

Омега-3 жирные кислоты как компонент нутритивно-метаболической терапии пациентов с COVID-19 и другими вирусными заболеваниями (обзор литературы)

А. В. Дмитриев², И. А. Мачулина³, А. Е. Шестопапов^{1,4}

¹Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма, Москва

²Ассоциация «Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания», Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 70 имени Е. О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы»

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

У пациентов с вирусными заболеваниями, включая COVID-19, недостаточность питания приводит к снижению эффективности специфического лечения, выживаемости и увеличению расходов на лечение. В соответствии с международными рекомендациями своевременная коррекция нутритивного статуса с помощью дополнения энтерального и парентерального питания включением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот рыбьего жира (омега-3 ПНЖК – EPA и DHA) улучшает клинические результаты специфического противовирусного лечения. Выполнен аналитический обзор результатов исследований клинического применения омега-3 ПНЖК с целью профилактики и лечения COVID-19 и других вирусных инфекций. Включение омега-3 ПНЖК в состав клинического (энтерального и парентерального) питания способствует снижению выраженности симптомов заболевания, продолжительности пребывания в клинике и ускорению восстановления пациентов, зараженных вирусом SARS-CoV-2 и другими вирусами, а в сочетании с адекватным обеспечением макроэлементами позволяет устранить нутритивную недостаточность и улучшить клинические результаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), нарушение функции ЖКТ, недостаточность питания, пациенты с вирусными заболеваниями, COVID-19, коррекция нутритивного статуса, омега-3 жирные кислоты, рыбий жир.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Omega-3 fatty acids as component of nutritional and metabolic treatment of patients with COVID-19 and other viral diseases (literature review)

A. V. Dmitriev², I. A. Machulina³, A. E. Shestopalov^{1,4}

¹National Association for Clinical Nutrition and Metabolism, Moscow, Russia

²North-West Association for Parenteral and Enteral Nutrition, St. Petersburg, Russia

³City Clinical Hospital No. 70 n.a. E.O. Mukhina, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Nutritional deficit in patients with viral diseases, including COVID-19, can reduce the efficacy of specific treatment, decrease the survival rate, and increase medical expenses. According to international guidelines, timely correction of nutritional status with supplemental enteral and parenteral nutrition containing omega-3 polyunsaturated fatty acid from fish oil (omega-3 PUFAs: EPA and DHA) is able to improve clinical outcomes of specific antiviral treatment. The authors conducted an analytical review to assess the results from the study of clinical use of omega-3 PUFAs for the prevention and treatment of COVID-19 and other viral infections. Supplementation of clinical (enteral and parenteral) nutrition with omega-3 PUFAs allows for symptom reduction, shorter stay in hospital, and quicker recovery of patients infected with SARS-CoV-2 and other viruses. When used in combination with adequate macronutrient support, it can reverse nutritional deficit and improve clinical outcomes.

KEY WORDS: cytokine storm, acute respiratory distress syndrome (ARDS), gastrointestinal disorder, nutritional deficit in patients with viral diseases, COVID-19, correction of nutritional status, omega-3 fatty acids from fish oil.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Цитокиновый шторм и его значение в прогрессии COVID-19

11 февраля 2020 года ВОЗ определила COVID-19 как «выраженный острый коронавирусный респираторный синдром 2» (SARS-CoV-2) с преимущественным поражением легких и высокой смертностью. Причинами высокой летальности назван так называемый цитокиновый шторм (ЦШ), а проявления его обозначены как цитокиновый синдром (ЦС). Оба эти определения не входят в МКБ-10. Согласно определению, данному R. Cron и E. M. Behrens [1], ЦШ представляет собой автоматическую активацию продукции цитокинов в результате нарушения иммунного

ответа организма на различные триггерные воздействия. Эти триггерные механизмы могут запускаться инфекцией, новообразованиями, системным воспалением и др. Другие источники описывают ЦШ как системный воспалительный ответ на инфекцию, который сопровождается избыточной активацией иммунных клеток и генерацией провоспалительных цитокинов [2], в первую очередь IL-6 и IL-1β. Эти процессы приводят к полиорганной недостаточности, особенно выраженной у пациентов с COVID-19 в критических состояниях в ОРИТ [3]. Наблюдается увеличение числа лейкоцитов, нейтрофилов, прокальцитонина, С-реактивного белка и других показателей системного

воспаления по сравнению с пациентами с умеренным течением COVID-19 [4, 5]. При тяжелом течении COVID-19 особенно выражено повышение концентрации IL-6 [6, 7, 8, 9, 10]. Анализ состава клеток бронхо-легочной жидкости при тяжелом течении COVID-19 показал высокое содержание хемокинов, таких как CXCL10 и CCL2 [11]. Высокий уровень цитокинов является неблагоприятным прогностическим показателем исхода заболевания [12, 13]. У пациентов, умерших от COVID-19, после вскрытия и анализа состояния легких обнаружено наличие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и гиперактивации Т-клеток [14], которые развиваются за счет повышения количества Т-хелперов и высокой цитотоксичности CD8⁺-Т-клеток. Чрезмерный иммунный ответ ведет к неконтролируемому системному воспалению и развитию ЦШ [15]. ЦШ может приводить к апоптозу эпителиальных и эндотелиальных клеток с последующим повышением проницаемости сосудов и развитию ОРДС с летальным исходом. При COVID-19 имеет место селективное повышение уровней интерлейкинов IL-6, ведущее к истощению функции лимфоцитов [3].

Поражение легких при COVID-19

Поражение легких – ведущий синдром при COVID-19, которому врачи уделяют наибольшее внимание [3]. Исследования показали, что *SARS-CoV-2* проникает в альвеолярные клетки второго типа через рецепторы 2-ангиотензин-превращающего фермента, что приводит к повреждениям в легочной ткани.

Степень тяжести COVID-19 определяют согласно критериям, обозначенным во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава РФ. В соответствии с ними диагноз тяжелой коронавирусной инфекции ставится при наличии одного из следующих условий: частота дыхания в покое 30 раз и более в минуту; насыщение кислородом 93 % и ниже; парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂) / фракция по отношению к концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO₂) 300 мм рт. ст и менее. Диагноз критического состояния при COVID-19 ставится при наличии одного из следующих состояний: дыхательная недостаточность и потребность в ИВЛ; шок; осложнения в виде недостаточности других органов и необходимости в интенсивной терапии. Наиболее частыми симптомами COVID-19 легкого и среднетяжелого течения являются лихорадка, кашель, одышка, повышенная утомляемость и миалгия. Наиболее точной диагностикой состояния легких при COVID-19 является компьютерная томография (КТ) [7]. Степень поражения легочной ткани, выявленной при компьютерной томографии, коррелирует с тяжестью течения заболевания и влияет на прогноз.

Показатели системного воспаления и иммунитета при COVID-19

В большинстве имеющихся на сегодняшний день исследований воспалительный ответ при COVID-19 проявляется снижением количества лимфоцитов и увеличением

С-реактивного белка, особенно у пациентов с тяжелым течением инфекции [16, 17, 18]. У большинства подтипов Т-лимфоцитов (CD3⁺-, CD4⁺- и CD3⁺-, CD8⁺-Т-клеток) отмечается снижение при COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания. Во всех исследованиях отмечено увеличение интерлейкинов IL-6, а также в большинстве работ – увеличение IL-10. Примерно в половине работ отмечено увеличение TNF-α. Только в работе С. Huang и соавт. [10] показано повышение уровней большинства типов хемокинов при выраженном течении заболевания: G-CSF, GM-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, RANTES и IL-8.

Патологические особенности поражения легких при COVID-19 выражались в чрезмерной инфильтрации CCR6⁺ Th17-клетками и высокой цитотоксичности CD8⁺-Т-клеток [19]. Однако высокая цитотоксичность CD8⁺-Т-клеток не означает само по себе нарушение нормальной функции легких. *SARS-CoV-2* может приводить к истощению лимфоцитов (главным образом NK-клеток и CD8⁺-Т-клеток). Это приводит к активации апоптоза и лимфопении, повреждению лимфоидной ткани, атрофии селезенки и др. COVID-19 избирательно индуцирует макрофаги продуцировать IL-6 и может напрямую вызывать некроз лимфоцитов.

На основании этих исследований наиболее перспективными направлениями лечения COVID-19, в частности ЦШ, названы ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб – tocilizumab, TCZ), кортикостероиды, специфические антитела, нацеленные на PD1 (пембролизумаб, ниволумаб), внутривенные иммуноглобулины и некоторые другие. Нутритивно-метаболическая поддержка (НМП) при COVID-19, направленная на сохранение иммунитета и снижение системного воспаления, занимает отдельное важное место.

Поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимает второе по значимости патофизиологическое проявление клинической картины COVID-19. Любой стрессорный фактор приводит к нарушению целостности кишечного барьера, нарушению взаимодействия системы «микробиом – хозяин», повреждению кишечной иммунной системы. Уже в первые сутки происходит гибель до 90 % нормальной микрофлоры кишечника, происходит трансформация микробиома в патобиом, а нарушенная проницаемость кишечного барьера способствует проникновению патогенных микроорганизмов и их токсинов в лимфатическую систему и кровь, усиливая системную воспалительную реакцию. ЦШ атакует все органы и системы организма, вызывая катастрофические изменения функций органов и тканей [14, 20]. Анатомические исследования и аутопсия умерших пациентов показали выраженные нарушения кишечного барьера и состояния эндотелия [21, 22]. Эти данные подтверждают важную роль регулирования функции ЖКТ и питания в сопроводительном лечении COVID-19.

Суммарные данные систематического обзора и метаанализа влияния омега-3 ПНЖК рыбьего жира на клинические показатели течения ОРДС [40]

Показатели	Изменения	P, достоверность
PaO ₂ /FiO ₂ на 4-й день (среднее отличие, мм рт. ст.)	38,88	0,00680
PaO ₂ /FiO ₂ на 8-й день (среднее отличие, мм рт. ст.)	23,44	0,03400
Дни ИВЛ (среднее значение)	-2,24	0,00420
Новая органная недостаточность (относительный риск)	0,45	< 0,00001
Продолжительность пребывания в ОРИТ (средняя, дни)	-3,09	0,00400
28-дневная летальность (относительный риск)	0,64	0,00150

Примечания: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; PaO₂ – насыщение крови кислородом; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Иммунная функция ЖКТ – важное звено системного иммунитета организма [23]. Иммунная система защищает организм от вредных воздействий окружающей среды, особенно патогенов (бактерий, вирусов, грибов и паразитов). Чтобы справиться с таким множеством угроз, иммунная система человека располагает огромным количеством разных типов клеток, взаимодействующих между собой, формируя функциональный ответ. Иммунная система всегда активна, но эта активность повышается индивидуально в процессе инфицирования. Это сопровождается увеличением уровня метаболизма, потребностей в источниках энергии, субстратах для биосинтеза и регуляторных молекулах. Все эти субстраты поступают в организм с пищей. Для поддержания иммунной функции необходим широкий спектр нутриентов [24]. Их всасывание и усвоение зависят от состояния ЖКТ, включая микробиом кишечника. Последний показывает высокую индивидуальную вариабельность, отражающую генотип и фенотип организма, условия окружающей среды, возраст и другие факторы. Тонкий кишечник является местом наибольшей колонизации бактериями самых разнообразных видов [25]. На состав микробиома влияет наличие заболеваний, в частности полиморбидные состояния [26]. Как показал опыт Китая [27, 28], целый ряд пациентов с COVID-19 имели кишечный дисбиоз с низким содержанием лактобактерий и бифидобактерий. При исследовании госпитализированных пациентов с COVID-19 выявлено, что, по сравнению с контрольной группой, отмечено достоверное повышение содержания в микробиоме оппортунистических патогенов при снижении полезной микрофлоры как во время госпитализации, так и в процессе лечения в больнице. Эти изменения сохранялись даже после того, как симптомы нарушения функции легких исчезали. В количественном отношении доля патогенных микроорганизмов прямо коррелировала с выраженностью инфекционного заболевания и уровнем вирусов COVID-19 в фекальных массах.

Влияние омега-3 ПНЖК на течение COVID-19

ОРДС, возникающий при COVID-19, потенциально может быть снижен с помощью нутриентов, обладающих антиоксидантным и противовоспалительным действием. Традиционно к ним относят классические антиоксиданты в виде витаминов С и Е, ряда микроэлементов, а в последнее время омега-3 ПНЖК рыбьего жира – эйкозапентаеновую (ЕРА) и докозагексаеновую (ДНА) кислоты [23]. ЕРА и ДНА оказывают противовоспалительное действие, снижая продукцию воспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты, угнетая сигнальную функцию фактора некроза опухоли NFκB и образование воспалительных цитокинов [29, 30, 31]. ЕРА и ДНА в организме метаболизируются до веществ, снижающих воспалительные процессы [32, 33, 34]. В экспериментальных исследованиях установлена способность ЕРА снижать образование провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты и реакцию сердечно-сосудистой системы [35].

Перфузия изолированных легких животных жировой эмульсией, содержащей омега-3 ПНЖК рыбьего жира, ослабляла сосудистую воспалительную реакцию [36]. В экспериментальных исследованиях также показана способность компонентов рыбьего жира уменьшать повреждения легких: ослаблять аккумуляцию нейтрофилов, проницаемость легочных мембран, легочный отек и кардио-легочную дисфункцию [37, 38]. М. Necker и соавт. [39] выявили положительные эффекты рыбьего жира при остром повреждении легких. Общий вывод этих исследований заключается в способности омега-3 ПНЖК рыбьего жира снижать процессы воспаления в легких, повышать устойчивость легочной ткани к бактериям и вирусам. С клинической точки зрения, эти механизмы снижают выраженность нарушений функции легких, длительность лечения и ускорение процессов восстановления.

Cohrane-анализ [40] суммировал данные 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по влиянию омега-3 ПНЖК на течение ОРДС. В шести из них использовались омега-3 ПНЖК, антиоксидант и гамма-линоленовая кислота, в трех – другие энтеральные формулы с включением омега-3 ПНЖК, а в одной работе – парентеральная формула омега-3 ПНЖК. Суммарные данные анализа приведены в *таблице 1*. Метаанализ позволил сделать заключение, что введение омега-3 ПНЖК в комбинации с другими биоактивными нутриентами снижает продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ при улучшении оксигенации крови.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК) являются фармаконутриентами природного происхождения, относящимися к категории безопасных и эффективных (generally recognized as safe, GRAS). В организме человека их содержание оценивается по количеству эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в крови, особенно в мембранах эритроцитов. Индекс омега-3 ПНЖК отражает отношение этих ЖК

к общему содержанию всех ЖК. Исследования показали, что у большинства людей (80–90%) поступление омега-3 ПНЖК с пищей – ниже рекомендованных значений [41]. Продукты метаболизма омега-3 и омега-6 ПНЖК играют важную роль в синтезе медиаторов воспаления, таких как простагландины (ПГ), лейкотриены (ЛТ), тромбоксаны (ТК), протектины и резолвины. Омега-3 ПНЖК способствуют укреплению клеточных мембран, их физиологической гибкости и формированию липидного слоя. Исследования S. Gutierrez и его коллег [42] показали, что омега-3-ПНЖК встраиваются в бифосфолипидный слой клеточных мембран нейтрофилов, изменяя медиаторные процессы в клетках, что вызывает меньшие воспалительные изменения, чем омега-6 ПНЖК, которые доминируют в диете большинства американского и европейского населения [43]. Давно установлено, что омега-3 ПНЖК улучшают функцию макрофагов, активируют фагоцитоз, снижают активирующий эффект фактора NF-κB. Транскрипционный фактор NF-κB – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. NF-κB активируется целым рядом стимулов, включая цитокины (такие как TNF и интерлейкин-1), T- и B-клеточные митогены, бактериальные и вирусные продукты и факторы стресса (такие как реактивные формы кислорода или ультрафиолет). В цитоплазме клетки NF-κB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκB. Исследования показали, что омега-3 ПНЖК рыбьего жира активируют противовирусный ответ организма за счет индукции интерферона, что сопровождается торможением репликации вирусов [44]. Кроме того, омега-3-ПНЖК ослабляют противовирусный ответ CD8⁺-T-клеток и, таким образом, потенциально могут использоваться для модуляции цитокинового ответа организма [45].

Недостаток омега-3 ПНЖК в диете может изменять состав клеточных мембран. Каждой клетке необходим полноценный и функциональный липидный слой мембраны, особенно при воздействии внешнего патогена. Однако в большинстве традиционных диет содержание омега-3 ПНЖК снижено, а омега-6 ПНЖК – повышено. Одной из главных причин смертей пациентов с респираторным синдромом COVID-19 является полиорганная недостаточность, которая является результатом перегрузки иммунной системы массивным выбросом цитокинов (цитокиновый шторм, ЦШ). Омега-3 ПНЖК, поступающие в организм различными путями (энтерально, парентерально) могут снижать поступление вирусов, модулировать оптимальный иммунный ответ, снижать выраженность симптомов COVID-19 [46].

Пилотное исследование A. Asher и соавт. [47] показало, что омега-3 ПНЖК (EPA и DHA) обладают противовоспалительным действием и могут снижать частоту осложнений и летальность при инфекции COVID-19 ($n = 100$). Авторы выявили отрицательную корреляционную связь между уровнями EPA + DHA в эритроцитах (омега-3 ПНЖК индекс) и риском летального исхода у госпитализированных

пациентов. Чем выше уровень омега-3 ПНЖК в эритроцитах, тем ниже риск летального исхода у инфицированных пациентов вне зависимости от пола и возраста, особенно в острой фазе заболевания.

Потенциальные преимущества омега-3 ПНЖК и их производных при сопроводительном лечении COVID-19 показаны также в работах P. P. Weill и соавт. [48], K.S.D. Kothapalli и соавт. [49], J. P. Chang и соавт. [50], P. A. Regidor и соавт. [51], M. M. Rogero и соавт. [52], A. A. Berger и соавт. [53] и W. Suh и соавт. [54]. Общий вывод этих исследований заключается в способности омега-3 ПНЖК (EPA и DHA) снижать проявления острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который наблюдается примерно у 10% инфицированных COVID-19 пациентов. Омега-3 ПНЖК рыбьего жира могут уменьшать выброс медиаторов воспаления, снижать выраженность цитокинового шторма, приводящего во многих случаях к летальному исходу в результате полиорганной недостаточности в течение 7–15 дней после появления первых симптомов заболевания. Омега-3 ПНЖК способствуют сокращению выраженности и длительности критического периода заболевания. Кроме того, поддерживая уровень иммунитета и устойчивость организма к проникновению вируса, омега-3 ПНЖК расширяют период вакцинации, обладая, тем самым, профилактическим действием. Целесообразным является курсовое назначение препаратов омега-3 ПНЖК параллельно с приемом витамина D. При этом подчеркивается необходимость высоких доз омега-3 ПНЖК (2–3 г в день и выше).

Ранее выявлено, что важную роль в НМП при других бактериальных и вирусных заболеваниях может играть противовоспалительное действие омега-3 ПНЖК [23, 29, 30, 31], что позволяет рассматривать EPA и DHA в качестве неспецифических фармакоэнтриентов. Возможные механизмы противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК включают снижение уровней C-реактивного белка [43], улучшение состава фосфолипидов клеточных мембран, снижение холестерина в липидных рафтах, угнетение активации ядерных провоспалительных факторов транскрипции, снижение экспрессии воспалительных генов и ряд других [29]. Все эти механизмы взаимосвязаны в организме человека. Оптимальной суточной дозой омега-3 ПНЖК для торможения воспалительных процессов считается 2–3 г [55]. При таком применении достоверно снижается экспрессия TNF-α, IL-6 и MCP-1. P. L. Langlois и соавт. [56] в своем аналитическом обзоре суммировали результаты 12 РКИ, посвященных исследованию влияния омега-3 ПНЖК на клиническое течение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) ($n = 1280$). Отмечено достоверное улучшение оксигенации крови, снижение длительности пребывания пациентов в ОРИТ и продолжительности ИВЛ.

Причинами инфекций могут быть бактерии, вирусы, грибки, простейшие микроорганизмы. В результате инфекции может развиваться сепсис, который приводит к неконтролируемому системному воспалению,

полиорганной недостаточности, шоку и смерти. Исследование А. Körner и соавт. [57] выявило способность жировых эмульсий с омега-3 ПНЖК оказывать положительное влияние на течение септических процессов и перитонита.

Важное значение в эффектах EPA и DHA имеет их противовоспалительное действие при инфицировании риновирусами эпителиальных клеток дыхательных путей [58]. В этой работе показано достоверное снижение высвобождения IL-6 и IP-10 из клеток, инфицированных различными штаммами риновирусов под влиянием DHA. Авторы считают, что причиной положительных эффектов DHA является снижение воспалительных процессов в дыхательных путях за счет уменьшения образования эйкозаноидов, провоспалительных цитокинов и улучшения иммунной функции.

Дополнительным положительным фактором использования омега-3 ПНЖК в НМП у пациентов с COVID-19 может быть их антистрессовый эффект при оксидативном стрессе, возникающем при вирусных заболеваниях. Антиоксидативное действие омега-3 ПНЖК может быть обусловлено рядом механизмов: усиление транскрипционного фактора NRF2, который контролирует в клетках активность генов *ARE*, кодирующих антиоксидантные ферменты; торможение F2-изопростанов, образующихся в процессе окисления арахидоновой кислоты; активация протеин-киназы; повышение уровней глутатиона, известного внутриклеточного антиоксиданта, и торможение окисления липидов [46].

Омега-3 ПНЖК эффективно регулируют функцию иммунной системы [46]. Они улучшают функцию макрофагов, нейтрофилов, Т-клеток, В-клеток, дендритических клеток, природных клеток-киллеров, базофилов и эозинофилов. Омега-3 ПНЖК во многом определяют пластичность клеточных мембран и состав липидного слоя. Они встраиваются в фосфолипидный слой нейтрофилов и способствуют образованию таких медиаторов, как простагландины, лейкотриены и марезины. Усиливается подвижность и фагоцитарная активность нейтрофилов, что приводит к подавлению патогенов. Точно так же усиливается активность Т-клеток и В-клеток под влиянием омега-3 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК блокируют активность фактора некроза опухоли NF-κB, который отвечает за продукцию цитокинов в иммунных клетках и развитие ЦШ с последующими осложнениями [59].

Исследование эффективности омега-3 ПНЖК при вирусных инфекциях показало, что эти биологически активные вещества могут усиливать противовирусный ответ организма за счет угнетения репликации вирусов индуцированием интерферонов [60]. При этом противовоспалительный эффект DHA выше, чем EPA.

Учитывая, что повышенная смертность от COVID-19 наблюдается в группах пожилых лиц с полиморбидными состояниями, существенное значение имеет ряд положительных эффектов омега-3 ПНЖК при таких заболеваниях, как ИБС, гипертония, нарушения ритма сердца, диабет, деменция, болезнь Альцгеймера, другие

неврологические нарушения и депрессия. Многолетние наблюдения показали, что омега-3 ПНЖК способствуют улучшению клинического состояния таких пациентов и снижают смертность [61, 62, 63, 64].

Международные практические рекомендации по применению омега-3 ПНЖК в составе НМП при COVID-19

В аналитических обзорах Н. Jiang и соавт. [65] и X. Yang и соавт. [45] с участием вирусологов и нутрициологов проведена оценка результатов клинических наблюдений 2019–2020 годов эффективности НМП у пациентов с нутритивной недостаточностью (НН) по шкале нутритивного риска (Nutritional Risk Screening 2002). Периодические нутриционные интервенции проводились всем пациентам, находящимся на противовирусной терапии (лопинавир, ритонавир), у которых наблюдались побочные эффекты со стороны ЖКТ. Первыми препаратами выбора являлись энтеральные смеси. Для пациентов на ИВЛ осуществлялось зондовое питание через еюнальный доступ как один из наиболее эффективных методов в данных условиях. Для пациентов в ОРИТ в первую неделю госпитализации устанавливался режим пониженного обеспечения энергией (15–20 ккал на 1 кг массы тела в день) и белка (1,0–1,2 г на 1 кг массы тела в день). При развитии выраженного воспалительного ответа эти показатели увеличивали до 25–30 и 1,2–1,5 г на 1 кг массы тела в день соответственно. Дополнительными нутриентами являлись омега-3 ПНЖК рыбьего жира (EPA и DHA) в виде компонента энтеральной смеси или внутривенных эмульсий (10 г в день), что на ранних стадиях болезни может регулировать иммунную реакцию и снижать выраженность воспалительного ответа.

Полномасштабный обзор потенциальных положительных эффектов EPA и DHA в отношении клинического течения COVID-19 дан в работе американских исследователей [46]. Они выявили взаимосвязь между уровнями омега-3 ПНЖК в организме и риском заражения COVID-19. Авторы считают, что омега-3 ПНЖК, встраиваясь в фосфолипидный слой клеточных мембран, снижают эффекты провоспалительных медиаторов.

Схожие выводы о положительной роли омега-3 ПНЖК рыбьего жира в течении COVID-19 сделаны и в работе Z. Szabó и соавт. [66]. Авторы считают, что дополнительное использование различных форм EPA и DHA в сопроводительном лечении COVID-19 обеспечивает снижение выраженности ЦШ и должно включаться в общую стратегию лечения данного заболевания.

Омега-3 ПНЖК оптимизируют работу микробиома кишечника и слизистой кишечника [67], улучшая их барьерную функцию и устойчивость к проникновению вирусов и бактерий. Омега-3 ПНЖК способствуют диверсификации кишечной микрофлоры и снижают воспалительные процессы, увеличивают продукцию короткоцепочечных жирных кислот.

В рекомендациях ESPEN [68] подчеркивается необходимость оценки нутритивного статуса и выявления нутритивной недостаточности у пациентов с COVID-19,

особенно у лиц пожилого возраста и при наличии полиморбидного статуса. Таким лицам, наряду с обеспечением необходимого поступления энергии (27–30 ккал на 1 кг массы тела в день), белка (не менее 1,2 г на 1 кг массы тела в день), витаминов и микроэлементов (в рекомендованных суточных дозах), для улучшения оксигенации следует использовать омега-3 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК при сопроводительном лечении COVID-19 должны сочетаться с коррекцией витаминного (А, В₆, В₁₂, С, D, Е) и микронутриентного (цинк, селен, железо, медь) статуса [23].

Современные парентеральные формы омега-3 ПНЖК

Существует 11 омега-3 ПНЖК, основными из которых являются эйкозапентаеновая кислота (ЕРА), докозагексаеновая кислота (DHA) и альфа-линоленовая кислота (ALA). ALA представляет, с точки зрения НМП, меньший интерес, поскольку при поступлении в организм эта ЖК превращается в ЕРА, а затем в DHA. При этом у мужчин только 5% ALA превращается в ЕРА, и только 1% ЕРА затем превращается в DHA. Поэтому ALA не может в принципе восполнить дефицит наиболее важных двух омега-3 ПНЖК – ЕРА и DHA – и может рассматриваться только как компонент нутритивной поддержки. Таким образом, основной путь получения организмом омега-3 ПНЖК – экзогенное поступление ЕРА и DHA с определенными видами пищи, с энтеральным питанием или парентерально [69].

Парентеральные формы жировых эмульсий (ЖЭ) уже имеют положительный опыт применения при поражении легких в условиях заражения COVID-19 [70] за счет улучшения оксигенации крови. Кроме того, внутривенные эмульсии на основе рыбьего жира, как считают некоторые исследователи [71, 72], могут улучшать клинические результаты лечения септических состояний и ОРДС при COVID-19 при невозможности или неэффективности энтерального приема ЕРА и DHA. Это совпадает с результатами исследований этих ЖЭ в других областях медицины, связанных с регуляцией иммунитета.

Источниками омега-3 жирных кислот рыбьего жира для парентерального введения является препарат Омегавен 10%, а также жировая эмульсия для парентерального питания СМОФлипид 20% и препарат «три-в-одном» СМОФКабивен. Омегавен 10% представляет собой жировую эмульсию для парентерального введения, в составе которой содержатся только длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты рыбьего жира, частично включающиеся в липиды плазмы и тканей. Докозагексаеновая кислота является важным компонентом структурных фосфолипидов клеточных мембран, эйкозапентаеновая кислота – предшественник для синтеза эйкозаноидов – простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и других липидных медиаторов. Омегавен 10% целесообразно включать в программу клинического питания, если оно проводится энтерально или при использовании ЖЭ без омега-3 ПНЖК в составе парентерального питания.

СМОФлипид 20% представляет собой четырехкомпонентную ЖЭ, в 1000 мл содержится: соевое масло (рафинированное) 60,0 г, среднецепочечные триглицериды

(МСТ) 60,0 г, оливковое масло (рафинированное) 50,0 г, рыбий жир очищенный 30,0 г. Теоретическая осмоляемость 380 мОсм/кг Н₂О, энергетическая ценность 8,4 МДж/л (2000 ккал/л), рН 7,5–9,0. СМОФлипид является единственной жировой эмульсией, содержащей все известные источники жирных кислот, применяемых парентерально: соевое масло, оливковое масло, рыбий жир и среднецепочечные триглицериды.

Влияние СМОФлипида на метаболизм обусловлено всеми четырьмя жировыми компонентами, входящими в его состав. Эта композиция была создана для: обеспечения необходимого количества незаменимых жирных кислот; снижения нагрузки омега-6 полиненасыщенными жирными кислотами; обеспечения омега-3 жирными кислотами очень длинной цепи – эйкозапентаеновой кислотой и докозагексаеновой кислотой; снижения соотношения омега-6 и омега-3 жирных кислот; замещения части полиненасыщенных жирных кислот мононенасыщенными жирными кислотами; включения среднецепочечных триглицеридов (МСТ) для обеспечения дополнительной быстрой и доступной энергией. СМОФлипид имеет сбалансированный профиль жирных кислот, оптимальное соотношение омега-6 и омега-3 жирных кислот (2,5:1), обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом, оптимальным содержанием витамина Е для поддержания адекватной антиоксидантной защиты организма у больных в критических состояниях и нуждающихся в парентеральном питании различной продолжительности. В клинических исследованиях показано, что включение СМОФлипида в состав парентерального питания улучшает клинические показатели лечения в ОРПТ и сокращает длительность пребывания пациентов в стационаре.

СМОФлипид предназначен для инфузии в центральную или периферическую вену. Доза и скорость инфузии должны определяться способностью пациента элиминировать введенные внутривенно липиды. Стандартная доза составляет 1–2 г жира на 1 кг массы тела в сутки, что соответствует 5–10 мл препарата на 1 кг массы тела в сутки. Максимальная суточная доза: 2 г жира на 1 кг массы тела в сутки, что соответствует 10 мл препарата на 1 кг массы тела в сутки. Рекомендуемая скорость инфузии составляет 0,125 г жира на 1 кг массы тела в час, что соответствует 0,63 мл СМОФлипида на 1 кг массы тела в час. Скорость инфузии не должна превышать 0,15 г жира на 1 кг массы тела в час, что соответствует 0,75 мл СМОФлипида на 1 кг массы тела в час.

СМОФлипид 20% входит в состав препарата «три-в-одном» СМОФКабивен, который является комплексным препаратом для полного или дополнительного парентерального питания (ПП). В качестве раствора аминокислот представлен Аминовен 10%, третий отсек содержит глюкозу. Фармакодинамика СМОФКабивена складывается из механизмов действия трех компонентов, входящих в состав.

Таким образом, парентеральную дотацию омега-3 жирных кислот для быстрого восполнения их дефицита можно осуществить при проведении полного

энтерального питания с помощью препарата Омегавен 10%, при парентеральном питании по флаконной методике – СМОФлипидом 20%, а при современной методике «все-в-одном» – с помощью препарата СМОФКабивен, который является единственным в России трехкомпонентным препаратом с омега-3 жирными кислотами рыбьего жира в составе.

Заключение

Имеющиеся научные данные демонстрируют, что омега-3 ПНЖК оказывают положительный эффект при цитокиновом шторме, который возникает при вирусных инфекциях, в частности при COVID-19. Омега-3 ПНЖК при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) способствуют адекватной воспалительной реакции, снижая продукцию провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты, угнетая сигнальную функцию фактора некроза опухоли NFκB и образование провоспалительных цитокинов. Введение жировых эмульсий, содержащих омега-3 ПНЖК рыбьего жира, способствует ослаблению сосудистой воспалительной реакции, уменьшению повреждения легких, снижению аккумуляции нейтрофилов, проницаемости легочных мембран и кардио-легочной дисфункции, повышает устойчивость легочной ткани к бактериям и вирусам. С клинической точки зрения, воздействие на эти механизмы влияет на снижение длительности критической фазы заболевания, следовательно, на сокращение сроков пребывания в ОРИТ и затрат на лечения, а также на ускорение процессов восстановления.

Другими положительными эффектами омега-3 ПНЖК рыбьего жира являются: укрепление клеточных мембран, их физиологической гибкости и формирование оптимального состава липидного слоя; улучшение функции макрофагов, активация фагоцитоза, снижение активирующего эффекта фактора NFκB; индукция интерферона; торможение репликации вирусов; снижение риска развития сепсиса и других осложнений; оптимизация работы иммунной системы

Сohреiне-анализ [40] позволил сделать заключение, что введение омега-3 ПНЖК в комбинации с другими нутриентами снижает продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ при улучшении оксигенации крови.

Омега-3 ПНЖК оптимизируют работу микробиома кишечника и слизистой кишечника, улучшая их барьерную функцию и устойчивость к проникновению вирусов и бактерий. Омега-3 ПНЖК способствуют диверсификации кишечной микрофлоры и снижают воспалительные процессы, увеличивают продукцию короткоцепочечных жирных кислот.

Учитывая, что повышенная смертность от COVID-19 наблюдается в группах пожилых лиц с полиморбидными состояниями, существенное значение имеет также ряд положительных эффектов омега-3 ПНЖК при таких заболеваниях, как ИБС, артериальная гипертония, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, неврологические заболевания и депрессия.

Список литературы / References

1. Cron R., Behrens E.M. Cytokine Storm Syndrome. 1 ed. Cham: Springer Nature Switzerland AG; Springer International Publishing (2019).
2. Tisonck J.R., Korth M.J., Simmons C.P. et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2012, 76: 16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015–11.
3. Tang Y., Liu J., Zhang D. et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front. Immun.*, 2020, 11: 1708. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01708.
4. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, 323: 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
5. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, 382: 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJ-MoD2002032.
6. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.*, 2020, 130: 2620–2629. DOI: 10.1101/2020.02.16.20023903.
7. Chen L., Liu H.G., Liu W. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.*, 2020, 43:203–208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
8. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.*, 2020, DOI: 10.2139/ssrn.3541136.
9. Tan M., Liu Y., Zhou R. et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*, 2020. DOI: 10.1111/imm.13223.
10. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. Xiong Y., Liu Y., Cao L. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2020, 9: 761–770. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
12. Zhong-yong C., Wei-bin Y., Qiang W., Guo-lin L. Clinical significance of serum hs-CRP, IL-6, and PCT in diagnosis and prognosis of patients with COVID-19. *Drugs Clin.*, 2020, 35: 417–420. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.005.
13. Guohua L., Ling L., Min H. et al. Value of various inflammatory markers combined with lymphocyte subsets on clinical diagnosis of different clinical types of COVID-19. *J. Chong. Med. Univ.*, 2020. DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002465.
14. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2020. DOI: 10.1002/jmv.26232.
15. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, 269–270. DOI: 10.1038/s41577-020-0308-3.
16. Zilong L., Ruyuan H., Wenyang J. et al. Clinical characteristics and immune function analysis of COVID-19. *Med J. Wuhan Univ.*, 2020, 41: 529–532. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0126.
17. Jing X., Ming-feng H., Feng-de. Z. et al. Clinical manifestations and sero-immunological characteristics of 155 patients with COVID-19. *Chin. J. Nosocomiol.*, 2020, 30: 2261–2265. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-200577.
18. Li X., Xu S., Wang K. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, 146: 110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
19. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020, 8: 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
20. Liu J., Li S., Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *E BioMedicine*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
21. Liu X., Wang R., Qu G. et al. Report on anatomy observation from patient who died on COVID-19. *Fa Yi Xue Za Zhi (in Chinese)* 2020, 36: 21–23. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.00.
22. Ding Y. Q., Bian X. W. Analysis of coronavirus disease-19 (COVID-19) based on SARS autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020, 49: 291–293. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200211-00114
23. Calder P. C. Nutrition, immunity and COVID-19. *B.M.J. Nutrition, Prevention and Health*, 2020, 3: e000085. DOI: 10.1136/bmjnp-2020-000085.
24. 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: E236. DOI: 10.3390/nu12010236.
25. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.*, 2016, 14: 1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
26. Sanyaolu A. O., Okorie C., Marinkovic A., Patidar R. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Comp. Clin. Med.*, 2020, 2 (30): 1–8. DOI: 10.1007/s42399-020-00363-4.
27. Xu K., Cai H., Shen Y. et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
28. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*, 2020, 159: 944–955. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
29. Calder P. C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013, 75: 645–662. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.
30. Calder P. C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, 1851: 469–484. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2014.08.010.
31. Calder P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.*, 2017, 45: 1105–1115. DOI: 10.1042/BST20160474.

32. Serhan C.N., Chiang N., Dalil J. The resolution code of acute inflammation: novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin. Immunol.*, 2015, 27: 200–215. DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.004.
33. Serhan C.N., Levy B.D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J. Clin. Invest.*, 2018, 128: 2657–2669. DOI: 10.1172/JCI97943.
34. Chiang N., Serhan C.N. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol. Aspects Med.*, 2017, 58: 114–129. DOI: 10.1016/j.mam.2017.03.005.
35. Grimminger F., Wahn H., Kramer H. J. et al. Differential influence of arachidonic vs. eicosapentaenoic acid on experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 1995, 268: H2252–H2259. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1995.268.6.H2252>
36. Breil I., Koch T., Heller A. et al. Alteration of n-3 fatty acid composition in lung tissue after short-term infusion of fish oil emulsion attenuates inflammatory vascular reaction. *Crit. Care Med.*, 1996, 24: 1893–1902. DOI: 10.1097/00003246-199611000-00021.
37. Mancuso P., Whelan J., DeMichele S.J. et al. Dietary fish oil and fish and borage oil suppress intrapulmonary proinflammatory eicosanoid biosynthesis and attenuate pulmonary neutrophil accumulation in endotoxemic rats. *Crit. Care Med.*, 1997, 25: 1198–1206. DOI: 10.1097/00003246-199707000-00023.
38. Sane S., Baba M., Kusano C. et al. Eicosapentaenoic acid reduces pulmonary edema in endotoxemic rats. *J. Surg. Res.*, 2000, 93: 21–27. DOI: 10.1006/j.sre.2000.5960
39. Hecker M., Linder T., Ott J. et al. Immunomodulation by lipid emulsions in pulmonary inflammation: a randomized controlled trial. *Crit. Care*, 2015, 19: 226. DOI: 10.1186/s13054-015-0933-6.
40. Dushianthan A., Cusack R., Burgess V. A., et al. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2019, 1: CD012041. DOI: 10.1002/14651858.CD012041.pub2.
41. McClaskey E.M., Michalets E.L. Subdural hematoma after a fall in an elderly patient taking high-dose omega-3 fatty acids with warfarin and aspirin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2007; 27: 152–160. DOI: 10.1592/phco.27.1.152.
42. Gutiérrez S., Svahn S.L., Johansson M.E. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20: 5028. DOI: 10.3390/ijms20205028.
43. Saifullah A., Watkins B.A., Saha C. et al. Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients – a pilot study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22: 3561–3567. DOI: 10.1093/ndt/gfm422.
44. Albert C. M., Hennekens C. H., O'Donnell C. J. et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*, 1998, 279: 23–28. DOI: 10.1001/jama.279.1.23.
45. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020, 8: 475–481. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
46. Hathaway D., Pandav K., Patel M. et al. Omega 3 Fatty Acids and COVID-19: A Comprehensive Review. *Infect. Chemother.*, 2020, 52 (4): 478–495. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.4.478>.
47. Asher A., Tittle N.L., Myers M. et al. Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19: A Pilot Study. *medRxiv*, 2021, 1–13. preprint DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.06.21249354>
48. Weill P., Plissonneau C., Legrand P. et al. May omega-3 fatty acid dietary supplementation help reduce severe complications in Covid-19 patients? *Biochimie*, 2020, 179: 275–280. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.09.003.
49. Kothapalli K.S.D., Park H.G., Brenna J.T. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway and genetics. implications for interindividual variability in prothrombotic, inflammatory conditions such as COVID-19. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 2020, 162: 102183. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102183.
50. Chang J.P., Pariente C.M., Su K.P. Omega-3 fatty acids in the psychological and physiological resilience against COVID-19. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 2020, 161: 102177. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102177.
51. Regidor P. A., Santos F. G., Rizo J. M., Egea F. M. Pro resolving inflammatory effects of the lipid mediators of omega 3 fatty acids and its implication in SARS COVID-19. *Medical hypotheses*, 2020, 145: 110340. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110340.
52. Rogero M. M., Leão M. C., Santana T.M. et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free radical biology and medicine*, 2020, 156: 190–199. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005.
53. Berger A. A., Sherburne R., Urits I. et al. Icosapent Ethyl – A Successful Treatment for Symptomatic COVID-19 Infection. *Cureus*, 2020, 12: e10211. DOI: 10.7759/cureus.10211.
54. Suh W., Urits I., Viswanath O et al. Three Cases of COVID-19 Pneumonia That Responded to Icosapent Ethyl Supportive Treatment. *Am. J. Case Rep.*, 2020, 21: e928422. DOI: 10.12659/AJCR.928422.
55. Fontes J.D., Rahman F., Lacey S. et al. Red blood cell fatty acids and biomarkers of inflammation: A cross-sectional study in a community-based cohort. *Atherosclerosis*, 240 (2015) 431–436. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.043.
56. Langlois P.L., D'Arçon F., Hardy G., Manzanara W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 2019, 61: 84–92. DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.026.
57. Körner A., Schlegel M., Theurer J. et al. Resolution of inflammation and sepsis survival are improved by dietary Ω -3 fatty acids. *Cell Death Differ.*, 2018, 25: 421–431. DOI: 10.1038/cdd.2017.177.
58. Saedisomeolia A., Wood L.G., Garg M.L. et al. Anti-inflammatory effects of long-chain n-3 PUFA in rhinovirus-infected cultured airway epithelial cells. *Br. J. Nutr.*, 2009, 101: 533–540. DOI: 10.1017/S0007114508025798.
59. Wall R., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of longchain omega-3 fatty acids. *Nutr. Rev.*, 2010, 68: 280–289. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x.
60. Eslamloo K., Xue X., Hall J.R. et al. Transcriptome profiling of antiviral immune and dietary fatty acid dependent responses of Atlantic salmon macrophage-like cells. *BMC Genomics*, 2017, 18: 706. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4099-2>.
61. Dyllal S. C., E.A.T. Michael-Titus. Neurological Benefits of Omega-3 Fatty Acids. *Neuromol. Med.*, 2008, 10: 219–235. DOI 10.1007/s12017-008-8036-z.
62. Mozaffarian D., Wu J.H.Y. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 58 (20). DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.063.
63. Innes J.K., Calder P.C. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21 (4): 1362. <https://doi.org/10.3390/ijms21041362>.
64. Telle-Hansen V.H., Gaundal L., Myhrstad M.C.W. Polyunsaturated Fatty Acids and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 2019, 11 (5): 1067; <https://doi.org/10.3390/nu11051067>
65. Jiang H., Zhang J.-C., Zeng J. et al. Gut, metabolism and nutritional support for COVID-19: Experiences from China. *Burns & Trauma*, 2020, 8, 1–10. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa048>.
66. Szabó Z., Marosvölgyi T., Szabó E. et al. The Potential Beneficial Effect of EPA and DHA Supplementation Managing Cytokine Storm in Coronavirus Disease. *Front. Physiol.*, 2020, 11: 1–5. DOI: 10.3389/fphys.2020.00752
67. Hutchinson A.N., Tingo L., Brummer R.J. The Potential Effects of Probiotics and ω -3 Fatty Acids on Chronic Low-Grade Inflammation. *Nutrients*, 2020, 12, 2402; DOI: 10.3390/nu12082402.
68. Barazzoni R., Bischoff S.C., Krznaric Z. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Nutr.*, 2020, 39: 1631–1638. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>.
69. Calder P.C. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. *J. Nutr.*, 2012, 1S-8S. DOI: 10.3945/jn.111.155259.
70. Javid M.J., Zebardast J. Rescue Therapy by Intralipid in Covid-19 Pulmonary Complications: A Novel Approach. *Austin J. Anesth. Analg.*, 2020, 8 (2): 1087.
71. Merritt R. J., Bhardwaj V., Jami M.M. Fish oil and COVID-19 thromboses. *Letters to the editor*, 2020, 1120, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.07.002>.
72. Thibault R., Seguin P., Tamion F. et al. Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit (ICU): a practical guidance. *Critical Care, BioMed Central*, 2020, 24 (1): 447. DOI: 10.1186/s13054-020-03159-z.

Статья поступила / Received 07.04.2021
Получена после рецензирования / Revised 23.04.2021
Принята к публикации / Accepted 26.04.2021

Сведения об авторах

Дмитриев Александр Владимирович, д.м.н., проф.². ORCID: 0000-0001-6975-6103
Мачулина Ирина Александровна, зам. главного врача по анестезиологии и реанимации³. ORCID ID: 0000-0002-9466-7556
Шестопалов Александр Ефимович, д.м.н., проф.^{1,4}. ORCID: 0000-0002-5278-7058

¹Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма, Москва

²Ассоциация «Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания», Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 70 имени Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы»

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

Для цитирования: Дмитриев А.В., Мачулина И.А., Шестопалов А.Е. Омeга-3 жирные кислоты как компонент нутритивно-метаболической терапии пациентов с COVID-19 и другими вирусными заболеваниями (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2021; (17): 63–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-63-70>

About authors

Dmitriev Alexander V., DM Sci, prof.². ORCID: 0000-0001-6975-6103
Machulina Irina A., deputy chief physician for anesthesiology and resuscitation³. ORCID ID: 0000-0002-9466-7556
Shestopalov Alexander E., DM Sci, prof.^{1,4}. ORCID: 0000-0002-5278-7058

¹National Association for Clinical Nutrition and Metabolism, Moscow, Russia

²North-West Association for Parenteral and Enteral Nutrition, St. Petersburg, Russia

³City Clinical Hospital No. 70 n.a. E.O. Mukhina, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

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

For citation: Dmitriev A.V., Machulina I.A., Shestopalov A.E. Omega-3 fatty acids as a component of nutritional and metabolic treatment of patients with COVID-19 and other viral diseases (literature review). *Medical alphabet*. 2021; (17): 63–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-63-70>

