль уровня гликемии. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 60–67.

DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00164

Disturbance of carbohydrate metabolism after the new coronavirus infection (COVID-19): a focus on glycemic control

Dmitry I. Trukhan, Victoria V. Goloshubina, Inna A. Viktorova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the most important comorbidities associated with the severity of all three known pathogenic human coronavirus infections, including the SARS-CoV-2 (COVID-19) virus. The implementation of regular monitoring of plasma glucose is important during a pandemic for patients with type I and type II diabetes. Less studied within the framework of COVID-19 is the problem of developing diabetes after a coronavirus infection. The first part of the review discusses the etiopathogenesis of DM in the post-COVID syndrome and presents clinical observations indicating an increased risk of developing diabetes after SARS-CoV-2 infection, which predetermines the need for glycometabolic control in the post-COVID syndrome. Hyperglycemia is a leading factor in the development of complications of DM. Glycated hemoglobin is the "gold standard" for monitoring glycemic control, but this indicator does not provide complete information about daily and intraday changes in glucose levels. An important place in the prevention of complications in patients with DM, especially during the pandemic of a new coronavirus infection, is occupied by regular self-monitoring of glucose levels. An important aspect of the technical impact on the adherence of patients to self-control and treatment of DM is the availability of convenient communication between the patient and the doctor, in particular, the possibility of contact remotely via a computer and mobile phone. In the second part of the review, the capabilities of the new model of the Contour glucometer line, the Contour Plus One glucometer, are considered.

Key words: diabetes mellitus, novel coronavirus infection, COVID-19, post-COVID syndrome, glycemic control, self-control, Contour glucometers, Contour Plus One glucometer.

For citation: Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Viktorova I.A. Disturbance of carbohydrate metabolism after the new coronavirus infection (COVID-19): a focus on glycemic control. Clinical analysis in general medicine. 2022; 5: 60–67. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00164

Сахарный диабет (СД) – группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и

недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1].

Общая численность больных СД в мире за последнее десятилетие увеличилась более чем в 2 раза. Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation – IDF) отмечает, что в 2019 г. 1 из

11 взрослых (20–79 лет) имеет СД и это составляет 463 млн человек [2], и прогнозирует, что к 2045 г. СД будут страдать уже 629 млн человек [3].

В Российской Федерации так же, как и во всех странах мира, отмечается существенный рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД, в РФ на окончание 2018 г. состояли на диспансерном учете 3,1% (4 584 575 человек) населения, из них: 92% (4 238 503) – СД 2-го типа (СД 2), 6% (256 202) – СД 1-го типа (СД 1) и 2% (89 870) – другие типы СД, в том числе 8006 женщин с гестационным СД. Эти данные недооценивают реальное число пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания [4–6]. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) демонстрируют, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 [7], что согласуется с данными IDF, в соответствии с которыми у 1 из 2 взрослых диабет также не диагностирован [2].

Следовательно, реальная численность пациентов с СД в РФ составляет не менее 9 млн человек (около 6% населения), что представляет значимую угрозу в долгосрочной перспективе, поскольку значительная часть пациентов остаются недиагностированными, в результате не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых и других прогностически неблагоприятных осложнений. Системные сосудистые осложнения (поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей, нефропатия, ретинопатия) относятся к числу самых серьезных последствий глобальной эпидемии СД и непосредственно являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [4, 5, 8].

СД при новой коронавирусной инфекции COVID-19

СД является одним из наиболее важных сопутствующих коморбидных заболеваний, связанных с тяжестью всех трех известных патогенных коронавирусных инфекций человека, включая вирус SARS-CoV-2 (COVID-19) [9–12]. Международная группа экспертов в области диабета и эндокринологии отмечает, что в зависимости от глобального региона 20–50% пациентов с COVID-19 имели СД 2 [13]. Большинство проведенных исследований показало двукратное увеличение вероятности госпитализации и смертности при СД [14].

Осуществление регулярного мониторинга глюкозы плазмы занимает важное место в период пандемии для пациентов с СД 1 и 2 [12]. В настоящее время нет доказательств у пациентов с СД 1 о повышенном риске развития COVID-19. СД 2 рекомендуется рассматривать как фактор риска быстрого прогрессирования и неблагоприятного прогноза COVID-19. В согласительных документах подчеркивается, что более интенсивное внимание следует уделять пациентам с СД в случае быстрого ухудшения контроля гликемии и общего состояния.

При легком течении COVID-19 пациент с СД изолируется и продолжает лечение амбулаторно. Рекомендуется учащение контроля гликемии каждые 4–6 ч. Целе-

вые показатели гликемии натощак – не более 7 ммоль/л, через 2 ч после еды – не более 10 ммоль/л.

Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 у пациентов с СД 1 и 2 являются показаниями к госпитализации. При среднетяжелом течении COVID-19 и появлении респираторных симптомов у пациентов с СД 2 необходимо отменить прием метформина, препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Целевые показатели гликемии натощак – не более 7,5 ммоль/л.

Целевые показатели гликемии при тяжелом течении COVID-19 – 10–13 ммоль/л [12]. При гликемии выше 15,0 ммоль/л в соответствии с российскими рекомендациями показано назначение инсулина короткого типа действия или базис-болюсной инсулинотерапии [12]. В британских рекомендациях отмечается, что начало инсулинотерапии у пациентов с СД 2 может быть необходимым и при более низком уровне глюкозы – 12,0 ммоль/л [15].

Пациенты с СД подвергаются большему риску негативных последствий от COVID-19. Хотя этот риск является многофакторным, целесообразно подчеркнуть, что плохой гликемический контроль до и во время госпитализации по поводу COVID-19 способствует повышенному риску. Пандемия COVID-19 и связанные с ней ограничения на мобильность и общение оказывают негативное влияние на ежедневный контроль уровня глюкозы у людей с СД [16].

По окончании пандемии COVID-19 не исключено развитие нарушений углеводного обмена у лиц без СД, перенесших COVID-19, поскольку при продолжительном наблюдении у 60% пациентов, выздоровевших после тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного предшествующим коронавирусом SARS-CoV, отмечены нарушения метаболизма глюкозы [17].

Проблема СД и COVID-19 всесторонне изучена в медицинской литературе: на запрос от 25.11.2022 «diabetes COVID-19» найдено 11 805 источников, вместе с тем существенно меньше изучена проблема развития СД после перенесенной коронавирусной инфекции: на запросы «diabetes postcovid» – 88 источников, «diabetes long covid» – 134, «diabetes postcovid syndrome» – 26.

СД в рамках пост-COVID-синдрома

СД рассматривается как одна из возможных причин развития пост-COVID-синдрома [18–22]. Наличие СД является независимым фактором риска возникновения неврологических и кардиореспираторных симптомов [23].

Этиопатогенез нарушений углеводного обмена в рамках пост-COVID-синдрома

В экспериментальных работах показано, что в развитии поствирусного диабета повреждение β-клеток поджелудочной железы (ПЖ) опосредовано воспалительными цитокинами, а именно интерфероном γ в синергическом взаимодействии с другими цитокинами [24]. Кроме этого, возможно и прямое цитотоксическое дей-

ствие вируса, независимо от активации цитокинового каскада, что продемонстрировано в экспериментальном исследовании на примере вирусной инфекции Коксаки В [25]. Сходные изменения получены при СД 1 и наличием слабовыраженной энтеровирусной инфекции островков Лангерганса [26].

Доказательством прямого повреждения ПЖ в результате вирусной амплификации является обнаружение РНК SARS-CoV-2 в образце псевдокисты ПЖ [27].

Входные ворота возбудителя новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (ТСП-2) способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [12].

Рецептор АПФ-2 экспрессируется на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, включая ПЖ [28]. При этом отмечено, что уровни рецепторов АПФ-2 в экзокринных клетках и островковых клетках ПЖ выше, чем в легких [29, 30], что предполагает потенциальную возможность инфекции SARS-CoV-2 вызывать повреждение ПЖ [31].

В экспериментальном исследовании показано, что АПФ-2 и ТСП-2 коэкспрессируются в протоковых клетках ПЖ, что может обеспечивать проникновение вируса [32], при этом заражение SARS-CoV-2 культур человеческих органоидных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) ПЖ, содержащих эндокринные и экзокринные клетки, подтверждает его инфекционность и сопровождается повышением уровня ключевого воспалительного цитокина CXCL12, вызывающего повреждение рибосом и развитие дисфункции ПЖ [33].

Инфекция SARS-CoV-2 связана с морфологическими, транскрипционными и функциональными изменениями, включая уменьшение количества инсулин-секреторных гранул в β -клетках и нарушение стимулированной глюкозой секреции инсулина [32].

В исследовании международной группы ученых показано, что даже в отсутствие манифестного впервые выявленного СД некроптозная гибель клеток, инфильтрация иммунных клеток и вирусная инфекция SARS-CoV-2 β -клеток ПЖ могут способствовать разной степени метаболической дисрегуляции у пациентов с COVID-19 [34].

При патологоанатомическом исследовании у пациентов с новой коронавирусной инфекцией нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 обнаружен в экзокринных (ацинозных) клетках и эндокринных (β -клетках) ПЖ [32]. Таким образом, SARS-CoV-2 может инфицировать экзокринные и эндокринные клетки ПЖ *ex vivo* и *in vivo* [35].

Одной из возможных причин формирования пост-COVID-синдрома может быть персистенция остаточной инфекции COVID-19 в различных внутренних органах [36], включая желудочно-кишечный тракт [37].

Таким образом, определенную роль в развитии диабета, связанного с COVID-19, может играть постоянная колонизация тонкой кишки вирусом SARS-CoV-2, обусловленная тесной анатомической и физиологической взаимосвязью между верхним отделом тонкой кишки и ПЖ [38, 39]. Гипотеза о пост-COVID-синдроме как о результате персистирующей остаточной инфекции была проверена американскими учеными [40]. В поддержку этой гипотезы они провели продольное сравнение между 36 пациентами с длительными симптомами COVID и 27 пациентами, которые полностью выздоровели от инфекции COVID-19, но впоследствии не испытывали каких-либо симптомов COVID. В течение периода до 12 мес зарегистрировано несколько положительных тестов на антиген SARS-CoV-2 в подгруппе с пост-COVID-синдромом по сравнению с теми, у кого отсутствовала какая-либо симптоматика после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Характерной чертой инфекции COVID-19 является вовлечение эндотелия сосудов (вирусный «эндотелиит») в сосудистых руслах разных органов [41]. Ранее в экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что эндотелиальное воспаление приводит к нарушению передачи сигналов инсулина и ослаблению инсулининдуцированного капиллярного набора и доставки инсулина в периферические органы [42, 43]. Следовательно, эндотелиальное воспаление, вызванное SARS-CoV-2, может способствовать ослаблению передачи сигналов эндотелиального инсулина, тем самым способствуя системной резистентности к инсулину и развитию диабета [44].

В многоцентровом американском исследовании [45] применение метода секвенирования РНК одиночных клеток и иммуноокрашивания при инфекциях *ex vivo* подтвердило, что несколько типов островковых клеток ПЖ чувствительно к SARS-CoV-2, это сопровождается клеточным стрессовым ответом и индукцией хемокинов. При заражении SARS-CoV-2 β -клетки ПЖ демонстрируют более низкую экспрессию инсулина и более высокую экспрессию маркеров α - и ацинарных клеток, включая глюкагон и трипсин-1 соответственно, что свидетельствует о клеточной трансдифференцировке. В заключение авторы отметили, что полученные данные свидетельствуют, что SARS-CoV-2 индуцирует опосредованную eIF2-путем трансдифференцировку β -клеток ПЖ [45].

Еще одна гипотеза связана с активацией цитотоксического и диффундирующего гликолитического побочного продукта метилглиоксала (MGO), возникающей в результате повышенного гликолиза в инфицированных островковых клетках ПЖ, макрофагах и периферических клетках/тканях, что в результате нарушает выработку инсулина, секрецию и передачу сигналов [46]. Установлено, что в островковых клетках ПЖ, инфицированных SARS-CoV-2, повышенный уровень MGO нарушает функцию митохондрий, нарушает гомеостаз Ca^{2+} и активирует рецепторы конечного продукта усиленного гликирования и ядерного фактора kB (NF- kB), что приводит к нарушению выработки инсулина.

В макрофагах избыточная продукция MGO может диффундировать в сосудистую сеть, нарушая функцию эндотелия и вызывая микро/макрокровотечения, ишемию и фиброз тканей. В скелетных мышцах и клетках печени нарушение MGO передачи сигналов инсулина может ослабить абсорбцию глюкозы.

Обзор клинических исследований

СД после COVID-19 может быть как поздним осложнением инфекции SARS-CoV-2 [47], так и одним из возможных проявлений пост-COVID-синдрома [39, 48, 49].

Метаанализ, проведенный международной исследовательской группой [50], в который вошли 8 исследований с 3711 пациентами с COVID-19, показал, что у 14% госпитализированных пациентов (492 случая) с COVID-19 был диагностирован впервые выявленный СД во время острой фазы болезни. В египетском исследовании [51] из 570 пациентов с COVID-19 (средний возраст – 47,9 года), поступивших в две больницы Египта, впервые выявленный СД диагностирован у 65 (11,4%) пациентов. В американском исследовании [52] из 1902 пациентов с COVID-19 (средний возраст – 59,1 года), поступивших в одну больницу в Бостоне, у 77 (13,0%) был диагностирован СД.

В ряде исследований отмечается увеличение новых случаев СД в рамках пост-COVID-синдрома [53–55].

Исследователи из США [56] изучали риск развития и бремя заболеваемости диабетом у лиц спустя 30 дней после заражения SARS-CoV-2. Учеными были использованы национальные базы данных здравоохранения из системы управления здравоохранения ветеранов США для создания когорты из 181 280 участников, у которых был положительный результат теста на COVID-19 в период с марта 2020 г. по сентябрь 2021 г. Две контрольные группы без признаков SARS-CoV-2-инфекции были включены в исследование: современный контроль (n=4 118 441), в который были включены участники в период с марта 2020 г. по сентябрь 2021 г.; исторический контроль (n=4 286 911), который включал участников в период с марта 2018 г. по сентябрь 2019 г. Все участники не имели диабета до включения в когорту и наблюдались в среднем в течение 352 дней. Связь COVID-19 с впервые возникшим диабетом была выражена двумя показателями риска – относительным риском (ОР) и бременем на 1 тыс. человек через 12 мес. По сравнению с современной контрольной группой пациенты после COVID-19 имели повышенный риск (ОР 1,40, 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–1,44) и избыточное бремя (13,5, 95% ДИ 12,1–14,8 на 1 тыс. человек за 12 мес) заболеваемости СД [56].

В проспективном китайском исследовании [57], в котором изучались 1-летние последствия для здоровья после выписки, отмечен повышенный риск развития диабета после выписки (ОР 2,90, 95% ДИ 1,07–7,88).

В ретроспективном когортном исследовании [58], в котором оценивался риск любого нового диабета (СД 1,

СД 2 или другого диабета) >30 дней после острой инфекции COVID-19, показана связь между инфекцией COVID-19 и последующим развитием диабета. Это исследование охватывало период с 1 марта 2020 г. по 26 февраля 2021 г. В этом исследовании сравнивали пациентов в возрасте до 18 лет, у которых был диагностирован COVID-19, с их сверстниками, у которых ранее не было COVID-19. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Было показано, что риск диабета выше в группе с COVID-19, чем в группе без COVID, в обеих использованных учеными базах данных (IQVIA: ОР 2,66, 95% ДИ 1,98–3,56; HealthVerity: ОР 1,31, 95% ДИ 1,20–1,44) [58].

Китайские ученые провели поиск в базах данных Embase, PubMed, CENTRAL и Web of Science с декабря 2019 г. по 8 июня 2022 г. Авторами проведен анализ 10 статей с участием 11 ретроспективных когорт с общим числом участников 47,1 млн человек [59]. В последующем систематическом обзоре и метаанализе авторы отметили увеличение на 64% риска развития (ОР 1,64, 95% ДИ 1,51–1,79) диабета у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, не связанной с COVID-19.

В многоцентровом итальянском исследовании [60] оценивали отклонения в гликометаболическом контроле, резистентности к инсулину и функции β-клеток у пациентов с COVID-19 без предшествующего анамнеза или диагноза диабета, а также отслеживали гликемические нарушения у выздоровевших пациентов через 2 мес после начала заболевания. В когорте из 551 пациента, госпитализированного по поводу COVID-19 в Италии, мы обнаружили, что у 46% пациентов наблюдался гипергликемический синдром, а у 27% – нормогликемический. Используя клинические анализы и непрерывный мониторинг уровня глюкозы у части пациентов, исследователи обнаружили нарушение гликометаболического контроля с резистентностью к инсулину и аномальным цитокиновым профилем даже у пациентов с нормогликемией. Гликемические аномалии могут быть обнаружены в течение как минимум 2 мес у пациентов, которые выздоровели от COVID-19. Авторы в заключение отмечают необходимость проведения гликометаболического контроля в рамках пост-COVID-синдрома [60].

В связи с большим и растущим числом людей во всем мире, инфицированных SARS-CoV-2 (644 886 676 кумулятивных случаев на 25 ноября 2022 г. по данным Всемирной организации здравоохранения*), любой рост заболеваемости диабетом, связанный с COVID-19, может привести к беспрецедентным случаям диабета во всем мире, что нанесет ущерб и без того перегруженным и недостаточно обеспеченным ресурсами системам здравоохранения и здравоохранению во всем мире и в результате – к разрушительным потерям с точки зрения смертей и страданий.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что выжившие после COVID-19 могут подвергаться повышенному риску развития диабета. Поэтому следует приме-

*Ситуационные отчеты о коронавирусной болезни (COVID-19) [who.int].
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

нять персонализированный подход к: 1) скринингу пациентов с пост-COVID-синдромом на диабет (глюкоза натощак и гликированный гемоглобин); и 2) выявлению латентного диабета (с помощью глюкозотолерантного теста) у лиц, не страдающих диабетом, с множественными сопутствующими коморбидными заболеваниями или высоким показателем риска диабета.

Самоконтроль уровня глюкозы

При легком течении COVID-19 пациенту с сахарным диабетом рекомендовано контролировать уровень глюкозы крови каждые 4-6 часов, при среднетяжелом течении COVID-19 и появлении симптомов дыхательной системы – каждые 3-4 часа, при тяжелом течении – каждый час [12], что требует от пациента самоконтроля гликемии. Самоконтроль уровня глюкозы в крови является наиболее эффективным и для пациентов, заинтересованных в улучшении контроля за своим заболеванием и его прогнозом [61-70]. Результаты самоконтроля, проводимого в домашних условиях, позволяют пациенту предупреждать гипогликемию, достигать индивидуальных целевых показателей, регулировать режим питания и уровень физической активности, а лечащему врачу оптимально подбирать и корректировать терапию. Кроме того, самоконтроль гликемии является важным инструментом профилактики ССЗ и других осложнений СД.

Самоконтроль уровня глюкозы возможен с помощью глюкометров, к которым предъявляются жесткие требования: он должен быть прост в использовании, удобен, быстро и достоверно измерять уровень глюкозы. К числу наиболее популярных и широко используемых на российском рынке медицинских изделий относятся глюкометры Contour (Контур) [61- 73].

Самоконтроль гликемии пациентам с СД необходимо проводить регулярно [67]. Важным аспектом увеличения приверженности пациентов к самоконтролю и терапии СД, особенно в период пандемии COVID-19, становится наличие удобной коммуникативной связи врача и пациента. К современным методам дистанционного контроля симптомов СД и своевременного консультирования пациента относятся мобильным приложения, позволяющие как пациенту, так и врачу отслеживать не только уровень глюкозы, а также частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), физическую активность и качество сна.

Новой моделью линейки глюкометров Контур является глюкометр Contour Plus One (Контур Плюс Уан) с русскоязычным приложением Contour Diabetes (Контур Диабитис), которое соединяется с глюкометром через технологию Bluetooth® и фиксирует измеренные показания уровней глюкозы в крови (в случае выявления низких или высоких показателей гликемии приложение выведет на экран уведомление и предложит варианты их устранения).

Точность самоконтроля гликемии является важным фактором и зависит в том числе от глюкометра. Глюкометр Контур Плюс Уан продемонстрировал высокую точность в лабораторных и клинических условиях, превос-

ходя требования к точности глюкометров стандарта ISO 15197:2013 [74]. Наличие технологии «Второй шанс» позволяет повторно измерить уровень глюкозы в крови с помощью той же тест-полоски в течение 60 с, если первого образца крови недостаточно. Имеющаяся функция «Умная подсветка» моментально информирует пациента, что измеренное показание уровня глюкозы в крови находится в пределах (зеленый цвет), выше (желтый) или ниже (красный) целевого диапазона.

Данные полученные при измерении уровня глюкозы глюкометром Контур Плюс Уан сохраняются на облачном сервере Contour Cloud.

В мобильном приложении пациент может добавлять информацию о физической нагрузке, типе питания, приеме лекарств, загружать фото блюд, оставлять примечания и голосовые заметки. Наличие функции «Мои тенденции» в приложении Контур Диабитис распознает 14 разных тенденций гликемии, что важно для структурирования пациентом самоконтроля глюкозы, и позволяет пациентам принимать более осознанные решения о питании, физических нагрузках и других аспектах образа жизни.

Настройки критически высоких и критически низких значений в приложении Контур Диабитис помогают вовремя заметить, когда результаты гликемии значительно выше или ниже нормы.

Таким образом, пациент может контролировать уровень гликемии самостоятельно, лучше понимать свое заболевание и самостоятельно оптимизировать управление диабетом, а также может сформировать отчет и отправить его специалисту по электронной почте. Пациенты высоко оценивают удобство использования глюкометра Контур Плюс Уан: понятная инструкция, простота выполнения тестирования и понятные результаты измерений [67].

При новой коронавирусной инфекции (COVID-19) СД 2 является значимым фактором риска тяжелого течения болезни - развития тяжелой пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) взрослых и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности, повышением риска осложнений и смерти. Риск неблагоприятного исхода возрастает и при увеличении индекса массы тела $>40 \text{ кг/м}^2$. Во всех согласительных документах и рекомендациях по ведению пациентов с СД в период пандемии COVID-19 отмечается, что важное место для пациентов с СД 1 и СД2 занимает осуществление регулярного мониторинга уровня глюкозы [9-12]. Возможности глюкометра Контур Плюс Уан и его приложения Контур Диабитис позволяют пациентам с СД как можно больше оставаться дома, и решать целый ряд вопросов с своим лечащим врачом дистанционно.

Глюкометр Контур Плюс Уан для самоконтроля уровня глюкозы успешно используется не только у взрослых пациентов [61, 65-67, 75], но и в педиатрической практике [76, 77], поскольку наличие функции «Удаленного контроля» дает возможности родителям детей с СД

просматривать результаты в приложении, установленном у себя на телефоне.

Достижение и поддержание целевого уровня гликемии невозможно без активного полноправного участия самого пациента в лечении СД. Подходы к управлению СД включают обязательное проведение самоконтроля глюкозы крови с помощью современных приборов, обладающих дополнительными возможностями, точными и удобными для пациента, такими, как например, глюкометр Контур Плюс Уан.

Заключение

Потенциальная стойкая связь между COVID-19 и СД подчеркивает, что инфекционные заболевания (например, SARS-CoV-2) и хронические заболевания (на-

пример, СД) нельзя рассматривать изолированно. Когда мы выйдем из пандемии, столь забытые неинфекционные заболевания, такие как СД 2, продолжат свою неумолимую траекторию, возможно, ускоренным образом в качестве основного бремени глобального здравоохранения. Наличие в арсенале практического врача и пациента современного глюкометра Контур Плюс Уан, обладающего дополнительными возможностями, точными и удобными для пациента, будет способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи на этапе первичной медико-санитарной помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. (дополненный). М., 2019. DOI: 10.14341/DM221S1 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, A.Yu. Maiorova. 9-i vupr. (dopolnennyi). Moscow, 2019. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138: 271–81. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
4. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Ehndokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian).]
5. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (S1). DOI: 10.14341/DM23S1 [Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 1 tipa u vzroslykh. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (S1). DOI: 10.14341/DM23S1 (in Russian).]
6. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа. Сахарный диабет. 2020; 23 (S2). DOI: 10.14341/DM23S2 [Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 2 tipa. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (S2). DOI: 10.14341/DM23S2 (in Russian).]
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет [Internet]. 2016; 19 (2): 104–12. DOI: 10.14341/DM2004116-17 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION). Sakharnyi diabet [Internet]. 2016; 19 (2): 104–12. DOI: 10.14341/DM2004116-17 (in Russian).]
8. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE et al. A Unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28 (9): 645–55. DOI: 10.1016/j.tem.2017.05.005
9. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Osobennosti vedeniya komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Natsional'nyi Konsensus 2020. Kardiiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
10. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения. Сахарный диабет. 2020; 23 (2): 132–9. DOI: 10.14341/DM12418 [Shestakova M.V., Mokrysheva N.G., Dedov I.I. Sakharnyi diabet v usloviyakh virusnoi pandemii COVID-19: osobennosti techeniya i lecheniya. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (2): 132–9. DOI: 10.14341/DM12418 (in Russian).]
11. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багисева Н.В. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист, 2021. Режим доступа: nii-kpg.ru [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh gematologicheskikh i ehndokrinnykh zabolevaniy. Novokuznetsk: Poligrafist, 2021. Rezhim dostupa: nii-kpg.ru (in Russian).]
12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 16 (18.08.2022)» утв. Минздравом России. Режим доступа: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Versiya 16 (18.08.2022)" utv. Minzdravom Rossii. Rezhim dostupa: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> (in Russian).]
13. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8 (6): 546–50. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2
14. Mehta P, Gasparyan AY, Zimba O et al. Interplay of diabetes mellitus and rheumatic diseases amidst the COVID-19 pandemic: influence on the risk of infection, outcomes, and immune responses. *Clin Rheumatol* 2022; 41 (12): 3897–913. DOI: 10.1007/s10067-022-06365-y
15. Sinclair A, Dhatariya K, Burr O et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic. *Diabet Med* 2020 May 5. DOI: 10.1111/dme.14317
16. Danne T, Limbert C, Puig Domingo M et al. Telemedicine and Time in Range During the Pandemic: Paradigm Change for Diabetes Risk Management in the Post-COVID Future. *Diabetes Ther* 2021; 12 (9): 2289–310. DOI: 10.1007/s13300-021-01114-x
17. Wu Q, Zhou L, Sun X et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep* 2017; 7: 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
18. Raveendran AV, Misra A. Post COVID-19 Syndrome ("Long COVID") and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15 (5): 102235. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102235
19. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res* 2021; 52 (6): 575–81. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010
20. Yaksi N, Teker AG, Imre A. Long COVID in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Iran J Public Health* 2022; 51 (1): 88–95. DOI: 10.18502/ijph.v51i1.8297
21. Steenblock C, Hassanein M, Khan EG et al. Diabetes and COVID-19: Short- and Long-Term Consequences. *Horm Metab Res* 2022; 54 (8): 503–9. DOI: 10.1055/a-1878-9566

22. Rizvi AA, Kathuria A, Al Mahmeed W et al.; CARDIOMETABOLIC Panel of International experts on Syndemic COvid-19 (CAPISCO). Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complications* 2022; 36 (11): 108336. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108336
23. Nesan GSCQ, Keerthana D, Yamini R et al. 3-Month Symptom-Based Ambidirectional Follow-up Study Among Recovered COVID-19 Patients from a Tertiary Care Hospital Using Telehealth in Chennai, India. *Inquiry* 2021; 58: 469580211060165. DOI: 10.1177/00469580211060165
24. Seewaldt S, Thomas HE, Ejrnaes M et al. Virus-induced autoimmune diabetes, Most Beta cells die through inflammatory cytokines and not perforin from autoreactive(anti-viral) cytotoxic T-lymphocytes. *Diabetes* 2000; 49 (11): 1801–9. DOI: 10.2337/diabetes.49.11.1801
25. Gallagher GR, Brehm MA, Finberg RW et al. Viral infection of engrafted human islets leads to diabetes. *Diabetes* 2015; 64 (4): 1358–69. DOI: 10.2337/db14-1020
26. Krogvold L, Edvin B, Buanes T et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of Langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2015; 64 (5): 1682–7. DOI: 10.2337/db14-1370
27. Schepis T, Larghi A, Papa A et al. SARS-CoV2 RNA detection in a pancreatic pseudocyst sample. *Pancreatol* 2020; 20 (5): 1011–2. DOI: 10.1016/j.pan.2020.05.016
28. Liu F, Long X, Zhang B et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18 (9): 2128–30.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
29. Zhang H, Kang Z, Gong H et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* 2020; 69: 1010–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320953
30. Samanta J, Gupta R, Singh MP et al. Coronavirus disease 2019 and the pancreas. 2020; 20 (8): 1567–75. DOI: 10.1016/j.pan.2020.10.035
31. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Патология экзокринной части поджелудочной железы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2022; 1 (18): 29–34. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-18-29-34
32. [Trukhan D.I., Degovtsov E.N. Pathology of exocrine part of pancreas in new coronavirus infection COVID-19. *Medical alphabet*. 2022; 1 (18): 29–34. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-18-29-34 (in Russian).]
33. Müller JA, Groß R, Conzelmann C et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab* 2021; 3 (2): 149–65. DOI: 10.1038/s42255-021-00347-1
34. Shaharuddin H, Wang V, Santos RS et al. Deleterious effects of SARS-CoV-2 infection on human pancreatic cells. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 678482. DOI: 10.3389/fcimb.2021.678482
35. Steenblock C, Richter S, Berger I et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 3534. DOI: 10.1038/s41467-021-23886-3
36. Pandanaboyana S. Exploring Koch's postulate for SARS-CoV-2-induced acute pancreatitis: is it all about the ACE? *Br J Surg* 2021; 108 (8): 879–81. DOI: 10.1093/bjs/znab178
37. Jacobs J.L. Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19. *Med Hypotheses* 2021; 149: 110538. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110538
38. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 591 (7851): 639–44. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w
39. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776>
40. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2022. *Rezhim dostupa*: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> (in Russian).]
41. Jolobe OMP. Post-COVID-19 diabetes in the context of long COVID. *Am J Emerg Med* 2022; 61: 208–9. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.07.015
42. Swank Z, Senussi Y, Alter G, Walt DR. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. *Clin Infect Dis* 2022; ciac722. DOI: 10.1093/cid/ciac722
43. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395 (10234): 1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
44. Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T et al. Blockade of the nuclear factor-kappaB pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans. *Circulation* 2012; 125 (9): 1122–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054346
45. Tabit CE, Shenouda SM, Holbrook M et al. Protein kinase C-beta contributes to impaired endothelial insulin signaling in humans with diabetes mellitus. *Circulation* 2013; 127 (1): 86–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.127514
46. Paneni F, Patrono C. Increased risk of incident diabetes in patients with long COVID. *Eur Heart J* 2022; 43 (22): 2094–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac196
47. Tang X, Uhl S, Zhang T et al. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metab* 2021; 33 (8): 1577–91.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.015
48. Alomar FA. Methylglyoxal in COVID-19-induced hyperglycemia and new-onset diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26 (21): 8152–71. DOI: 10.26355/eurrev_202211_30169
49. Szarpak L, Pruc M, Najeeb F, Jaguszewski M.J. Post-Covid-19 and the pancreas. *Am J Emerg Med* 2022; 59: 174–5. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.04.023
50. Kunal S, Maden M, Tarke C et al. Emerging spectrum of post-COVID-19 syndrome. *Postgrad Med J* 2022; 98 (1162): 633–43. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139585
51. Narayan KMV, Staimez LR. Rising diabetes diagnosis in long COVID. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 (5): 298–9. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00078-X
52. Sathish T, Kapoor N, Cao Y et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23 (3): 870–4. DOI: 10.1111/dom.14269
53. Farag AA, Hassanin HM, Soliman HH et al. Newly Diagnosed Diabetes in Patients with COVID-19: Different Types and Short-Term Outcomes. *Trop Med Infect Dis* 2021; 6 (3): 142. DOI: 10.3390/tropicalmed6030142
54. Cromer SJ, Colling C, Schatoff D et al. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes. *J Diabetes Complications* 2022; 36 (4): 108145. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108145
55. Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19 (20): 13280. DOI: 10.3390/ijerph192013280
56. Montori VM. Patients surviving COVID-19 had increased risk for incident diabetes vs. persons without COVID-19. *Ann Intern Med* 2022; 175 (8): JC93. DOI: 10.7326/J22-0052
57. Sibiyi N, Mzimela N, Mbatha B et al. The Insights on Why Diabetes Prevalence May Increase Amid or Post COVID 19 Pandemic. *Curr Diabetes Rev* 2022. DOI: 10.2174/1573399818666220411122345
58. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 (5): 311–21. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00044-4
59. Zhang J, Shu T, Zhu R et al. The Long-Term Effect of COVID-19 Disease Severity on Risk of Diabetes Incidence and the Near 1-Year Follow-Up Outcomes among Postdischarge Patients in Wuhan. *J Clin Med* 2022; 11 (11): 3094. DOI: 10.3390/jcm11113094
60. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P et al. Risk of newly diagnosed diabetes > 30 days after SARS-CoV-2 infection among persons aged < 18 years – United States, March 1, 2020–June 28, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71 (2): 59–65. DOI: 10.15585/mmwr.mm7102e2
61. Lai H, Yang M, Sun M et al. Risk of incident diabetes after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2022; 137: 155330. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155330
62. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab* 2021; 3 (6): 774–85. DOI: 10.1038/s42255-021-00407-6
63. Светлова О.В. Самоконтроль гликемии как залог эффективного управления сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2013; 4–2: 82–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21166151>
64. [Svetlova O.V. *Samokontrol' glikemii kak zalog ehffektivnogo upravleniya sakharnym diabetom*. *Meditinskii sovet*. 2013; 4–2: 82–7. *Rezhim dostupa*: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21166151> (in Russian).]
65. Никонова Т.В. Самоконтроль гликемии – эффективное управление сахарным диабетом. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 20: 48–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22531615>
66. [Nikonova T.V. *Samokontrol' glikemii – ehffektivnoe upravlenie sakharnym diabetom*. *Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 2014; 20: 48–51. *Rezhim dostupa*: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22531615> (in Russian).]
67. Кочергина И.И. Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 56–60. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29366332>
68. [Kochergina I.I. *Kontrol' glikemii u bol'nykh sakharnym diabetom i kardial'noi patologiei*. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 56–60.

- Rezhim dostupa: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29366332> (in Russian).]
64. Кочергина И.И. Важность самоконтроля гликемии у больных сахарным диабетом. Применение глюкометра Контур Плюс. Справочник поликлинического врача. 2018; 3: 54–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35458844> [Kochergina I.I. Vazhnost' samokontrolya glikemii u bol'nykh sakharnym diabetom. Primenenie glyukometra Kontur Plyus. Handbook for Practitioners Doctors. 2018; 3: 54–9. Rezhim dostupa: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35458844> (in Russian).]
 65. Батрак Г.А., Мясоедова С.Е., Бродовская А.Н. Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий. Практический опыт. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 55–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190631 [Batrak G.A., Myasodova S.E., Brodovskaya A.N. Rol' samokontrolya glikemii v snizhenii riska razvitiya diabeticheskikh mikro- i makroangiopatii. Prakticheskii opyt. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 55–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190631 (in Russian).]
 66. Доскина Е.В., Танхилевич Б.М. Предотвращение развития гипогликемии: современные возможности. CardioСоматика. 2019; 10 (3): 65–70. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190501 [Doskina E.V., Tankhilevich B.M. Predotvrashchenie razvitiya gipoglikemii: sovremennye vozmozhnosti. Cardiosomatics. 2019; 10 (3): 65–70. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190501 (in Russian).]
 67. Демидова Т.Ю., Ларина В.Н. Роль глюкометрии в амбулаторной практике: ведение пациентов с нарушением углеводного обмена. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 5: 16–20. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00065 [Demidova T.YU., Larina V.N. Rol' glyukometrii v ambulatornoi praktike: vedenie pacientov s narusheniem uglevodnogo obmena. Clinical analysis in general medicine. 2021; 5: 16–20. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00065 (in Russian).]
 68. Урлаева И.В. Гипогликемия – барьер в достижении гликемического контроля. Значимость самоконтроля гликемии. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 40–4. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00087 [Urлаeva I.V. Hypoglycemia, an obstacle to achieving glycemic control. Importance of blood glucose self-monitoring. Clinical review for general practice. 2021; 7: 40–4. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00087 (in Russian).]
 69. Трухан Д.И. Актуальность самоконтроля уровня глюкозы крови в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Медицинский совет. 2021; 14: 104–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-104-109 [Trukhan D.I. Aktual'nost' samokontrolya urovnya glyukozy krovi v aspekte profilaktiki serdechno-sosudistykh oslozhnenii u bol'nykh sakharnym diabetom. Meditsinskii sovet. 2021; 14: 104–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-104-109 (in Russian).]
 70. Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Моругова И.В. и др. Самоконтроль гликемии – что полезно знать клиницисту. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 54–57. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00135 [Avzaletdinova D.Sh., Morugova T.V., Morugova I.V. et al. Self-monitoring of glycaemia – what is useful for a clinician to know. Clinical review for general practice (in Russian).]
 71. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. Справочник поликлинического врача. 2014; 11: 40–3. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23417344> [Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Izmenenie verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u patsientov s sakharnym diabetom: aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniya i kontrolya. Handbook for Practitioners Doctors. 2014; 11: 40–3. Rezhim dostupa: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23417344> (in Russian).]
 72. Прожерина Ю. Контур плюс: продвижение через призму современного маркетинга-микса. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2016; 4: 40–3. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26040288> [Prozherina Yu. Kontur plus: prodvizhenie cherez prizmu sovremennogo marketing-miksa. Remedium. Zhurnal o rossiiskom rynke lekarstv i meditsinskoi tekhniki. 2016; 4: 40–3. Rezhim dostupa: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26040288> (in Russian).]
 73. Глюкометр Контур плюс и тест-полоски. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2017; S13: 199. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32387832> [Glyukometr Kontur plus i test-poloski. Remedium. Zhurnal o rossiiskom rynke lekarstv i meditsinskoi tekhniki. 2017; S13: 199. Rezhim dostupa: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32387832> (in Russian).]
 74. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. J Diabetes Sci Technol 2017; 11 (4): 736–43. DOI: 10.1177/1932296816680829
 75. Хачатурян Н.Э. Хроническая почечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. CardioСоматика. 2019; 2: 65–70. DOI: 10.26442/22217185.2019.2.190317 [Khachatryan N.EH. Khronicheskaya pochechnaya nedostatocnost' u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa. Cardiosomatics. 2019; 2: 65–70. DOI: 10.26442/22217185.2019.2.190317 (in Russian).]
 76. Витебская А.В. Мобильное приложение для глюкометра: дополнительная мотивация и дистанционный контроль. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019; 2: 46–52. DOI: 10.26442/26586630.2019.2.190372 [Vitebskaya A.V. Mobil'noe prilozhenie dlya glyukometra: dopolnitel'naya motivatsiya i distantsionnyi kontrol'. Pediatrics. Consilium Medicum. 2019; 2: 46–52. DOI: 10.26442/26586630.2019.2.190372 (in Russian).]
 77. Витебская А.В. Применение глюкометра с мобильным приложением в реальной клинической практике. Медицинский совет. 2020; 10: 120–5. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-120-125 [Vitebskaya A.V. Primenenie glyukometra s mobil'nyim prilozheniem v real'noi klinicheskoi praktike. Meditsinskii sovet. 2020; 10: 120–5. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-120-125 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876
Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Голошубина Виктория Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vikulka03@mail.ru
Victoria V. Goloshubina – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: vikulka03@mail.ru

Викторова Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722
Inna A. Viktorova – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.12.2022

Бариатрическая хирургия: описание клинического случая лапароскопической продольной резекции желудка у пациента с морбидным ожирением и гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка

Е.Н. Деговцов¹, П.В. Колядко², В.П. Колядко², В.С. Самойлов³, А.В. Степаненко³, А.В. Сатинов²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница», Нижневартовск, Россия;

³ Многопрофильный центр ООО «Клиника «Город Здоровья» (Центр семейной медицины «Олимп Здоровья»), Воронеж, Россия
SuperLancet@yandex.ru

Аннотация

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) является наиболее частой опухолью подслизистого слоя желудочно-кишечного тракта. С развитием диагностических методов частота выявления случаев ГИСО значительно увеличилась. Аналогично распространенность морбидного ожирения в последнее десятилетие значительно увеличилась. Из данных литературы известно, что частота ГИСО у пациентов с ожирением выше, чем в общей популяции. Несмотря на то, что краевая и экономная резекция является первым методом лечения ГИСО, в зависимости от размера и локализации опухоли следует также рассмотреть возможность более широкого хирургического вмешательства. Лапароскопическая продольная резекция желудка – одна из самых популярных бариатрических процедур. Она же может быть вариантом сопутствующего лечения как патологического ожирения, так и ГИСО желудка, когда опухоль находится в пределах диапазона продольной резекции.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, продольная резекция желудка, гастроинтестинальная стромальная опухоль.

Для цитирования: Деговцов Е.Н., Колядко П.В., Колядко В.П., Самойлов В.С., Степаненко А.В., Сатинов А.В. Бариатрическая хирургия: описание клинического случая лапароскопической продольной резекции желудка у пациента с морбидным ожирением и гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 68–72. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00165

Bariatric surgery: a clinical case report of laparoscopic longitudinal gastric resection in a patient with morbid obesity and gastrointestinal stromal tumor of the stomach

Evgeniy N. Degovtsov¹, Pavel V. Kolyadko², Vasily P. Kolyadko², Vladimir S. Samoylov³, Artem V. Stepanenko³, Aleksey V. Satinov²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² Nizhnevartovsk District Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russia;

³ Multidisciplinary Center Clinic "City of Health" LLC (Family Medicine Center "Olympus of Health"), Voronezh, Russia
SuperLancet@yandex.ru

Abstract

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common tumor of the submucosal layer of the gastrointestinal tract. With the development of diagnostic methods, the incidence of GIST cases has increased significantly. Similarly, the prevalence of morbid obesity has increased significantly in the last decade. It is known from the literature that the incidence of GIST in obese patients is higher than in the general population. Although marginal and sparing resection is the first treatment for GIST, depending on the size and location of the tumor, broader surgery should also be considered. Laparoscopic sleeve gastrectomy is one of the most popular bariatric procedures. It can also be an option for concomitant treatment of both morbid obesity and gastric GIST when the tumor is within the range of sleeve resection.

Key words: bariatric surgery, sleeve gastrectomy, gastrointestinal stromal tumor.

For citation: Degovtsov E.N., Kolyadko P.V., Kolyadko V.P., Samoilov V.S., Stepanenko A.V., Satinov A.V. Bariatric surgery: a clinical case report of laparoscopic longitudinal gastric resection in a patient with morbid obesity and gastrointestinal stromal tumor of the stomach. Clinical analysis in general medicine. 2022; 5: 68–72. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00165

За последнее десятилетие отмечается интенсивный рост морбидного ожирения среди населения планеты. Бариатрическая хирургия является наиболее эффективным методом лечения ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний. Хотя лапароскопическая продольная резекция желудка (ЛПРЖ) является относительно новой бариатрической процедурой, она обогнала частоту лапароскопического шунтирования

желудка по Roux-en-Y во всем мире [1], предположительно из-за своей относительной простоты. Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) является очень важным заболеванием, поскольку это наиболее частая и потенциально злокачественная подслизистая опухоль. ГИСО часто происходят из желудка и благодаря достижениям в развитии диагностических методов в последнее время данные опухоли выявляются все

чаще. Кроме того, в литературе имеются данные, что ГИСО чаще встречается у пациентов с ожирением, перенесших бариатрическую операцию (0,8%), по сравнению с общей популяцией (0,001%) [2]. Однако корреляция между ожирением и ГИСО до сих пор неизвестна. Основной метод лечения ГИСО – полное удаление опухоли. Краевая резекция является первым выбором, но она рассматривалась только как лечение относительно небольших или экстрамуральных ГИСО. При больших и интрамуральных опухолях в зависимости от размера и локализации опухоли следует рассмотреть обширную операцию, такую как проксимальная, дистальная и тотальная гастрэктомия. ЛПРЖ также может быть вариантом сопутствующего лечения как патологического ожирения, так и ГИСО желудка, когда опухоль находится в пределах области резекции при ЛПРЖ. В данном клиническом наблюдении мы выполнили ЛПРЖ для резекции большой ГИСО желудка у пациентки с морбидным ожирением.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 59 лет. Поступила в клинику с жалобами на наличие образования в желудке. За 1 мес до госпитализации был эпизод желудочно-кишечного кровотечения, по поводу чего пациентку госпитализировали в отделение экстренной хирургической помощи. В процессе обследования и лечения выявлено новообразование желудка, расцененное как полип на широком основании до 3 см в диаметре, с участком изъязвления и состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением. В процессе эндоскопического гемостаза взята биопсия. В результате патогистологического исследования биоптата наличие злокачественного процесса не выявлено и пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями к дальнейшему амбулаторному дообследованию и наблюдению.

При поступлении помимо жалоб на наличие образования в желудке пациентка предъявляла жалобы на избыточную массу тела, одышку при ходьбе, повышенное артериальное давление, наличие сахарного диабета 2-го типа. Рост пациентки на момент госпитализации – 172 см, масса тела – 157 кг, индекс массы тела – 53,0 кг/м².

Выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением. Выявлено интрамуральное узловое образование в области дна желудка до 8 см в наибольшем измерении. КТ органов грудной клетки без патологии. Лабораторные тесты при поступлении выявили анемию средней степени тяжести, гемоглобин 82 г/л. Других патологических изменений в лабораторных анализах не было. Пациентка осмотрена гинекологом: миома матки в сочетании с аденомиозом с симптомом меноррагий в перименопаузе; кардиологом: гипертоническая болезнь III стадии, степень 3, риск 4. Ишемическая болезнь сердца: мерцательная аритмия, нормосистолический вариант, вне пароксизма. Гипертрофия левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, I функциональный класс по NYHA; эндокриноло-

гом: сахарный диабет 2-го типа, целевой гликированный гемоглобин <7,5%. Хроническая болезнь почек С3А.

Риск по шкале ASA (Американское общество анестезиологов) – 3. Запланирована лапароскопическая продольная резекция желудка. Предоперационно коррекция анемии препаратом железа карбоксимальтозата. По достижении уровня гемоглобина 105 г/л пациентка взята в операционную. Под эндотрахеальным наркозом препаратом Севофлюран, оптическим троакарном доступ в брюшную полость, карбоксиперитонеум до 12 мм рт. ст. В кардиальном отделе желудка опухолевидное образование размерами 6×6×8 см с экзофитным ростом, плотноэластической консистенции, смещаемое вместе с желудком. Выполнена стандартная продольная резекция желудка с отступом от привратника 2 см и от пищевода-желудочного перехода 1,5 см. Использованы: зонд 38 Fr, одна черная кассета, две зеленые кассеты, одна золотая и синяя. Линия механического шва ушита рассасывающейся нитью диаметром 3/0 непрерывно. Препарат отправлен на патогистологическое исследование (рис. 1–3).

Рис. 1. Макропрепарат большой кривизны желудка, несущий ГИСО кардиального отдела.

Fig. 1. Gross specimen of the greater curvature of the stomach with GIST of the gastric cardia.



При ревизии органов брюшной полости другой патологии не выявлено. Послеоперационный период без осложнений. Патогистологическое исследование: гистоморфологические признаки злокачественной стромальной опухоли в проекции желудка с некрозами; митотический индекс выше 10, периваскулярная инвазия без периневральной инвазии. Края резекции без опухо-

Рис. 2. Макропрепарат большой кривизны желудка, несущий ГИСО кардиального отдела, вид со стороны задней стенки.
Fig. 2. Gross specimen of the greater curvature of the stomach with GIST of the gastric cardia, view from the posterior wall.



Рис. 3. Макропрепарат большой кривизны желудка, несущий ГИСО кардиального отдела, вид со стороны слизистой оболочки желудка.
Fig. 3. Gross specimen of the greater curvature of the stomach with GIST of the gastric cardia, view from the gastric mucosa.



левого роста. Пациентка выписана через 12 сут после операции в удовлетворительном состоянии, направ-

лена к онкологу в поликлинику онкологического диспансера с дополнительными рекомендациями к наблюдению кардиологом, эндокринологом, бариатрическим хирургом.

Обсуждение

В клинических рекомендациях по ГИСО в Японии рекомендуется, чтобы показания к лапароскопической хирургии определялись с учетом локализации опухоли, в том числе с интрамуральным или экстрамуральным типом роста, степени злокачественности опухоли и опыта хирурга в лапароскопической хирургии. Считается, что опухоль больше 5 см имеет более высокие риски разрыва [3]. В нашем случае, поскольку опухоль была интрамуральной, плотноэластической, мы посчитали, что риск разрыва невысокий. Кроме того, опухоль располагалась в кардиальном отделе желудка, который является самой глубокой частью брюшной полости у пациента с выраженным висцеральным ожирением. Известно, что бариатрическая хирургия доступом через лапаротомию имеет высокий риск осложнений, а лапароскопическая хирургия безопаснее и рекомендуется для пациентов с морбидным ожирением [4]. У нас было пять хирургических вариантов для нашей пациентки: краевая резекция, проксимальная гастрэктомия, тотальная гастрэктомия, желудочное шунтирование с одним анастомозом в комбинации с резекцией части остающегося желудка, несущего опухоль, и продольная резекция желудка. Учитывая наличие ожирения 3-й степени, расположение опухоли, наличие сопутствующих заболеваний, мы решили, что ЛПРЖ будет выполнена легче, менее травматична и проще перенесется пациенткой. Более того, мы посчитали, что ЛПРЖ была самой простой и безопасной процедурой среди всех хирургических вариантов, поскольку она не требовала анастомоза. Когда опухоль расположена на большой кривизне желудка и находится в пределах области иссечения, ЛПРЖ следует рассматривать как лучший вариант. Кроме того, ЛПРЖ является вариантом сопутствующего лечения как ГИСО желудка, так и морбидного ожирения. В нашем случае пациент считался кандидатом на хирургическое вмешательство с высоким риском из-за чрезмерного ожирения с преобладанием висцерального жира и связанных с ожирением сопутствующих заболеваний. Поскольку медицинский контроль пациентов с морбидным ожирением очень затруднен в течение длительного времени, вероятность восстановления массы тела была бы очень высокой [5], если бы мы не выполнили ЛПРЖ. Однако в случае расположения опухоли вблизи гастроэзофагеального перехода и невозможности выполнить резекцию с отрицательным краем роста, тотальная гастрэктомия была бы нашим вторым вариантом. Желудочное шунтирование с одним анастомозом и резекцией остающегося желудка с опухолью также была нами рассмотрена. Однако в данной ситуации мы ожидали, что после выписки пациентка, обратившись в онкологический диспансер и продолжая наблюдаться онкологами, не-

избежно начнет получать химиотерапию. Как правило 1-й линией химиотерапии в данной ситуации назначается препарат иматиниб в капсулах. Как поведет себя данный препарат с точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики в условиях желудочного шунтирования – неизвестно, и мы не нашли каких-либо данных в научных базах.

При наблюдении за пациенткой через 3 мес после операции: снижение массы тела на 36 кг, процент потери избыточной массы тела – 37,8. Нарушений со стороны витаминно-минерального обмена не выявлено, гемоглобин пациентки – 120 г/л, уровень гликемии крови натощак – 5,5 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – 6,2%.

Актуальность приведенного клинического описания в период пандемии новой коронавирусной инфекции обусловлена тесной связью ожирения с неблагоприятными исходами у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [6, 7]. У пациентов с индексом массы тела >35 кг/м² было отмечено увеличение частоты госпитализации и последующей госпитализации в отделение интенсивной терапии [8]. Предполагается, что бариатрическая хирургия, приводящая к устойчивой потере массы тела, снижает болезненные последствия, связанные с COVID-19 [9, 10]. В си-

стематическом обзоре и метаанализе ученых из Пакистана и США [11], включавшем девять статей (1 130 341 человек), показано, что пациенты, перенесшие бариатрическую хирургию, значительно реже госпитализировались (отношение шансов – ОШ 0,52, 95% доверительный интервал – ДИ 0,45–0,61), с меньшей вероятностью попадали в отделение интенсивной терапии (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,29–0,67) и реже отмечалась общая смертность (ОШ 0,42, 95% ДИ 0,25–0,70).

Заключение

В данной статье мы описали возможность безопасного выполнения ЛПРЖ у пациента с морбидным ожирением и большой ГИСО желудка. Данный метод лечения вполне адекватен как с онкологических, так и с бариатрических показаний, объединяя в себе сразу две опции: радикально и в полном объеме избавляет пациента от опухоли желудка и помогает справиться с ожирением и сопутствующими ему заболеваниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The study had no sponsor support.

Литература / References

1. Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R et al. Bariatric surgery worldwide: baseline demographic description and one-year outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *Obes Surg* 2019; 29 (3): 782–95. DOI: 10.1007/s11695-018-3593-1
2. Sanchez BR, Morton JM, Curet MJ et al. Incidental finding of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) during laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15 (10): 1384–8. DOI: 10.1381/096089205774859326
3. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A et al. GIST Guideline Subcommittee. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol* 2008; 13 (5): 416–30. DOI: 10.1007/s10147-008-0798-7
4. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2007; 142 (4): 621–32. DOI: 10.1016/j.surg
5. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741. DOI: 10.1056/NEJMoa066254
6. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
7. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багисшева Н.В. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист, 2021. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45609234> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Clinic, diagnosis and treatment of major hematological and endocrine diseases. Novokuznetsk: Polygraphist, 2021. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45609234> (in Russian).]
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Темникова Е.А. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. Гериатрические аспекты в кардиологии. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Temnikova E.A. Diseases of the cardiovascular system: clinic, diagnosis and treatment. Geriatric aspects in cardiology. St. Petersburg: SpecLit, 2022. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> (in Russian).]
9. Zakka K, Chidambaram S, Mansour S et al.; PanSurg Collaborative. SARS-CoV-2 and Obesity: "CoVesity" – a Pandemic Within a Pandemic. *Obes Surg* 2021; 31 (4): 1745–54. DOI: 10.1007/s11695-020-04919-0
10. Aminian A, Tu C. Association of Bariatric Surgery with Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis in the Initial Phase of COVID-19 Pandemic. *Obes Surg* 2021; 31 (6): 2419–25. DOI: 10.1007/s11695-020-05213-9
11. Hasnain N, Moeed A, Waqar E et al. Efficacy of bariatric surgery in COVID-19 patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Surg Pract Sci* 2022; 11: 100140. DOI: 10.1016/j.sipas.2022.100140

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Деговцов Евгений Николаевич – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0385-8232

Evgeniy N. Degovtsov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0385-8232

Колядко Павел Васильевич – врач-хирург, бариатрический хирург хирургического отд-ния №3 БУ НОКБ.

E-mail: SuperLancet@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5635-0929

Pavel V. Kolyadko – general surgeon, bariatric surgeon, Nizhnevartovsk District Clinical Hospital. E-mail: SuperLancet@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5635-0929

Колядко Василий Павлович – врач-хирург, онколог, зав. хирургическим отд-нием №3 БУ НОКБ. E-mail: kolyadko65@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6684-5634

Vasily P. Kolyadko – general surgeon, oncologist, Nizhnevartovsk District Clinical Hospital. E-mail: kolyadko65@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6684-5634

Самойлов Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, рук. Центра метаболической и бариатрической хирургии МЦ ООО «Клиника «Город Здоровья» (Центр семейной медицины «Олимп Здоровья»). E-mail: vssamoylov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8987-6268

Vladimir S. Samoylov – Cand. Sci. (Med.), Center of metabolic and bariatric surgery of the Multidisciplinary Center Clinic "City of Health" LLC (Family Medicine Center "Olympus of Health"). E-mail: vssamoylov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8987-6268

Степаненко Артем Владимирович – врач-хирург, бариатрический хирург Центра метаболической и бариатрической хирургии МЦ ООО «Клиника «Город Здоровья» (Центр семейной медицины «Олимп Здоровья»). E-mail: stepanenko.vsmu@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9759-8381

Artem V. Stepanenko – surgeon, bariatric surgeon, Center of metabolic and bariatric surgery of the Multidisciplinary Center Clinic "Health City" LLC (Family Medicine Center "Olympus of Health"). E-mail: stepanenko.vsmu@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9759-8381

Сатинов Алексей Владимирович – врач-хирург, колопроктолог, глав. врач БУ НОКБ. E-mail: asatinov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0562-3656

Aleksey V. Satinov – general surgeon, coloproctologist, Nizhnevartovsk District Clinical Hospital. E-mail: asatinov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0562-3656

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.12.2022

Редкий случай болезни Боуэна на слизистой оболочке полости рта

Л.И. Глебова, Е.В. Задюнченко

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
z777kat@inbox.ru

Аннотация

Болезнь Боуэна – предраковое заболевание, гистологическая картина которого укладывается в понятие «cancer in situ». Чаще всего эта болезнь локализуется на различных участках кожи и относится к группе дискератозов. Исключительно редко очаг может возникнуть на слизистой оболочке полости рта. В статье рассматривается случай локализации болезни Боуэна на слизистой твердого неба у женщины среднего возраста. Указываются основные причины возникновения болезни, приводятся заболевания для дифференциальной диагностики процесса, а также описываются гистологические признаки типичной формы болезни на слизистых оболочках и ее дактилоскопическая картина.

Ключевые слова: болезнь Боуэна, предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, гистологическая диагностика, дактилоскопические критерии болезни Боуэна.

Для цитирования: Глебова Л.И., Задюнченко Е.В. Редкий случай болезни Боуэна на слизистой оболочке полости рта. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 73–76. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00166

A rare case of Bowen's disease on the oral mucosa

Larisa I. Glebova, Ekaterina V. Zadionchenko

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
z777kat@inbox.ru

Abstract

Bowen's disease is a precancerous disease whose histological picture fits into the concept of "cancer in situ". Most often, this disease is localized in different areas of the skin and belongs to the group dyskeratoses. Extremely rarely, the focus can occur on the oral mucosa. The article deals with the case of localization of Bowen's disease on the hard palate mucosa in a middle-aged woman. The main causes of the disease are indicated, diseases are given for the differential diagnosis of the process, as well as the histological signs of a typical form of the disease on the mucous membranes and its fingerprint picture are described.

Key words: Bowen's disease, precancerous diseases of the oral mucosa, histological diagnosis, fingerprint criteria for Bowen's disease.

For citation: Glebova L.I., Zadionchenko E.V. A rare case of Bowen's disease on the oral mucosa. Clinical analysis in general medicine. 2022; 5: 73–76. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00166

Болезнь Боуэна представляет собой предраковое заболевание, которое по своей гистологической картине чаще всего укладывается в понятие «cancer in situ».

Болезнь может возникать на коже и гораздо реже на слизистых. С медленно прогрессирующим ростом и последующей трансформацией в плоскоклеточный рак [13].

В 1912 г. Джон Т. Боуэн впервые описал два случая необычного дерматоза, имеющего похожую клиническую картину с предраковыми состояниями кожи. Дж. Боуэн сделал вывод о неизбежной малигнизации этих образований, что в дальнейшем подтверждалось клинически и гистологически [3]. Неблагоприятным исходом данных дерматозов является их трансформация в плоскоклеточный рак кожи – один из наиболее распространенных немеланоцитарных видов рака кожи, доля которого составляет 20% всех подобных новообразований [11].

Дарье на основании своих наблюдений подтвердил мнение Боуэна о преинвазивном характере заболевания. В дальнейшем многие ученые-клиницисты описывали

отдельные случаи болезни Боуэна, но в основном эти работы освещали клинику и гистологию заболевания с локализацией на коже. Несравненно меньше было сообщений о случаях болезни Боуэна с локализацией на слизистой оболочке полости рта (СОПР), что объясняется, видимо, редкостью такой локализации [12].

Нами отмечалось, что этот процесс уже с самого начала является cancer in situ. Однако это не означает, что всякий cancer in situ на СОПР именно болезнь Боуэна. Этот процесс сопровождается своеобразными изменениями эпителия, которые были описаны Дарье как дискератоз. И поэтому отсутствие последнего несовместимо с диагнозом болезни Боуэна [3, 4].

Существует мнение ряда ученых о непостоянстве дискератоза при болезни Боуэна, особенно при локализации на слизистых оболочках [8, 5].

Данное заболевание имеет мультифакториальную природу. Наиболее часто болезнь встречается у лиц старше 50 лет, с максимальным пиком 70 лет, преимущественно женского пола с поражением кожи нижней части туловища и нижних конечностей.

По данным ученых, с поражением слизистых оболочек выявлено примерно 3% больных [13]. Факторами риска считаются травматизация, иммуносупрессия, длительная инсоляция (если очаг находится на красной кайме губ); подтверждается роль вируса папилломы человека в развитии данной патологии (16, 18 и 56-й тип) [6, 7].

Клинические проявления болезни Боуэна на СОПР довольно разнообразны. Очаг может располагаться на любом месте СОПР: на дужках миндалин с переходом на мягкое небо, на слизистой щек и в ретромолярном пространстве, на язычке, на красной кайме губы. Это обычно ограниченное пятнисто-узловое поражение размером от 1 см в диаметре и более. Иногда очаг может быть похож на лейкоплакию, или красный плоский лишай. Поверхность очага также может быть разной: она или гиперемированная, гладкая, или бархатистая. Иногда несколько очажков сливается между собой, образуя бляшки неправильных полициклических очертаний. Субъективные ощущения обычно отсутствуют. Лимфатические узлы при болезни Боуэна не поражаются [3, 4].

Сотрудники нашей кафедры на протяжении многих лет занимаются диагностикой и лечением больных с заболеваниями СОПР на базе консультативной поликлиники ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Больные поступают из поликлиник города после безуспешного самолечения.

Клинический случай

На прием пришла женщина 48 лет с жалобами на наличие новообразования на слизистой твердого неба.

Анамнез. Считает себя больной в течение 2 лет, когда на приеме у стоматолога по месту жительства врач заметил наличие патологического образования на слизистой твердого неба. Больная уже 2 года замечала наличие очага на твердом небе, но к врачам не обращалась, так как никаких субъективных ощущений очаг не вызывал. Пациенткой было отмечено, что за последний год образование увеличилось в размерах.

Клинический осмотр. При осмотре СОПР на твердом небе в его центральной части обнаруживается ограниченное пятнисто-узловое образование размером 1,5 на 1,5 см с четкими границами, немного возвышающееся над поверхностью слизистой, застойного розово-красного цвета. Поверхность очага покрыта мелкими сосочковыми разрастаниями и имеет бархатистый вид (рис. 1). Субъективные ощущения отсутствуют. Лимфатические узлы в подчелюстной области при пальпации не увеличены и безболезненны.

Результаты клинико-диагностического обследования

Клинический анализ крови: эритроциты – $4,52 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 140 г/л; лейкоциты – $8 \times 9/л$; палочко-ядерные нейтрофилы – 3%; сегментоядерные нейтрофилы – 74%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 4%; моноциты – 1%; тромбоциты – $290 \times 10/л$; СОЭ – 14 мм/ч.

Рис. 1. Пациентка П., 48 лет. Болезнь Боуэна. Патологический очаг на верхнем небе.

Fig. 1. Female patient P. aged 48. Bowen's disease. Lesion on the palate.

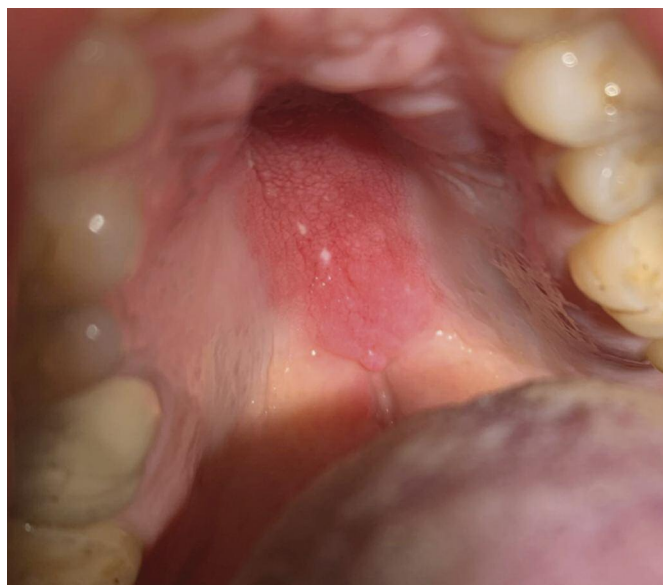


Рис. 2. На снимке представлено дерматоскопическое изображение новообразования, где определяются множественные серые точки и изогнутые линии, что характерно для плоскоклеточной карциномы in situ (болезнь Боуэна).

Fig. 2. The image shows dermatoscopy of neoplastic lesion with multiple grey dots and curved lines that are typical for squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease).



Клинический анализ мочи: плотность – 1,2; плоский эпителий – 1–2 в поле зрения; белок, эритроциты, бактерии не обнаружены; глюкоза – 6,0 ммоль/л.

Электрокардиограмма в пределах возрастной нормы.

После осмотра пациентки и оценки результатов клинико-диагностического обследования был поставлен предварительный диагноз: болезнь Боуэна.

Для заключительного диагноза основное значение имеют данные гистологического исследования из очага поражения.

Крупный отечественный дерматолог профессор А.Л. Машкилейсон, бывший руководитель кафедры

кожных и венерических болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова, многие годы посвятил изучению предраковых заболеваний СОПР и красной каймы губ. В 1970 г. он составил новую классификацию предраковых заболеваний СОПР и красной каймы губ, в которой болезнь Боуэна проходит как облигатный предрак с высокой частотой озлокачествления. При работе с больными с таким редким заболеванием мы ориентируемся на указания нашего учителя: «При малейшем подозрении на болезнь Боуэна необходимо производить биопсию, во время которой надо удалять весь очаг поражения. Учитывая, что инвазивный рост начинается не сразу на всем протяжении очага, а только в одной или двух точках, обычно по периферии очага, ни коем случае нельзя ограничиваться просмотром двух-трех препаратов» [13].

Для молодых врачей чрезвычайно важно хотя бы теоретически знать гистологическую картину болезни Боуэна. Гистологические изменения очага на слизистой оболочке отличаются от таковых на коже. Гипер- и паркератоз на слизистой выражены очень незначительно и могут даже отсутствовать [12]. Окантовка часто достигает больших размеров. Соединительнотканые сосочки имеют вид тонких полос, но базальный слой и базальная мембрана сохранены. Граница эпидермиса с дермой не нарушена. Значительно изменены клетки шиповидного слоя: они располагаются беспорядочно, хаотично, многие клетки имеют различные величины и форму, некоторые вакуолизированы, видны гиперхромные большие и маленькие ядра, иногда в виде обломков. В шиповидном слое встречаются уродливые «чудовищные клетки», иногда со множественными ядрами. В верхней части стромы определяется небольшой инфильтрат, состоящий из плазматических клеток и лимфоцитов (рис. 2).

При болезни Боуэна нет инфильтрирующего роста, он появляется через какой-то срок, когда болезнь превращается в настоящий рак [4].

В случае с нашей пациенткой она категорически отказалась от биопсии с удалением всего очага на слизистой твердого неба, и в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена была проведена дерматоскопическая диагностика [3, 4, 8, 11].

В зависимости от локализации новообразования и наличия пигмента дерматоонкологи на СОПР выделяют типичную (как у нашей больной) и пигментную формы [1]. Каждая форма имеет свою дерматоскопическую картину.

Какие данные были получены при этом относительно новом методе исследования?

У нашей пациентки при дерматоскопии очага поражения видны поверхностные бело-желтые чешуйки,

розовато-белая сосудистая псевдосеть, что соответствует типичной форме болезни Боуэна.

К основным дерматоскопическим критериям болезни Боуэна относятся сосуды в виде клубочков, поверхностные белесо-желтые чешуйки, а также розовато-белая сосудистая псевдосеть (см. рис. 2) [4, 7].

При пигментной форме болезни дополнительно определяются пигментные полосы, серовато-коричневые глобулы и бесструктурная пигментация [3, 8].

После оценки данных дерматоскопического исследования пациентке был поставлен диагноз: болезнь Боуэна слизистой полости рта.

При дифференциальной диагностике очаг болезни Боуэна на СОПР может напоминать лейкоплакию, красную волчанку с частичным исходом в атрофию, сифилитические папулы.

Клиника перечисленных кожных и венерических заболеваний на СОПР должна заставить врача подумать о болезни Боуэна, но окончательный диагноз возможен только после гистологического исследования, которое в этих случаях обнаруживает картину cancer in situ со злокачественным дискератозом.

Болезнь Боуэна – это еще несформировавшийся рак, так как отсутствует основной признак злокачественной опухоли – инвазивный рост. Ученые ставят на первое место по близости процесса к раку именно болезнь Боуэна. Но, когда эта болезнь перейдет в истинный рак, предсказать нельзя [2]. Учеными-дерматоонкологами разработан принцип лечения болезни Боуэна, который во многом зависит от локализации образования и его размера. В схему лечения этой болезни заложены следующие методы [2, 9, 10]:

1. Полное хирургическое удаление очага.
2. Криодеструкция.
3. Кюретаж и электрокоагуляция.
4. Фотодинамическая терапия.
5. Аппликация крема 5% имихимод.
6. Лазеродеструкция.
7. Лучевая терапия.

Прогноз

Несмотря на то, что болезнь Боуэна в основном протекает в виде ограниченного безболезненного очага и характеризуется медленным ростом, при трансформации образования в рак оно будет иметь высокую вероятность метастазирования. Пациенту необходимо тактично и доступно объяснить суть диагноза и его возможные последствия, а также настроить на благоприятный исход заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. WHO Classification of tumors, 4th Edition, Volume 11. Edited by Elder D.E., Massi D. Scolyer R.A., Willemze R. 2018.
2. Молочков В.А., Молочкова Ю.В. Дерматоонкология: Лечение. М.: Практическая медицина, 2018. [Molochkov V.A., Molochkova Yu.V. Dermatoonkologiya: Lechenie. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018 (in Russian).]
3. Majores M, Bierhoff E. Actinische Keratose, morbus Bowen, Kera-toakanthom und Plattenepithelkarzinom der Haut (Actinic Keratosis, Bowen`s disease, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin). Pathology 2015; 36 (1): 16–29.
4. Payapvipapong K, Takanava M. Dermoscopic classification of Bowen`s disease. Australas J Dermatol 2015; 56 (1): 32–5.
5. Bath-Hextall FJ, Matin RH, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen`s disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.
6. Shimizu A, Tamura A, Abe M et al. Human papillomavirus type 56-associated Bowen disease. Br Dermatol 2012; 167 (5): 1161–4.
7. Hu SG, Chiu HH, Chen GS et al. Dermatoscopy as a diagnostic and follow up tool for pigmented Bowe`s disease on acral region. Dermatol Surg 2008; 34 (9): 1248–53.
8. Hansen JP, Drake AL, Walling HW. Bowen`s disease: a four-yaer retrospective rewiw of epidemiology and treatment at university center. Dermatol Surg 2008; 34 (7): 878–83.
9. Rosen T, Harting M, Gibson M. Treatment of Bowen`s disease with topical 5% imiquimod cream: retrospective study. Dermatol Surg 2007; 33 (4): 427–31; dis. 431–22.
10. Manderou-Lefari S, Delli F, Koussidom-Eremondi T et al. Imiquimod 5% creamâ new treatment for Bowen`s disease. Int J Tissue React 2005; 27: 31–8.
11. Lee MM, Wick MM. Bowen`s disease. CA Cancer J Clin 1990; 40 (4): 237–42.
12. Машкейсон А.Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта. М.: Медицина, 1970. [Mashkeleison A.L. Predrak krasnoi kaimy gub i slizistoi obolochki rta. Moscow: Meditsina, 1970 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Глебова Лариса Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Larisa I. Glebova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Задюонченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: z777kat@inbox.ru
Ekaterina V. Zadionchenko – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
E-mail: z777kat@inbox.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.11.2022

Являются ли ингаляционные кортикостероиды эффективным лечением для людей с легкой формой COVID-19?

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Ингаляционные кортикостероиды для лечения COVID-19».

Оригинальная публикация: Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, Stegemann M, Fichtner F, Metzendorf M-I, Nair AAnil, Daniel J, Fischer A-L, Skoetz N. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2022, Issue 3. Art. No.: CD015125. DOI: 10.1002/14651858.CD015125

Ключевые слова: ингаляционные кортикостероиды, COVID-19, легкая форма заболевания, Кокрейновский систематический обзор.

Для цитирования: Являются ли ингаляционные кортикостероиды эффективным лечением для людей с легкой формой COVID-19? Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 77–78. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00167

Are inhaled corticosteroids an effective treatment for people with mild COVID-19?

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, Stegemann M, Fichtner F, Metzendorf M-I, Nair AAnil, Daniel J, Fischer A-L, Skoetz N. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2022, Issue 3. Art. No.: CD015125. DOI: 10.1002/14651858.CD015125.

Key words: inhaled corticosteroids, COVID-19, mild COVID-19, Cochrane systematic review.

For citation: Are inhaled corticosteroids an effective treatment for people with mild COVID-19? Clinical analysis in general medicine. 2022; 5: 77–78. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00167

Ключевая информация

Ингаляционные кортикостероиды (противовоспалительные лекарства), вводимые ингаляционным путем, оценены при лечении коронавирусной болезни 2019 (COVID-19).

Мы выявили три опубликованных исследования для людей с легкой формой заболевания. Ингаляционные кортикостероиды, вероятно, снижают риск поступления людей в больницу или риск смерти (риск госпитализации или смерти до госпитализации). Ингаляционные кортикостероиды могут уменьшить число дней, в течение которых у людей наблюдаются симптомы легкой формы COVID-19, и, вероятно, могут увеличить разрешение симптомов COVID-19 на 14-й день. Они могут практически не влиять или не влиять вовсе на смертность от любой причины, и у нас нет достаточных данных, чтобы понять, наносят ли они серьезный вред.

Нет данных для людей с COVID-19 без симптомов (бессимптомная форма) или людей с умеренной и тяжелой формой COVID-19.

Мы обнаружили 10 продолжающихся исследований и четыре завершенных неопубликованных исследования. Мы обновим этот обзор, когда будут доступны результаты этих исследований.

Что такое ингаляционные кортикостероиды?

Ингаляционные кортикостероиды – это лекарства, которые, попадая в нижние дыхательные пути посредством вдыхания через ингалятор, уменьшают воспаление в легких. Они широко применяются для лечения респираторных заболеваний, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких.

Длительное применение и неправильная техника использования ингалятора могут привести к побочным эффектам, которые включают инфекцию полости рта, называемую молочницей (кандидозом), изменение голоса и повышенный риск легочных инфекций. Правильная техника использования ингалятора означает, что лекарство не остается во рту и горле.

Почему ингаляционные кортикостероиды являются возможным методом лечения COVID-19?

COVID-19 главным образом поражает легкие и дыхательные пути. Когда иммунная система борется с вирусом, легкие и дыхательные пути воспаляются. Это воспаление вызывает затруднение дыхания, и легкие не могут легко переправлять кислород в кровь и удалять углекислый газ из крови.

Что мы хотели выяснить?

Люди нуждаются в большем числе более эффективных методов лечения бессимптомной инфекции SARS-CoV-2 (вируса, вызывающего COVID-19) или легкой, умеренной или тяжелой формы COVID-19. Мы хотели узнать, являются ли ингаляционные кортикостероиды эффективным и полезным вариантом лечения COVID-19 в любых условиях (например, дома или в больнице) и вызывают ли они нежелательные эффекты.

Нам было интересно следующее:

- смерть от любой причины до 30-го дня, 60-го дня или дольше, если об этом сообщалось;

- госпитализация или смерть в течение 30 дней;
- разрешились ли симптомы и как быстро;
- качество жизни;
- нежелательные эффекты.

Что мы сделали?

Мы провели поиск исследований, в которых исследователи рассматривали обычную помощь в сочетании с ингаляционными кортикостероидами в сравнении только с обычной помощью, иногда в дополнение к фиктивному лекарству, которое не содержало активных ингредиентов (плацебо), но вводили его таким же образом. Чтобы сравнение было как можно более беспристрастным и справедливым, все пациенты в исследованиях должны были иметь одинаковый случайный шанс (как при подбрасывании монеты) получить или ингаляционные кортикостероиды, или другое лечение. Исследования могли включать людей любого возраста, пола или этнической принадлежности.

Мы сравнили и обобщили результаты этих исследований, а также оценили нашу уверенность в доказательствах, основываясь на таких факторах, как методы и размеры исследований.

Что мы обнаружили?

В трех исследованиях рассматривали ингаляционные кортикостероиды в сочетании с обычной помощью по сравнению с обычной помощью в сочетании с плацебо или без него у людей с подтвержденным диагнозом легкой формы COVID-19. В этих исследованиях проанализировали 2171 участника, в основном старше 50 лет, которые также имели и другие медицинские проблемы, 52% из них были женщины, из которых 1057 получали ингаляционные кортикостероиды в нашем анализе. Мы не обнаружили исследований, включающих людей с бессимптомной инфекцией или с подтвержденным диагнозом COVID-19 умеренной и тяжелой формы.

Мы также обнаружили 10 продолжающихся исследований и четыре завершённых исследования, результаты которых не были опубликованы.

Основные результаты

Во всех исследованиях ингаляционные кортикостероиды сравнивали с обычной помощью или плацебо. В исследования включали только людей с подтвержденным диагнозом инфекции SARS-CoV-2 и легкой формой заболевания. Ни в одном исследовании не рассматривали госпитализированных людей или людей с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2.

Ингаляционные кортикостероиды:

- могут практически не влиять или не влиять вовсе на смертность от любой причины до 30-го дня;
- вероятно, снижают риск госпитализации или наступления смерти до 30-го дня;
- вероятно, увеличивают разрешение симптомов COVID-19 на 14-й день и могут сократить время до разрешения симптомов.

Мы очень не уверены в отношении возможных различий в серьезных нежелательных эффектах. Кроме того, ингаляционные кортикостероиды могут незначительно влиять или не влиять вовсе на число любых нежелательных эффектов или дополнительных инфекций.

Каковы ограничения этих доказательств?

Исследования были проведены в популяциях из благополучных стран до развертывания программ вакцинации против COVID-19. У нас умеренная степень уверенности в доказательствах по таким исходам, как разрешение симптомов на 14-й день и госпитализация. У нас низкая степень уверенности в доказательствах по влиянию на смертность от любой причины у людей с легкой формой COVID-19 и на время разрешения симптомов. Уверенность в нежелательных эффектах или серьезных нежелательных эффектах и инфекциях низкая или очень низкая из-за различий в способах регистрации и сообщения результатов исследователями. Не было получено доказательств для людей с бессимптомной инфекцией или средней и тяжелой формой COVID-19, которые были госпитализированы.

Насколько актуальны эти доказательства?

Доказательства актуальны на 7 октября 2021 года.

Перевод: Пляхина Ксения Сергеевна.

Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу: cochrane.russia@gmail.com

Источник: Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, Stegemann M, Fichtner F, Metzen-dorf M-I, Nair AAnil, Daniel J, Fischer A-L, Skoetz N. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Review. Version published: 9 March 2022. DOI: 10.1002/14651858.CD015125

Ссылка: https://www.cochrane.org/ru/CD015125/AIRWAYS_yavlyayutsya-li-ingalyacionnye-kortikosteroidy-effektivnym-lecheniem-dlya-lyudey-s-legkoy-formoy
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015125/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

Пациент 52 лет с жалобами на одышку, сердцебиение, боли в области сердца

Л.И. Дворецкий

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
dvoretski@mail.ru

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Клиническая задача для самоконтроля. Пациент 52 лет с жалобами на одышку, сердцебиение, боли в области сердца. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 79–80. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00168

Patient aged 52 complaining of dyspnea, palpitations, heart pain

Leonid I. Dvoretzky

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
dvoretski@mail.ru

For citation: Dvoretzky L.I. Clinical case for self-monitoring. Patient aged 52 complaining of dyspnea, palpitations, heart pain. Clinical review for general practice. 2022; 5: 79–80. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00168

Больной 52 лет поступил в стационар с жалобами на одышку, сердцебиение, боли в области сердца. По пути на работу внезапно ощутил сердцебиение, чувство нехватки воздуха. Прохожий предложил принять таблетку нитроглицерина. Облегчения не наступило. Машиной скорой помощи был госпитализирован. Анамез без особенностей. Курит 20 пачко-лет. Злоупотребляет алкоголем.

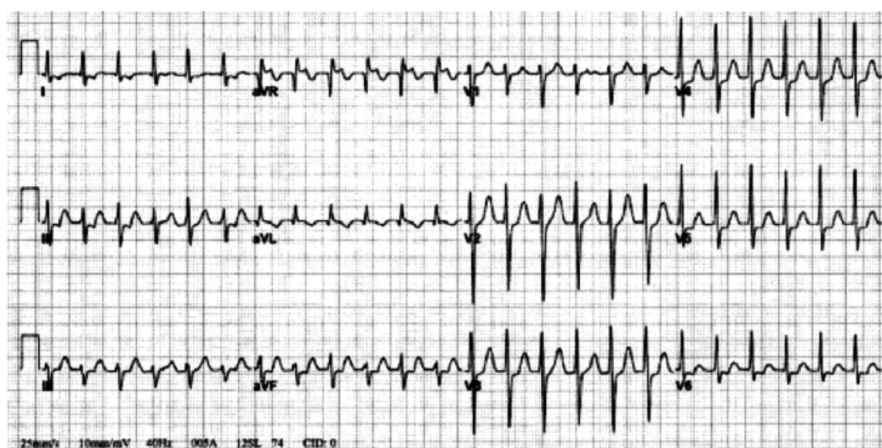
Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски. Тоны сердца ритмичные. Звонкие. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 140 уд/мин. Пульс слабого наполнения. Артериальное давление – 100/60 мм рт. ст., частота дыхательных движений – 22 в минуту. Дыхание везикулярное, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Снята электрокардиограмма (см. рисунок).

Какое утверждение правильно?

- А. Наджелудочковая тахикардия
- Б. Желудочковая тахикардия
- В. Фибрилляция предсердий
- Г. Острый задненижний инфаркт миокарда
- Д. Препаратом выбора для лечения является лидокаин

Верный ответ на с. 80.

ЭКГ. Скорость регистрации 25 мм/с.



Ответ на клиническую задачу «Пациент 52 лет с жалобами на одышку, сердцебиение, боли в области сердца»

Correct answer on clinical case «Patient aged 52 complaining of dyspnea, palpitations, heart pain»

Верный ответ: А. Наджелудочковая тахикардия

Обсуждение

Внезапное начало приступа сердцебиения, относительно высокая ЧСС, превышающая 140 уд/мин, ритмичные сокращения дают основание заподозрить пароксизмальное нарушение ритма, что соответствует пароксизмальной аритмии по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Дальнейшая верификация аритмии основывается на результатах ЭКГ-исследования и представлена в МКБ следующими рубриками:

145.6 Синдромы преждевременного возбуждения [желудочков]

Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ).

147 Пароксизмальная тахикардия:

147.0 Возвратная желудочковая аритмия;

147.1 Наджелудочковая тахикардия;

147.2 Желудочковая тахикардия.

149.0 Фибрилляция и трепетание желудочков

На снятой ЭКГ выявлены следующие изменения: ЧСС 145 уд/мин. Одинаковые интервалы R-R. Зубцы P деформируют зубцы T в нижних отведениях и в отведениях I и V1. Кроме того, имеется варьирование амплитуд зубцов R и S в разных желудочковых комплексах в большинстве отведений. Данные ЭКГ позволяют трактовать нарушение ритма как наджелудочковую тахикардию (147.1 согласно МКБ-10) – Пароксизмальная атриовентрикулярная (или узловая) тахикардия, или АВ-узловая реципрокная тахикардия. На фоне пароксизма у больного отмечаются гемодинамические нарушения (артериальное давление 100/60 мм рт. ст.), признаки левожелудочковой недостаточности (одышка, хрипы в нижних отделах легких). С учетом клинической ситуации необходимы купирование пароксизма тахикардии и установление причины пароксизма наджелудочковой тахикардии (функциональные нарушения, поражение миокарда, гипертиреоз и др.). В качестве медикаментов для купирования приступа могут быть использованы новокаинамид, β-адреноблокаторы, амиодарон. Препарат лидокаин показан при желудочковых пароксизмальных тахикардиях.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022