

Роль фармако- и микронутриентов в нутритивно-метаболической терапии COVID-19 и других вирусных инфекций

А. В. Дмитриев⁴, И. А. Мачулина¹, А. Е. Шестопапов^{2, 3}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 70 имени Е. О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

⁴Ассоциация «Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Недостаточность питания является неблагоприятным фоном для течения и исхода вирусных заболеваний, включая COVID-19. В соответствии с международными рекомендациями своевременная коррекция нутритивного статуса с помощью перорального, зондового энтерального и парентерального питания является необходимым и обязательным методом сопроводительной терапии COVID-19. Выполнен аналитический обзор результатов исследований клинического применения фармаконутриентов (глутамин; витамины А, С, D и E; цинк, селен) с целью профилактики и лечения вирусных инфекций, включая COVID-19. В соответствии с данными клинических исследований, выполненных в 2019–2020 годах, применение глутамина и антиоксидантных микронутриентов в составе нутритивно-метаболической терапии позволяет снизить выраженность клинических симптомов и ускорить процесс восстановления пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и другими вирусными заболеваниями. С практической точки зрения, единственными источниками глутамина для энтерального введения, зарегистрированными в РФ, являются Глутамин Плюс для перорального энтерального питания и Интестамин для зондового энтерального введения, Дипептвен 20% – для парентерального введения. Применение фармаконутритивной терапии, в частности энтерального глутамина как компонента клинического питания у пациентов с вирусными инфекциями и нутритивной недостаточностью или риском ее развития, способствует улучшению клинических результатов, снижению тяжести течения заболевания и ускорению процесса реабилитации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недостаточность питания у пациентов с вирусными заболеваниями; коррекция нутритивного статуса; глутамин; витамины А, Е, С и D; цинк, селен.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of pharmaco- and micronutrients in nutritional metabolic therapy of COVID-19 and other viral infections

A. V. Dmitriev⁴, I. A. Machulina¹, A. E. Shestopalov^{2, 3}

¹City Clinical Hospital No. 70 n.a. E. O. Mukhina, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

³Main Military Clinical Hospital n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

⁴North-Western Association for Parenteral and Enteral Nutrition, Saint Petersburg, Moscow, Russia

SUMMARY

Malnutrition is an unfavorable background for the course and outcome of viral diseases, including COVID-19. In accordance with international recommendations, timely correction of nutritional status using oral, tube enteral and parenteral nutrition is a necessary and mandatory method of concomitant therapy for COVID-19. An analytical review of the results of studies on the clinical use of pharmacological nutrients (glutamine; vitamins A, C, D, E; zinc, selenium) for the prevention and treatment of viral infections, including COVID-19, was performed. According to the data of clinical studies carried out in 2019–2020, the use of glutamine and antioxidant micronutrients as part of nutritional metabolic therapy can reduce the severity of clinical symptoms and accelerate the recovery process of patients with the new coronavirus infection COVID-19 and other viral diseases. From a practical point of view, the only sources of glutamine for enteral administration registered in the Russian Federation are Glutamine Plus for oral enteral nutrition and Intestamin for enteral tube administration and Dipeptiven 20% for parenteral nutrition. The use of pharmacological nutritional therapy, in particular, enteral or parenteral glutamine as a component of clinical nutrition in patients with viral infections and nutritional deficiency or the risk of its development, helps to improve clinical results, reduce the severity of the disease and accelerate the rehabilitation process.

KEY WORDS: malnutrition in patients with viral diseases; correction of nutritional status; glutamine; vitamins A, E, C and D; zinc, selenium.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Поддержание адекватного уровня питания в процессе терапии вирусных заболеваний является важной задачей лечебного процесса. Наряду со сбалансированным суточным рационом питания для повышения устойчивости организма к инфекции, а также улучшения результатов лечения используются фармаконутриенты – питательные вещества, которые, помимо пластических и энергетических эффектов, обладают фармакологическими свойствами. К ним относятся L-глутамин, омега-3 жирные кислоты, витамины с антиоксидантными свойствами (А, Е, С и D), цинк и селен, обладающие клинически доказанными защитными эффектами в условиях метаболического стресса, сопровождающего большинство вирусных заболеваний.

Материалы и методы

Выполнен аналитический обзор результатов исследований 2019–2020 годов клинического применения фармаконутриентов, в первую очередь глутамин, с целью профилактики и лечения ряда вирусных инфекций, включая COVID-19.

Результаты

Несмотря на короткий период протекания пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, в 2019–2020 годах выполнено немало исследований, подтверждающих важнейшую роль адекватной нутритивно-метаболической поддержки (НМП) в лечении этого заболевания [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Исследователи отмечают необходимость адекватного обеспечения энергией, белком и другими макронутриентами для улучшения клинических результатов лечения, в частности сокращения времени пребывания в стационаре, снижения смертности и ускорения восстановления пациентов.

В рамках этой проблемы отдельной темой является использование фармако- и микронутриентов. Хотя короткий период наблюдений в условиях пандемии не позволяет на сегодняшний день провести системный обзор и метаанализ полученных результатов, определенные направления НМП лечения в условиях пандемии COVID-19 с помощью фармако- и микронутриентов выявлены ясно. Среди них – использование условно незаменимой аминокислоты глутамин, микроэлементов цинка, селена и витаминов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Кроме того, использование глутамин и других аминокислот и микронутриентов в НМП лечения других вирусных инфекций (герпеса, гриппа и т.п.) также показало свою целесообразность [8, 9, 10, 11]. НМП с включением глутамин, витаминов и микроэлементов в сочетании со специфической противовирусной терапией имеет отчетливый фармако-экономический эффект, сокращая затраты на лечение [12].

Метаболические изменения в организме при вирусных инфекциях

Как отмечено в исследовании М. Martin-Vicente и соавт. [13], вирусные инфекции отбирают у инфицированных клеток организма глутамин и другие, необходимые для

жизнедеятельности клеток, аминокислоты, витамины и микроэлементы, с целью максимальной репликации вирусов. В результате развивается дефицит этих веществ в клетках хозяина (то есть организма), что во многом определяет стратегию сопроводительного лечения вирусных заболеваний.

В результате вирусных инфекций, в частности гриппа и COVID-19, развивается окислительный стресс, увеличивается количество реактивных кислородных радикалов, усиливается окисление белков, жиров и углеводов, особенно в легких [11]. Нарушаются такие метаболические процессы, как гликолиз, синтез жирных кислот и обмен глутамин [14]. У людей с инфекцией верхних дыхательных путей и легких вирусного происхождения (например, при гриппе), активируется фермент протеин-киназа С и угнетаются натриевые каналы мембран эпителиальных клеток [15]. При этом возрастают уровни окисления ДНК, липидов, белков, концентрация продуктов окисления в плазме крови и моче, снижается концентрация селена [16, 17, 18]. Кроме увеличения концентрации свободных кислородных радикалов, возрастает уровень индуцируемой гепатоцитами синтазы оксида азота (iNOS), которая считается маркером оксидативного стресса в легких у людей, умирающих в результате пандемии гриппа [19]. Вирусная инфекция повреждает антиоксидантную систему организма в целом, снижая содержание антиоксидантных витаминов (А, Е, С) и ферментов, от них зависящих [20]. Глутатион, природный внутриклеточный антиоксидант, препятствует репликации вируса. Повышение его концентрации в клетках тормозит развитие вирусной инфекции [21, 22]. Поэтому высокие концентрации глутатиона, фермента глутатион-пероксидазы и антиапоптотического протеина Bcl-2

Таблица 1
Глутамин в регуляции функции клеток и иммунной системы
(E. Roth, 2007) [27]

Регуляция клеточных функций
Прекурсор пурина и пиримидина Прекурсор глутатиона Участвует в метаболизме L-аргинина и окислов азота Регулирует размер клеток за счет осмосигнальной функции Стимулирует образование белков теплового шока Hsp Стимулирует АМР-активируемый протеин-киназный путь Активирует внеклеточные сигнал-регулируемые киназы
Регуляция функции лимфоцитов
Стимулирует Con-A- и PHA-индуцируемую пролиферацию Активирует экспрессию CD25, CD71 и CD45RO Стимулирует секрецию интерферона-гамма Стимулирует лимфокин-активированные клетки-киллеры Угнетает апоптоз Стимулирует кишечный иммунитет (GALT) Увеличивает пропорцию природных клеток-киллеров в селезенке
Регуляция функции моноцитов
Стимулирует синтез РНК Увеличивает секрецию интерлейкина 1 (IL-1) Стимулирует фагоцитоз опсонизированных <i>E. coli</i> и оксидизированных эритроцитов Стимулирует представление антигенов Усиливает экспрессию поверхностных антигенов Влияет на процессы дифференциации Усиливает антиоксидантную защиту

Таблица 2
Демографические характеристики и лабораторные показатели пациентов с COVID-19 в исследовании M. Cengiz и соавт. [1] в контрольной группе и в группе с использованием глутамин

	COVID-19 (n = 30)	COVID-19 с глутамином (n = 30)
Возраст (лет)	58,8 ± 7,4	58,2 ± 8,4
Пол	Женщины, 46,7%	Женщины, 40,0%
Индекс массы тела	29,8 ± 3,2	30,1 ± 3,4
Концентрация глюкозы плазмы (мг/дл)	91,1 ± 8,5	89,8 ± 7,7
Креатинин плазмы (мг/дл)	1,2 ± 0,9	1,1 ± 0,5
Лейкоциты крови (10 ³ /мл)	6,9 ± 3,5	7,6 ± 4,6
Нейтрофилы крови (10 ³ /мл)	5,1 ± 3,3	5,8 ± 4,3
Лимфоциты крови (10 ³ /мл)	1,1 ± 0,4	1,3 ± 0,7
Гемоглобин (г/дл)	13,5 ± 1,9	13,4 ± 2,3
Тромбоциты (10 ³ /мл)	192 ± 61	207 ± 69
С-реакт, белок (мг/л)	48,3 ± 50,6	44,4 ± 81,3
АЛТ (ед./л)	32 ± 16	35 ± 19
АСТ (ед./л)	36 ± 21	29 ± 13
ЛДГ (ед./л)	267 ± 117	238 ± 103
Ферритин (нг/мл)	306 ± 256	227 ± 155
Д-димер (нг/мл)	674 ± 467	533 ± 648
Тропонин (пг/мл)	14,2 ± 43,5	16,7 ± 48,1
Альбумин (г/дл)	3,7 ± 1,1	3,5 ± 0,8

Примечания: АЛТ – аланин-аминотрансфераза; АСТ – аспартат аминотрансфераза; ЛДГ – лактат дегидрогеназа; Д-димер – продукт распада фибрина, образуется в процессе лизиса тромба.

Таблица 3
Симптомы, препараты и результаты физического обследования пациентов с COVID-19 в контрольной группе и группе получавших пищевые добавки L-глутамин в исследовании M. Cengiz и соавт. [1]

	COVID-19 (n = 30)	COVID-19 с глутамином (n = 30)
Симптомы		
Лихорадка	25 (83,3)	24 (80,0)
Кашель	22 (73,3)	20 (66,6)
Одышка	8 (26,7)	9 (30,0)
Утомляемость	23 (76,7)	21 (70,0)
Изменение вкуса, запаха	6 (20,0)	3 (10,0)
Диарея	7 (23,3)	3 (10,0)
Лекарственные препараты		
Гидроксихлорохин	30 (100,0)	30 (100,0)
Осельтамивир	30 (100,0)	28 (93,3)
Азитромицин	15 (50,0)	13 (43,3)
Моксифлоксацин	15 (50,0)	17 (56,7)
Лопинавир, Ритонавир	4 (13,3)	3 (10,0)
Фавипиравир	2 (6,7)	2 (6,7)
Другие антибиотики	2 (6,7)	2 (6,7)
Данные физических обследований		
Лихорадка (температура)	38,1 ± 0,7	37,9 ± 1,2
Систолическое АД (мм рт. ст.)	116 ± 15	117 ± 15
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	74 ± 9	71 ± 8
ЧСС (в мин.)	89,9 ± 10,8	88,1 ± 11,9
Насыщение кислородом (%)	93,1 ± 2,7	94,3 ± 4,3
Частота дыхания (в мин.)	19,2 ± 3,3	17,8 ± 4,1
Индекс выраженности пневмонии:		
I	0	0
II	25 (83,3)	27 (90,0)
III	3 (10,0)	3 (10,0)
IV	2 (6,7)	0
V	0	0

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; цифры в скобках – процент от числа заболевших.

в легких приводят к повышенной устойчивости к вирусам. Напротив, снижение концентрации глутатиона приводит к обратному результату. Оксидативный стресс, вследствие вирусной инфекции, может вызывать транскрипцию фактора NF-kB, который впоследствии увеличивает уровни провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL)-1β, IL-6, IFN и TNF-9 [23, 24]. Инфицирование COVID-19 снижает содержание в организме витаминов E, C, A и D, цинка и селена [7].

Глутамин как компонент НМП при вирусных заболеваниях

Глутамин является наиболее распространенной аминокислотой в организме. Он составляет 60% общего пула свободных аминокислот и представлен в наибольшем количестве в скелетных мышцах, жировой ткани и легких. Глутамин выполняет транспортную роль в переносе азота от скелетных мышц к висцеральным тканям. Кроме того, глутамин обеспечивает эффективность усвоения глюкозы, как первичного энергетического субстрата, многими быстро делящимися клетками, включая энтероциты, колоноциты, лимфоциты и фибробласты [25]. Глутамин регулирует кислотно-щелочной баланс за счет продукции аммиака в почках. Его окисленная форма обеспечивает субстрат для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза ДНК и РНК. Глутамин является прекурсором глутатиона, обладающего мощным антиоксидантным действием на клеточном уровне. Все эти свойства создают основу для клинического использования глутамин в практической медицине [26]. Многоплановость влияния L-глутамин на функции организма представлена в таблице 1.

Эффективность НМП с включением глутамин, как предшественника глутатиона, во внутриклеточном метаболизме, профилактике и лечении вирусных инфекций, включая COVID-19, показана в целом ряде исследований [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Так, M. Cengiz и соавт. [1] выявили, что добавление пероральной формы глутамин, как компонента клинического питания, способствует улучшению иммунитета и снижению выраженности воспалительной реакции, особенно в ранний период течения COVID-19, а также может положительно влиять на длительность пребывания в ОРИТ и стационаре в целом. По результатам исследования, длительность госпитализации пациентов с COVID-19 без использования перорального глутамин составила 10,4 ± 1,9 дня, с использованием – 8,9 ± 1,8 дня. Авторы объясняют эффективность глутамин снижением системного воспаления, особенно в ранней фазе заболевания. Укорачивается время пребывания в ОРИТ, уменьшается необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Этот вариант НМП повышает эффективность противовирусного лечения. Суммарные результаты применения перорального глутамин у пациентов с COVID-19, по сравнению с контрольной группой, приведены в таблицах 2, 3, 4 и 5.

Авторы работы рассматривают глутамин как составную часть фармакологического питания, замедляющего прогрессию вирусного заболевания в отличие

от стандартных методов НМП. Добавление глутамина в состав НМП компенсирует падение уровней внутриклеточного глутамина и глутатиона, которые в условиях острого метаболического стресса достигают более 50% по сравнению с исходными значениями [28]. Этот факт полностью согласуется с концепцией защитного действия глутамина в других клинических ситуациях, характеризуемого как нутритивный эффект этой условно незаменимой аминокислоты [27]. Оптимальной суточной дозой, по мнению авторов работы М. Cengiz и соавт. [1], является 30 г глутамина, которая способствует поддержанию азотистого баланса и иммунитета. Это позволяет компенсировать относительную недостаточность глутамина в органах и тканях в условиях острого метаболического стресса и активизации катаболических процессов. Использование только стандартных питательных смесей недостаточно для компенсации потерь глутамина – суточная доза энтерально вводимого глутамина должна составлять 30 г [1]. Именно такая доза требуется для поддержания интегративной функции кишечника, положительного азотистого баланса, мышечной деятельности и обеспечения энергетических потребностей органов и тканей в условиях тяжелых вирусных инфекций. Как известно, глутамин как при энтеральном, так и парентеральном введении повышает уровень внутриклеточного глутатиона, способствуя снижению повреждения тканей, количества осложнений и летальности при различных критических состояниях [29, 30]. В экспериментальных исследованиях энтеральное или парентеральное введение глутамина оказывало позитивное влияние на иммунную систему [31, 32]. Это особенно важно для сопроводительного лечения COVID-19. Однако требуются дальнейшие исследования у разных категорий пациентов с целью конкретизации дозировок и схем применения.

М. Iddir и соавт. [3] разработали рекомендации по оптимальной НМП пациентов с COVID-19. Они включают повышенное содержание белка, адекватное содержание жиров, углеводов, глутамина, аргинина, витаминов А, D, E, С, В₆ и В₁₂, а также цинка и селена. Основными задачами НМП при COVID-19 являются улучшение нутритивного статуса (НС), коррекция дефицита нутриентов, ликвидация метаболических нарушений, повышение иммунитета, снижение системного воспаления и проявлений оксидативного стресса.

Ж. Kim и соавт. [4] показали, что повышение уровней внутриклеточного антиоксиданта глутатиона, предшественником которого является глутамин, способствует противовирусному эффекту специфических препаратов для лечения COVID-19. Параллельно авторы работы, используя новую модель исследования, идентифицировали одобренные Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) вещества, которые могут быть эффективны в лечении COVID-19, ослабляя экспрессию генов вируса. В число таких веществ, наряду с витамином E и руксолитинибом, вошел и глутамин [33].

Большинство пациентов с коронавирусной инфекцией, требующих госпитализации по тяжести состояния, – это

Таблица 4
Продолжительность госпитализации, необходимость интенсивной терапии и летальность у пациентов с COVID-19 с применением глутамина и без него в исследовании М. Cengiz и соавт. [1]

Показатель	COVID-19 (n = 30)	COVID-19 + глутамин	P
Длительность госпитализации (дни)	10,4 ± 1,9	8,9 ± 1,8	0,005
Необходимость в ОРИТ	4 (13,3)	0	0,038
Летальность	1 (3,3)	0	0,999

Примечания: в скобках – процент пациентов; P – статистическая достоверность различий.

Таблица 5
Клинические и лабораторные показатели до и после лечения пациентов, получавших глутамин, в исследовании М. Cengiz и соавт. [1]

Показатель	До приема глутамина	После приема глутамина	P
Креатинин (мг/дл)	1.1 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0,374
Общий билирубин (мг/дл)	0.9 ± 0.4	1.1 ± 0.5	0,312
Лейкоциты (10 ³ мл)	7.6 ± 4.6	6.9 ± 1.9	0,419
Нейтрофилы (10 ³ мл)	5.8 ± 4.3	4.7 ± 1.6	0,186
Лимфоциты (10 ³ мл)	1.3 ± 0.7	1.6 ± 0.6	0,068
Тромбоциты (10 ³ мл)	207 ± 69	199 ± 56	0,916
СРБ	44.4 ± 81.3	14.2 ± 15.1	0,054
Результаты физического обследования:			
Систолическое АД	117 ± 15	122 ± 11	0,763
Диастолическое АД	71 ± 8	78 ± 7	0,101
ЧСС (в мин.)	88.1 ± 11.9	85 ± 6.9	0,527
НК (%)	94.3 ± 4.3	94.7 ± 3.1	0,225
Оценка органной недостаточности (шкала qSOFA):			
1	8 (26,7)	0	0,015
2	0	0	
3	0	0	

Примечания: в скобках – процент пациентов; P – статистическая достоверность различий; СРБ – С-реактивный белок; АД – артериальное давление в мм рт. ст.; ЧСС – частота сердечных сокращений; НК – насыщение крови кислородом.

пожилые больные с выраженной сопутствующей патологией, высоким риском исходной нутритивной недостаточности. Учитывая полиморфность клинических проявлений COVID-19, выраженность интоксикации, а также в большинстве случаев исходный коморбидный фон больных с коронавирусной инфекцией, одна из важнейших ролей в лечении должна отводиться нутритивно-метаболической терапии [12, 35]. Существенное значение в острой фазе заболевания имеет поддержание обмена белка, в частности увеличение уровней таких аминокислот, как цистеин, аргинин и глутамин. Активация сигнальных молекул и медиаторов на клеточном уровне этими аминокислотами – важный путь регуляции многих функций и процесса восстановления [36].

Особенно важной задачей, которая решается путем использования глутамина, является ускорение восстановления функций организма после острой фазы заболевания. В этом плане фармакологическое питание на основе глутамина и омега-3 жирных кислот является экономичным

и эффективным способом нутритивной поддержки пациентов с вирусными заболеваниями и улучшения нутритивного статуса.

Витамины и микроэлементы в лечении COVID-19

Подробный обзор влияния условно незаменимых аминокислот и микронутриентов на клинические показатели лечения COVID-19 сделан в работе M. Rozga с соавт. [6] и Н. О. Santos с соавт. [7]. Потенциальная эффективность применения макро- и микронутриентов в комплексном лечении COVID-19 и снижении выраженности симптомов этого заболевания у отдельных пациентов показаны в работах I. Zang и Y. Liu [37], W. B. Grant с соавт. [38] и R. Z. Cheng с соавт. [39]. Обеспечение дополнительного приема микронутриентов снижает выраженность симптомов заболевания соответственно механизму действия каждого микронутриента, включая оптимизацию иммунной системы и снижение системного воспаления, что подтверждается исследованиями у человека при разных вирусных инфекциях и экспериментальными исследованиями на животных, инфицированных COVID-19.

У пациентов в тяжелом состоянии, находящихся в ОРИТ, клиническое питание, в том числе парентеральное, включающее препараты «три в одном» с омега-3 жирными кислотами в составе, инъекционные комплексные формы витаминов и микроэлементов, внутривенная форма глутамина имеют особенно важное значение. Этот метод нутритивной поддержки способствует предотвращению или снижению риска развития нутритивной недостаточности, осложнений и летального исхода [6, 7]. Кроме того, у пациентов ОРИТ всегда существует повышенная потребность в белке, учитывая развитие катаболического состояния. Стандартные питательные формулы без фармаконутриентов далеко не всегда могут быть достаточны.

Поскольку на сегодняшний день накоплен недостаточный клинический опыт НМП пациентов с COVID-19 и проведения системного обзора и метаанализа данных клинических исследования, в практической деятельности следует ориентироваться на опыт НМП других критических состояний. Такой подход подсказывает, что фортифицированные формулы с фармако- и микронутриентами (омега-3 ПНЖК, витаминами А, Е, С и D, селеном и цинком) и (или) глутамином могут иметь определенные преимущества в плане ослабления симптомов COVID-19, ускорения восстановления, снижения осложнений и летальности. Все это может обеспечить хороший фармакоэкономический эффект.

M. Rozga с соавт. [6] и Н. О. Santos с соавт. [7] на основании полученных результатов исследований делают следующие выводы:

- лица, инфицированные COVID-19, могут иметь базовый дефицит нутриентов или несоответствие возросших потребностей в них из-за заболевания;
- текущие обзоры и ряд начатых клинических зарегистрированных исследований направлены на изучение практического использования L-глутамина и микронутриентов у пациентов с COVID-19;

- пероральные дозы глутамина (до 30 г в сутки), витамин С (1–3 г в сутки) и цинка (80 мг в сутки) облегчают начальные симптомы COVID-19. Парентеральное питание в условиях ОРИТ проводится по показаниям и должно включать витамин С (3–10 г в сутки) и L-глутамин (0,3–0,5 г на 1 кг в сутки). Витамин D может вводиться однократно внутримышечно в дозе 100 000 МЕ при наличии его дефицита;
- рекомендуется также применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот как фармаконутриента. В настоящее время проводятся исследования, направленные на определение оптимальных схем применения фармаконутриентов при COVID-19.

Фармаконутриенты, витамины и микроэлементы в лечении других вирусных инфекций

Растет объем доказательств, что ряд аминокислот играют важную роль в поддержании иммунитета за счет участия в метаболизме полипептидов и протеинов. К числу таких функциональных аминокислот относят аргинин, цистеин, глутамин, лейцин, пролин и триптофан [40]. Добавление одной из них или комплекса аминокислот играет специфическую роль в регуляции системы иммунной защиты на различных этапах жизненного цикла и оптимизирует метаболические функции организма, поддерживает мышечную систему, физические функции в целом [40, 41, 42]. Действительно, подробный анализ показывает, что добавление глутамина увеличивает экспрессию антиоксидантных генов и снижает экспрессию провоспалительных генов в клетках тонкого кишечника и жировой ткани [43, 44, 45]. Кроме того, некоторые аминокислоты, такие как глутамин, аргинин и лейцин, являются стимуляторами mTOR, который регулирует внутриклеточный обмен белка и поддерживает мышечные функции [36, 46, 47, 48].

Как известно, дефицит белка неблагоприятно влияет на иммунную функцию, а такие аминокислоты, как глутамин, аргинин и метионин, поддерживают иммунную функцию [49]. Механизмы действия этих аминокислот весьма разноплановы и включают активацию mTOR, увеличение синтеза оксида азота и глутатиона, улучшение окислительно-восстановительных процессов в клетках. Это сопровождается снижением продукции провоспалительных цитокинов и предотвращает цитокиновый шторм, который является причиной летальных исходов и осложнений при вирусных заболеваниях [50]. Глутамин считается условно незаменимой аминокислотой в условиях катаболического стресса и модулирует цитокиновый ответ [51, 52]. Исследования на клеточных культурах показали, что падение уровня глутамина снижает активность лимфоцитов и макрофагов, уменьшает синтез РНК для синтеза секреторных белков. Недостаточность глутамина снижает барьерную функцию энтероцитов кишечника и облегчает проникновение бактерий и вирусов в кровеносное русло [53]. Глутамин увеличивает рост иммунных клеток, улучшает функцию Т-хелперов и синтез иммуноглобулина А (IgA) [51, 52], а недостаточность этой аминокислоты нарушает пролиферацию лимфоцитов, продукцию IL-2, IFN- γ , а также экспрессию

таких маркеров, как CD25, CD45RO и CD71 [54, 55]. Ряд клинических и экспериментальных данных показывают, что некоторые аминокислоты обладают противовирусным действием в отношении вируса герпеса HSV-1, вызывающего инфекции слизистых оболочек [9].

Лечение герпетических инфекций является трудной задачей, особенно при латентном протекании инфекции и повторяющейся реактивации вируса. Для контроля клинического протекания инфекции важна роль вирус-специфических Т-клеток, а их пролиферация во многом зависит от увеличения метаболизма L-глутамин. К. Wang и соавт. [10] показали, что пероральное применение L-глутамин снижает частоту и выраженность реактивации вируса герпеса при латентном протекании HSV-1- и HSV-2-инфекции. Транскрипционный анализ тригеминальных ганглиев при латентном протекании герпетической HSV-1-инфекции выявил усиление регуляции ряда IFN- γ -индуцированных генов. В экспериментальных исследованиях пищевые добавки L-глутамин повышали количество HSV-специфических IFN- γ -продуцируемых CD8 Т-клеток в ганглиях, что указывает на повышение иммунного ответа организма и снижение реактивации вирусной инфекции.

В исследовании E. Uyanga и соавт. [9] показано, что глутамин и лейцин выполняют регуляторную функцию, обеспечивающую защитный иммунитет в отношении вируса герпеса HSV-1. Эти аминокислоты при интраперитонеальном введении значительно повышают клинические результаты лечения, усиливают иммунитет против HSV-1-инфекции слизистых оболочек за счет активации деятельности природных клеток-киллеров (NK и увеличения продукции HSV-1 – специфических антигенов, продуцируемых CD4⁺ Т-клетками.

Использование некоторых аминокислот для сопроводительного лечения гриппа также представляется целесообразным. Как известно, инфекция вируса гриппа – одна из наиболее часто встречающихся и носящих сезонный характер. Ею заболевают примерно 3–5 миллионов человек в год, из них умирают 250–500 тысяч [56]. Несмотря на существование во многих странах программ ежегодной вакцинации, это вирусное заболевание дает много осложнений (легочных, сердечно-сосудистых, бронхо-обструктивных и метаболических) и высокую летальность [57, 58]. В обзоре M. Keshavarz и соавт. [56] продемонстрировано нарушение многих метаболических внутриклеточных процессов в ходе этой вирусной инфекции. В результате увеличивается потребление глюкозы, возрастает аэробный гликолиз, активируется пентозофосфатный шунт, что способствует продукции нуклеотидов, особенно АТФ, усиливается системное воспаление. Одновременно значительно уменьшается бета-окисление жирных кислот в митохондриях. Параллельно в инфицированных тканях падает концентрация незаменимых аминокислот. Все эти факторы должны учитываться при НМП пациентов для компенсации нутритивной недостаточности и восстановления нормальной функции клеток организма, что требует использования комплексов аминокислот, витаминов и микроэлементов. Концепция НМП для профилактики развития и лечения инфекционных заболеваний наиболее полно изложена в обзорах A. F. Gombart

с соавт. [59] и R. Jayawardena с соавт. [60]. Исторически НМП инфекционных заболеваний базировалась на восполнении дефицита витамина С. В дальнейшем выяснилось, что коррекция НМП при многих вирусных заболеваниях требует использования целого ряда нутриентов, таких как витамины А, D, С, Е, В₆ и В₁₂, фолиевая кислота, цинк, железо, медь и селен, которые играют жизненно важную роль на каждой стадии иммунного ответа. Восполнение дефицита аминокислот и микронутриентов позволяет поддерживать барьерную функцию слизистой оболочки ЖКТ, иммунную функцию других органов и тканей. Важно, что дозировки этих нутриентов могут быть существенно выше, чем рекомендованные ВОЗ суточные значения [61]. Основная часть человеческой популяции, как правило, имеет недостаточность потребления белка, витаминов и микроэлементов даже в обычных условиях [62], а в условиях острого стресса, вызванного инфекцией, дефицит нутриентов многократно усиливается. Это приводит к снижению устойчивости к вирусным инфекциям, увеличению риска осложнений и повышению летальности. Большинство существующих данных указывают на то, что дополнительное использование фармако- и микронутриентов, поддерживающих иммунитет и барьерную функцию соответствующих систем организма, снижает риск заражения и облегчает протекание заболевания. Дальнейших исследований требует выяснение оптимального соотношения этих веществ при различных вирусных заболеваниях.

В работе R. Jayawardena и соавт. [60] выполнен систематический обзор и метаанализ на основе данных трех ключевых баз PubMed, Web of Science и SciVerse Scopus. Рассматривались только те работы, в которых проводились рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) у человека, измерялись иммунологические параметры при вирусных и респираторных инфекциях. Включались клинические исследования по эффективности витаминов, минералов, фармаконутриентов и пробиотиков.

Выявлено 22 исследования, соответствующих этим критериям. Показана высокая эффективность витаминов А и D, особенно при наличии исходного дефицита, а также селена и цинка. Микронутриенты и пробиотики особенно важны в группе пожилых пациентов.

С практической точки зрения, в настоящее время в РФ зарегистрированы три препарата, содержащие глутамин. Препарат Глутамин Плюс предназначен для перорального энтерального питания и содержит 10 г глутамин в разовой дозе (один саше). Для обеспечения суточной дозы глутамин, составляющей 30 г, рекомендуется трехкратный прием в день (три саше). Единственным доступным в РФ источником глутамин при зондовом энтеральном питании, обеспечивающим рекомендуемую суточную дозу 30 г, является Интестамин, который содержит в упаковке (500 мл) 30 г глутамин (6 г на 100 мл), антиоксидантные витамины С, Е, β -каротин, а также цинк и селен при осмолярности 490 мосм/л. При необходимости парентерального питания, в дополнение к макронутриентам, единственным источником глутамин для внутривенного введения является препарат Дипептивен, представляющий собой дипептид глутамин

(аланил-глутамин), в котором в 100 мл 20%-ного раствора содержится N(2)-L-аланил-L-глутамин 20 г, что соответствует 13,46 г L-глутамин и 8,20 г L-аланина. Теоретическая осмолярность составляет 921 мосм/л. Предназначен для внутривенного введения в растворе аминокислот или в составе комплексной смеси аминокислот, липидов и углеводов. Суточная доза составляет 1,5–2,0 мл на 1 кг массы тела. Рекомендуемая и максимальная суточная доза составляет 2,0 мл на 1 кг, что соответствует 0,4 г аланил-глутамин (140 мл в день для больного с массой тела 70 кг).

Заключение

У пациентов с вирусными заболеваниями, включая COVID-19, недостаточность питания или риск ее развития могут приводить к снижению эффективности специфического лечения, усугублению тяжести течения и более длительной реабилитации. Поэтому, в соответствии с международными рекомендациями, своевременная коррекция нутритивного статуса считается обязательным и важнейшим методом сопроводительной терапии.

В соответствии с данными, основанными на результатах клинических исследований, выполненных в 2019–2020 годах, применение глутамин, антиоксидантных микронутриентов, как компонентов нутритивно-метаболической терапии, способствует снижению выраженности клинических симптомов и ускорению восстановления пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и другими вирусными заболеваниями. Защитный эффект такой комбинированной нутритивной поддержки позволяет уменьшить тяжесть течения заболевания, количество метаболических нарушений, ускорить процесс восстановления пациентов после окончания лечения. Применение энтерального глутамин (Глутамин Плюс – для перорального, Интестамин – для зондового энтерального введения, Дипептивен 20% – для парентерального введения при наличии показаний к парентеральному питанию), как компонента адекватной нутритивной поддержки у пациентов с вирусными инфекциями и нутритивной недостаточностью или риском ее развития, способствует улучшению клинических результатов лечения.

Список литературы / References

- Cengiz M., Uysal B. B., Iki Timur H. et al. Effect of oral L-Glutamine supplementation on Covid-19 treatment. *Clin. Nutr. Exp.*, 2020, 33: 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.clnex.2020.07.003>
- Ferrara F., De Rosa F., Vitiello A. The Central Role of Clinical Nutrition in COVID-19 Patients During and After Hospitalization in Intensive Care Unit. *SN Compr. Clin. Med.*, 2020, 2: 1064–1068. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00410-0>
- 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, 1562; DOI: 10.3390/nu12061562.
- Kim J., Zhang J., Cha Y. et al. Advanced bioinformatics rapidly identifies existing therapeutics for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Transl. Med.*, 2020, 18: 257. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02430-9>
- Romano L., Bilotta F., Dauri M. et al. Short Report – Medical nutrition therapy for critically ill patients with COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.*, 2020, 24: 4035–4039.
- Rozga M., Cheng F. W., Moloney L., Handu D. Effects of Micronutrients or Conditional Amino Acids on COVID-19-Related Outcomes: An Evidence Analysis Center Scoping Review. *J. Acad. Nutr. Diet.*, 2020, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.05.015>
- Santos H. O., Tinsley G. M., Da Silva G. A. R., Bueno A. A. Pharmacotherapy in the Clinical Management of COVID-19: A Lack of Evidence-Based Research But Clues to Personalized Prescription. *J. Person. Med.*, 2020, 10, 145; DOI: 10.3390/jpm10040145
- Ren W., Luo W., Wu M. et al. Dietary L-glutamine supplementation improves pregnancy outcome in mice infected with type-2 porcine coronavirus. *Amino Acids*, 2011, DOI: 10.1007/s00726-011-1134-5.

- Uyangaa E., Ku Lee H., Kug Eo S. Glutamine and Leucine Provide Enhanced Protective Immunity Against Mucosal Infection with Herpes Simplex Virus Type 1. *Imm. Network*, 2012, 12 (5): 196–206. <https://dx.doi.org/10.4110/in.2012.12.5.196>
- Wang K., Hoshino Y., Dowdell K. et al. Glutamine supplementation suppresses herpes simplex virus reactivation. *J. Clin. Invest.*, 2017, 127 (7): 2626–2630. <https://doi.org/10.1172/JCI88990>
- Keshavarz M., Soleymani-Mohammadi F., Namdari H. et al. Metabolic host response and therapeutic approaches to influenza infection. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2020, 25: 15. <https://doi.org/10.1186/s11658-020-00211-2>
- Mehta S. Nutritional status and COVID-19: an opportunity for lasting change? *Clin Med (Lond)*, 2020; *clinmed*. 2020–0187, <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0187>
- Martin-Vicente M., Gonzalez-Riaño C., Barbas C. et al. Metabolic changes during respiratory syncytial virus infection of epithelial cells. *Plos. One*, 2020, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230844>
- Smallwood H. S., Duan S., Morfouace M. et al. Targeting metabolic reprogramming by influenza infection for therapeutic intervention. *Cell Rep.*, 2017, 19: 1640–1653. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.04.039.
- Lazrak A., Iles K. E., Liu G. et al. Influenza virus M2 protein inhibits epithelial sodium channels by increasing reactive oxygen species. *FASEB J.*, 2009, 23: 3829–3842. DOI: 10.1096/fj.09-135590.
- Erkekoğlu P., Açıcı A., Ceyhan M. et al. Selenium levels, selenoenzyme activities and oxidant/antioxidant parameters in H1N1-infected children. *Turk. J. Pediatr.*, 2013, 55: 271–282. PMID: 24217073.
- Lim J., Oh E., Kim Y. et al. Enhanced oxidative damage to DNA, lipids, and proteins and levels of some antioxidant enzymes, cytokines, and heat shock proteins in patients infected with influenza H1N1 virus. *Acta Virol.*, 2014, 58: 253–260. DOI: 10.4149/av_2014_03_253.
- Ng M. P., Lee J. C., Loke W. M. et al. Does influenza A infection increase oxidative damage? *New Rochelle: Mary Ann Liebert, Inc.*, 2014. DOI: 10.1089/ars.2014.5907.
- Nin N., Sanchez-Rodríguez C., Ver L. et al. Lung histopathological findings in fatal pandemic influenza a (H1N1). *Med. Int.*, 2012, 36: 24–31. DOI: 10.1016/j.medin.2011.10.005.
- Amatore D., Sgarbanti R., Aquilano K. et al. Influenza virus replication in lung epithelial cells depends on redox-sensitive pathways activated by NOX4-derived ROS. *Cell Microbiol.*, 2015, 17:131–145. DOI: 10.1111/cmi.12343.
- Cai J., Chen Y., Seth S. et al. Inhibition of influenza infection by glutathione. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003, 34: 928–936. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00023-6.
- Nencioni L., Iuvara A., Aquilano K. et al. Influenza a virus replication is dependent on an antioxidant pathway that involves GSH and Bcl-2. *FASEB J.*, 2003, 17: 758–760. DOI: 10.1096/fj.02-0508fje.
- Liu Q., Zhou Y.-H., Yang Z.-Q. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol. Immunol.*, 2016, 13: 3. DOI: 10.1038/cmi.2015.74.
- Coates B. M., Staricha K. L., Koch C. M. et al. Inflammatory Monocytes Drive Influenza A Virus-Mediated Lung Injury in Juvenile Mice. *J. Immunol.*, 2018, 200: 2391–2404. DOI: 10.4049/jimmunol.1701543.
- Bergstrom J., Fürst P., Noree L. O., Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J. Appl. Physiol.*, 1974, 36 (6): 693–697. <https://doi.org/10.1152/jappl.1974.36.6.693>.
- Savy G. K. Glutamine supplementation. Heal the gut, help the patient. *J. Infusion Nurs.*, 2002, 25 (1): 65–69. <https://doi.org/10.1097/00129804-200201000-00010>
- Roth E. Immune and cell modulation by amino acids. *Clin. Nutr.*, 2007, 26: 535–544. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.05.007.
- Vente J. P., von Meyenfeldt M. F., van Eijk H. M. et al. Plasma-amino acid profiles in sepsis and stress. *Ann. Surg.*, 1989, 209 (1): 57–62. <https://doi.org/10.1097/00000658-198901000-00009>
- MacBurney M., Young L. S., Ziegler T. R., Wilmore D. W. A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patients. *J. Am. Diet. Assoc.*, 1994, 94 (11): 1263–1266. [https://doi.org/10.1016/0002-8223\(94\)92457-0](https://doi.org/10.1016/0002-8223(94)92457-0)
- McRae M. P. Therapeutic benefits of glutamine: an umbrella review of meta-analyses. *Biomed. Rep.*, 2017, 6 (5): 576–584. <https://doi.org/10.3892/br.2017.885>
- Koksal G. M., Erbabacan E., Tunali Y. et al. The effects of intravenous, enteral and combined administration of glutamine on malnutrition in sepsis: a randomized clinical trial. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.*, 2014, 23 (1): 34–40. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2014.23.1.11>
- Hu Y. M., Hsiung Y. C., Pai M. H., Yeh S. L. Glutamine administration in early or late septic phase downregulates lymphocyte PD-1/PD-L1 expression and the inflammatory response in mice with polymicrobial sepsis. *JPEN – J. Parenter. Enter. Nutr.*, 2018, 42 (3): 538–549. <https://doi.org/10.1177/0148607117695245>
- La Rosée F., La Rosée P. Ruxalitinib in COVID-19 Hyperinflammation and Haematologic Malignancies. *Acta Haem.*, 2020, DOI: 10.1159/000510770.
- Hu B., Zeng L. P., Yang X. L. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.*, 2017, 13 (11): e1006698. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>
- Obled C., Papet I., Breuille D. Metabolic bases of amino acid requirements in acute diseases. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2002, 5 (2): 189–197. <https://doi.org/10.1097/00075197-200203000-00012>
- Meijer A. J., Dubbelhuis P. F. Amino acid signaling and the integration of metabolism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 313: 397–403. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.07.012.
- Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J. Med. Virol.*, 2020, 92 (5): 479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707.
- Grant W. B., Lahore H., McDonnell S. L. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 2020, 12 (4): 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Cheng R. Z. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med. Drug Discov.*, 2020, 5: 100028. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100028.

40. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*, 2009, 37: 1–17. DOI: 10.1007/s00726-009-0269-0.
41. Wu G. F.W., Bazer T.A., Davis L.A., et al. Yin. Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production. *Livest. Sci.*, 2007, 112: 8–22.
42. Suenaga, R., Tomonaga, H., Yamane, I. et al. Intracerebroventricular injection of L-arginine induces sedative and hypnotic effects under an acute stress in neonatal chicks. *Amino Acids*, 2008, 35: 139–146. DOI: 10.1007/s00726-007-0610-4.
43. Fu W.J., T. Haynes, R., Kohli, J. et al. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. *J. Nutr.*, 2005, 135: 714–721. DOI: 10.1093/jn/135.4.714.
44. Jobgen W. W.J., Fu H., Gao P. et al. High fat feeding and dietary L-arginine supplementation differentially regulate gene expression in rat white adipose tissue. *Amino Acids*, 2009, 37: 187–198. DOI: 10.1007/s00726-009-0246-7.
45. Wang J.L., Chen P., Li X. et al. Gene expression is altered in piglet small intestine by weaning and dietary glutamine supplementation. *J. Nutr.*, 2008, 138: 1025–1032. DOI: 10.1093/jn/138.6.1025.
46. Escobar J. J.W., Frank A., Suryawan H. V. et al. Physiological rise in plasma leucine stimulates muscle protein synthesis in neonatal pigs by enhancing translation initiation factor activation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005, 288: E914–E921. DOI: 10.1152/ajpendo.00510.2004.
47. Escobar J. J.W., Frank A., Suryawan H. V. et al. Regulation of cardiac and skeletal muscle protein synthesis by individual branched-chain amino acids in neonatal pigs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006, 290: E612–E621. DOI: 10.1152/ajpendo.00402.2005.
48. Yao K. Y.L., Yin W., Chu Z. et al. Dietary arginine supplementation increases mTOR signaling activity in skeletal muscle of neonatal pigs. *J. Nutr.*, 2008, 138: 867–872. DOI: 10.1093/jn/138.5.867.
49. Li P. Y.L., Yin D., Li S. et al. Amino acids and immune function. *Br. J. Nutr.*, 2007, 98: 237–252. DOI: 10.1017/S00071450769936X.
50. Байбарина Е. В., Чепурнова Н. С., Невежжина Т. А., Бирко О. Н., Кныш С. В. Патогенез, диагностика и иммунотерапия иммунопатологических состояний. Иммунология инфекций. Специальный выпуск. 2017, 19: 127–138. Baybarina E. V., Chepurnova N. S., Nevezhnikina T. A., Birko O. N., Knysh S. V. Pathogenesis, diagnosis and immunotherapy of immunopathological conditions. *Immunology of infections. Special issue*. 2017, 19: 127–138.
51. Yeh C. L., C. Hsu S. L., Chen W. J. Dietary glutamine supplementation modulates Th1/Th2 cytokine and interleukin-6 expressions in septic mice. *Cytokine*, 2005, 31: 329–334. DOI: 10.1016/j.cyt.2005.06.001.
52. Peng X. H., Yan Z. Y., Wang P., Wang S. Glutamine granule-supplemented enteral nutrition maintains immunological function in severely burned patients. *Burns*, 2006, 32: 589–593. DOI: 10.1016/j.burns.2005.11.020.
53. Pithon-Curi T. C., Schumacher R. I., Freitas J. J. et al. Glutamine delays spontaneous apoptosis in neutrophils. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2003, 284: C 1355–C 1361.
54. Rohde T., MacLean D. A., B. Pedersen B. K. Glutamine, lymphocyte proliferation and cytokine production. *Scand. J. Immunol.*, 1996, 44: 648–650. DOI: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-352.x.
55. Hörig H., Spagnoli C., Filgueira L. et al. Exogenous glutamine requirement is confined to late events of T cell activation. *J. Cell. Biochem.*, 1993, 53: 343–351. <https://doi.org/10.1002/jcb.240530412>
56. Keshavarz M., Namdari H., Farahmand M. et al. Association of polymorphisms in inflammatory cytokines encoding genes with severe cases of influenza A/H1N1 and B in an Iranian population. *Virology*, 2019, 16: 79. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1187-8>
57. Sanei F., Wilkinson T. Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2016, 10: 349–367. DOI: 10.1177/1753465816646050.
58. Vasileiou E., Sheikh A., Butler C. et al. Johnston SL. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, 65: 1388–1395. DOI: 10.1093/cid/cix524.
59. Gombart A. F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 2020, 12, 236. DOI: 10.3390/nu12010236.
60. Jayawardena R., Sooriyaarachchi P., Chourdakis M. et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diab. Metab. Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14 (2020) 367–382. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>
61. Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Post.Med.J.*, 2006, 82 (971): 195–567. DOI: 10.1136/pgmj.2006.047670.
62. Wu G. Dietary protein intake and human health. *Food Func.*, 2016, 7: 1251–1265. DOI: 10.1039/C5FO01530H.

Статья поступила / Received 22.12.20
Получена после рецензирования / Revised 19.01.21
Принята в печать / Accepted 20.01.21

Сведения об авторах

Дмитриев Александр Владимирович⁴
Мачулина Ирина Александровна¹
Шестопапов Александр Ефимович^{2, 3}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 70 имени Е. О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы»
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва
³ФГБУ («Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко») Минобороны России, Москва
⁴Ассоциация «Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Шестопапов Александр Ефимович.
E-mail: ashest@yandex.ru

Для цитирования: Дмитриев А. В., Мачулина И. А., Шестопапов А. Е. Роль фармако- и микронутриентов в нутритивно-метаболической терапии COVID 19 и других вирусных инфекций. *Медицинский алфавит*. 2021; (4): 56–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-4-56-63>

About authors

Dmitriev Alexander V.⁴
Machulina Irina A.¹
Shestopalov Alexander E.^{2, 3}

¹City Clinical Hospital No. 70 n.a. E. O. Mukhina, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

³Main Military Clinical Hospital n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

⁴North-Western Association for Parenteral and Enteral Nutrition, Saint Petersburg, Moscow, Russia

Corresponding author: Shestopalov Alexander E. E-mail: ashest@yandex.ru

For citation: Dmitriev A. V., Machulina I. A., Shestopalov A. E. Role of pharmac- and micronutrients in nutritional metabolic therapy of COVID 19 and other viral infections. *Medical alphabet*. 2021; (4): 56–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-44-56-63>



Седьмого марта не стало Валентины Ивановны Картавенко – выдающегося анестезиолога-реаниматолога, которая более 30 лет руководила отделением общей реанимации НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского.

Валентина Ивановна пришла на работу в НИИ в 1978 году, чтобы возглавить только что появившееся самостоятельное научное отделение общей реанимации. Она принесла с собой многолетний опыт врача, ученого и организатора.

За время руководства Валентины Ивановны отделение реанимации НИИ скорой помощи стало одним из крупнейших в городе. Сюда поступали и поступают пациенты в самом тяжелом состоянии – с серьезными травмами, асфиксическими состояниями, комой, различными видами шока.

Валентина Ивановна не только управляла огромным отделением института, но и занимала 20 лет должность главного анестезиолога-реаниматолога Москвы. Она успевала все: лечить, руководить, исследовать, преподавать. Валентина

Ивановна написала более 200 научных работ, стала научным руководителем 15 кандидатов и докторов медицинских наук. За свою многолетнюю работу она была удостоена почетных званий «Отличник здравоохранения» и «Заслуженный врач России», награждена медалью 850-летия Москвы.

Валентина Ивановна навсегда останется в истории института и памяти коллег, друзей, учеников и пациентов.

Редколлегия журнала «Медицинский алфавит» и серии «Неотложная медицина» совместно с сотрудниками НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского выражают искренние соболезнования родным и близким Валентины Ивановны Картавенко.