doi : 10.52485/19986173_2023_3_34
УДК 616.98:578.834.1]-07:612.015.31

[1] Николенко В.В., [1] Прелоус И.Н., [1] Белкина Е.В., [2] Неболсина А.П.

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С МАРКЕРАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, 614000, ул. Петропавловская, д. 26;

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», Пермь, 614990, ул. Пушкина, д. 96

Цель исследования: *изучение изменений микроэлементов и их взаимосвязи с маркерами воспалительной реакции при новой коронавирусной инфекции.*

Материалы и методы. *На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2021 – 2023 гг. проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 514 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, из них 217 чел. перенесли инфекционное заболевание в тяжелой форме, госпитализированы в отделение интенсивной терапии (ОИТ), 297– средней степени тяжести – в специализированное отделение. Методом механического отбора сформированы 2 группы из 171 чел.: первая группа 72 чел. – пациенты ОИТ, вторая группа 99 чел. – пациенты специализированного отделения. Средний возраст пациентов 1 группы составил 57,9 лет, второй – 59,2 лет. На 1 и 21 день госпитализации у всех пациентов выполнялись лабораторные исследования микроэлементов – железа, цинка, меди, селена и витамина D 25(OH), а также абсолютного количества лимфоцитов, ИЛ-6, С-реактивного белка, прокальцитонина, фибриногена, ферритина.*

Результаты. *При исследовании микроэлементов на 1 день госпитализации выявлен дефицит Fe, Zn, Se, а также недостаточность витамина D у пациентов обеих групп, усугубляющийся в динамике заболевания. Определены стабильные показатели Cu у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением, изменение отношения Cu/Zn у пациентов ОИТ в динамике. Выявлена корреляция показателей Zn, Se, витамина D, соотношения Cu и Zn с зарегистрированными осложнениями, приведшими к летальным исходам в 1 и 2 группах. Выявлена взаимосвязь Zn с маркерами воспалительной реакции: в 1 группе - r=0,612, p=0,008, во 2 - r=0,531 p=0,019, отношения Cu/Zn - r=0,812, p=0,000, и r=0,697, p=0,015, витамин D в 1- r=0,794, p=0,000, во 2- r=0,682 p=0,009 соответственно.*

Заключение. *Формирование дефицита микроэлементов оказывает прямое влияние на течение новой коронавирусной инфекции вне зависимости от степени тяжести заболевания. Низкий уровень микроэлементов следует расценивать как предиктор тяжести течения COVID-19 и неблагоприятного исхода заболевания.*

Ключевые слова. *Новая коронавирусная инфекция, микроэлементы: цинк, медь, железо, селен, витамин D.*

[1] NikolenkoV.V.,[1] PrelousI.N., [1] BelkinaE.V., [2] NebolsinaA.P.

THE SIGNIFICANCE OF SOME MICROELEMENTS AND THEIR RELATIONSHIP WITH MARKERS OF INFLAMMATORY REACTION IN NEW CORONAVIRUS INFECTION

[1]E.A. Wagner The State Medical University of Perm, 614000, Perm, Petropavlovskaya, 26

[2]Perm Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, 614990, Pushkina, 96

The aim. *Study of changes in trace elements and their relationship with markers of an inflammatory response in a new coronavirus infection.*

Methods. *On the basis of the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of Perm in 2021-2023. a comprehensive clinical and laboratory examination of 514 patients with a new coronavirus infection was carried out, of which 217 people suffered a severe infectious disease, were hospitalized in the intensive care unit (ICU), 297 patients of moderate severity - in a specialized department. By the method of mechanical selection, 2 groups of 171 people were formed: the first group of 72 people. - ICU patients, the second group*

of 99 people. - Patients of a specialized department. The average age of patients in group 1 was 57,9 years, in group 2 – 59,2 years. On the 1st and 21st days of hospitalization, all patients underwent laboratory studies of trace elements - iron, zinc, copper, selenium and vitamin D 25 (OH), as well as the absolute number of lymphocytes, IL-6, C-reactive protein, procalcitonin, fibrinogen, ferritin.

Results. *The study of trace elements on the 1st day of hospitalization revealed a deficiency of Fe, Zn, Se, as well as vitamin D deficiency in patients of both groups, aggravated in the dynamics of the disease. Stable indicators of Cu were determined in patients with severe and moderate course, changes in the Cu/Zn ratio in ICU patients in dynamics. A correlation was found between the indicators of Zn, Se, vitamin D, the ratio of Cu and Zn with registered complications that led to deaths in groups 1 and 2. The relationship between Zn and inflammatory response markers was revealed: in group 1 - r=0.612, p=0.008, in group 2 - r=0.531 p=0.019, Cu/Zn ratio - r=0.812, p=0.000, 0.015, vitamin D in 1- r=0.794, p=0.000, in 2- r=0.682 p=0.009, respectively.*

Conclusion. *The formation of trace element deficiency has a direct impact on the course of a new coronavirus infection, regardless of the severity of the disease. Low micronutrient levels should be considered as a predictor of COVID-19 severity and poor outcome.*

Keywords. *New coronavirus infection, trace elements: zinc, copper, iron, selenium, vitamin D.*

В первой четверти XXI в. сообщество медицинских работников и население в целом столкнулись с неизвестным в природе рекомбинантным коронавирусом 2 типа (SARSCoV-2), который вызывал новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), привел к развитию пандемии и миллионам летальных исходов [1-3]. В связи со сложившейся обстановкой появились научные работы, характеризующие некоторые эпидемиологические и клинические особенности течения заболевания, разработаны методы лечения, а также специфической и неспецифической профилактики инфекции [1, 4-8]. В настоящее время уже определены группы риска среди пациентов, склонных к тяжелому течению болезни, к ним отнесены пациенты старше 60 лет, а также пациенты, имеющие хронические поражения сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной систем [1]. Остаются малоизученными вопросы патогенеза новой коронавирусной инфекции (НКВИ), а также вопросы по влиянию изменений баланса микроэлементов на возможность развития у пациентов более тяжелого течения COVID-19. В то же время известен ряд паталогических состояний организма человека, при которых восстанавливая баланс микроэлементов путем введения лекарственных препаратов в составе нутрицевтиков формируют менее тяжелое течение болезни [9]. Имеются работы, указывающие на связь между статусом питания населения и тяжестью течения COVID-19 [10, 11]. Ряд проведенных исследований указывает на то, что при заболеваниях, вызываемых инфекционными агентами нормальное функционирование иммунной системы и клинические исходы зависят от таких жизненно важных микроэлементов как железо (Fe), медь (Cu), цинк (Zn), селен (Se), а также витаминов A, E, B6 и B12, D [12-14]. Однако картина изменений концентрации микроэлементов при течении COVID-19 у пациентов с различными вариантами тяжести течения заболевания и их влияния на исходы инфекции изучена недостаточно.

В связи с этим, **целью исследования явилось** изучение изменений микроэлементов и их взаимосвязи с маркерами воспалительной реакции при новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2021-2023 гг. проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 514 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, из них 217 чел. перенесли инфекционное заболевание в тяжелой форме, были госпитализированы в отделение интенсивной терапии (ОИТ), 297 пациента – средней степени тяжести, находились в специализированном отделении. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (2021 г.). Перед его началом все пациенты подписали информированное согласие. Критериями включения в работу явились возраст пациентов от 20 до 80 лет, лабораторное подтверждение инфекции COVID-19, наличие вирусной пневмонии, подтвержденной рентгенологически или КТ, критерии тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19, соответствующие актуальной версии методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Критерии исключения: возраст пациентов менее 20 лет, беременность, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний,

первичный гиперпаратиреоз, туберкулез, саркоидоз, ВИЧ-инфекция. У всех обследованных выявление РНК SARS-CoV-2 проводилось в носоглоточных мазках методом ПЦР с применением метода амплификации нуклеиновых кислот. Методом механического отбора (каждая 3 история болезни) из 514 пациентов сформированы 2 группы: из 217 пациентов с тяжелым течением отобрано 72 чел. (первая группа), из 297 пациентов стационара – 99 чел. (вторая группа). На 1й, 21й день госпитализации у всех пациентов выполнялись общие клинико-инструментальные методы исследования. В 1 группе количество обследованных на 1 день госпитализации составило 72 чел., во второй 99 чел., на 21 день (констатация летальных исходов) – 43 чел. и 92 чел., соответственно. Лабораторные методы включали определение микроэлементов – железа, цинка, меди и витамина D (гидроксивитамина 25(OH)D) в сыворотке крови и селена в волосах, а также абсолютного количества лимфоцитов, ИЛ-6, С-реактивного белка, прокальцитонина, фибриногена, ферритина. Оценивались возникшие в ходе заболевания осложнения, а также летальные исходы в обеих группах.

Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0. Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значения показателей для качественных признаков выражали в виде % ± m, количественных – в виде Me (Q1;Q3) Оценку статистической значимости различий проводили с помощью критериев Манна-Уитни и Хи-квадрат, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь величин изучалась с помощью коэффициента парной корреляции r.

Результаты и их обсуждение. Гендерных и возрастных различий среди обследованных пациентов не выявлено, средний возраст пациентов первой группы варьировал от 25 до 79 лет и составил 57,9 лет (54,5; 61,4), из них 37 мужчин (51,4 ± 5,9 %) и 35 женщин (48,6 ± 5,9 %). Во второй группе возраст от 26 до 72 лет, в среднем - 59,2 лет (56,2; 62,9), мужчин 45 чел. (45,5 ± 5,0 %), женщин - 54 (54,4 ± 5,0 %). В обеих группах заболевание развивалось остро, с появлением синдрома интоксикации, который характеризовался фебрильной температурой 38,10С (37,6; 39,4), головной болью, слабостью, сниженным аппетитом, миалгиями, а также появлением катарального синдрома с сухим кашлем, першением в горле, гиперемией слизистой ротоглотки, заложенностью носа, одышкой. Следует отметить, что более половины пациентов госпитализировались в среднем на 4 день (2; 6) от начала заболевания, в первой группе – 53 чел. (73,6±5,2%), во второй – 62 чел. (62,6±4,9%) (p=0,124), что в 2021-2022 гг. было связано с значимой загруженностью стационаров, а в 2023 г. с «привыканием» населения к НКВИ и поздним обращением за медицинской помощью. В обеих группах имелись пациенты с осложненным коморбидным фоном (табл. 1), где доминировали поражения сердечно-сосудистой, эндокринной, а также мочевыделительной систем.

Таблица 1.

Сопутствующая патология, выявленная в 1 и 2 группах

Виды сопутствующей патологии	Количество обследованных абс, %±m		P
	Группа 1 n=72	Группа 2 n=99	
Заболевания сердечно–сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, варикозная болезнь)	34 47,2±5,9	51 51,5±5,0	0,579
Хроническая патология дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма)	11 15,2±4,2	6 6,0±2,4	0,058
Эндокринные заболевания (сахарный диабет 1 и 2 типа)	22 30,5±5,4	19 19,1±4,0	0,091
Заболевание мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит)	15 20,8±4,8	17 17,2± 3,8	0,556

Ожирение 1-2 степени	19 26,3±5,2	14 14,1±3,5	0,052
Ожирение 3-4 степени	7 9,7±3,5	3 3,0±1,7	0,086
Анемия 1-2 степень	2 2,7±1,9	4 4,0±2,0	0,636
Онкологические заболевания	5 6,9±3,0	2 2,0±1,4	0,139
Хроническая патология желудочно-кишечного тракта (гастриты, гастродуодениты)	8 11,1±3,7	5 5,0±2,2	0,158

Количество летальных исходов в первой группе зарегистрировано в 29 случаях (40,3±5,8%), во второй группе в 7 (7,0±2,6%) (p=0,000). У пациентов с COVID-19 преобладали следующие факторы риска: возраст ≥ 75 лет, отсутствие вакцинации, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, а также сахарного диабета 1 и 2 типа, повышенной массы тела, патологии мочевыделительной системы. По данным аутопсии, причинами летальных исходов явились острый респираторный дистресс-синдром у 26 чел. (72,2±7,5%), отек головного мозга у 5 чел. (13,9±5,8%), острый инфаркт миокарда у 3 чел. (8,3±4,6%), тромбоэмболия легочной артерии у 2 чел. (5,6±3,8%).

При исследовании сывороточного Fe мы опирались на основные критерии лабораторной диагностики железодефицитных анемий, где норма у мужчин составляла 12-29 мкмоль/л, у женщин 9-27 мкмоль/л [15]. На момент госпитализации в первой группе показатели Fe регистрировались ниже референсных значений, во второй – на нижних границах нормы (рис. 1). К 3 неделе заболевания дефицит железа нарастал в 1,1 раза не только у пациентов ОИТ, но и у пациентов стационара он также усугублялся и фиксировался на цифрах ниже допустимых норм (рис.2).

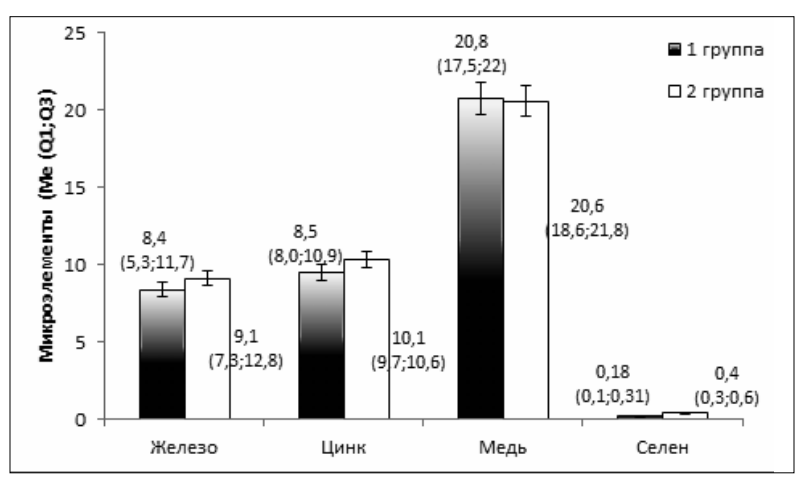

Рис. 1. Концентрация микроэлементов на 1 день госпитализации в 1 и 2 группах, Me (Q1;Q3).

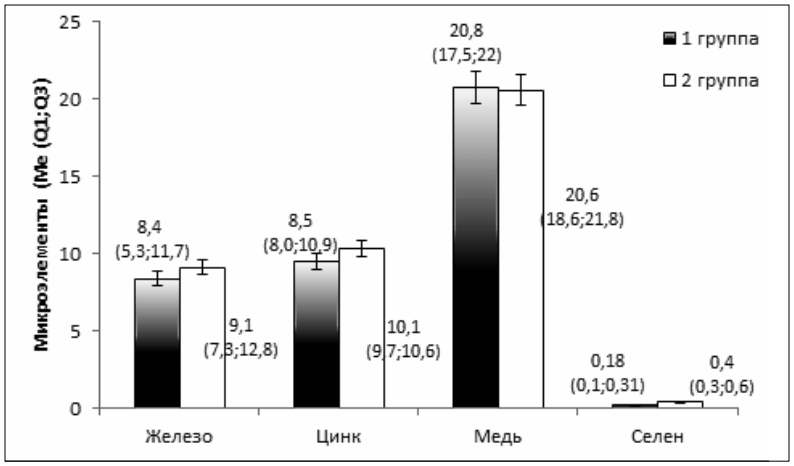

Рис. 2. Концентрация микроэлементов на 21 день госпитализации в 1 и 2 группах, Me (Q1;Q3).

У пациентов 1 группы на фоне текущей НКВИ при снижении концентрации железа в общем анализе крови определялись низкие показатели эритроцитов и гемоглобина в динамике (табл. 2), что указывало на снижение синтеза гемоглобина в эритрокариоцитах костного мозга согласно существующим положениям [15].

Таблица 2.

Лабораторные показатели у пациентов первой и второй групп Me (Q1; Q3)

Маркеры обмена веществ	Группа 1 *	Группа 2**	P
Трансферрин	Норма 2,0-3,6 г/л		
1 сутки	1,8 (1,6;1,9)	2,0 (1,9;2,1)	0
21 сутки	1,8 (1,7; 1,9)	1,9 (1,9;2,1)	0,007
Ферритин	Норма (жен.-10-200 мкг/л, муж.-15-400 мкг/л)		
1 сутки	1834 (1552; 3720)	427 (199; 584)	0
21 сутки	654 (438;802)	278 (170; 421)	0
25(OH)D	Норма (30-75 нг/мл)		
1 сутки	20,2 (18,2; 22,1)	23,9 (20,4; 27,2)	0,002
21 сутки	19,4 (16,1; 21,7)	21,0 (18,5;25,1)	0,049
Интерлейкин-6	Норма (0-7 пг/мл)		
1 сутки	184 (152; 211)	14,2 (12,2; 18,9)	0
21 сутки	15,7 (15,1; 17,9)	9,1 (2,4; 12,5)	0
С-реактивный белок	Норма 0-1 мг/л		
1 сутки	106,1 (91;108,6)	63,1 (62,5, 70,0)	0
21 сутки	46,2 (26,6; 86,4)	2,7 (0,5; 9,55)	0
Прокальцитонин	Норма (0-0,064 нг/мл)		
1 сутки	0,32 (0,29; 0,40)	0,09 (0,04; 0,12)	0
21 сутки	1,59 (0,05; 0,07)	0,04 (0,04; 0,05)	0
Эритроциты	Норма жен. – 3,7-4,7х1012/л, муж-4,6-6,1х1012/л)		
1 сутки	3,6 (3,4; 3,6)	3,7 (3,6; 3,9)	0,177
21 сутки	3,7 (3,6; 3,8)	3,8 (3,7; 4,0)	0,104
Гемоглобин	Норма (жен. – 120-140 г/д, муж - 130-160 г/л)		
1 сутки	113 (110; 116)	120 (120; 123)	0,004
21 сутки	115 (115; 122)	122 (117;123)	0,019
Лейкоциты	Норма (4,2-9,1х109/л)		

1 сутки	10,8 (8,6; 12,5)	6,2 (5,1;8,3)	0
21 сутки	13,5 (12,9; 14,8)	6,6 (6,5;7,1)	0
Лимфоциты	Норма (1,18-3,7х109/л)		
1 сутки	1,3 (1,2; 1,5)	1,5 (1,5; 1,6)	0,027
21 сутки	1,2 (1,2; 1,3)	1,4 (1,3; 1,4)	0,112

*Примечание: * – Группа 1, количество обследованных в 1 сутки 72 чел., на 21 сутки – 43 чел.; ** – Группа 2, количество обследованных в 1 сутки 99 чел., на 21 сутки – 92 чел.*

У пациентов 2 группы наблюдалась аналогичная картина, когда значения эритроцитов и гемоглобина соответствовали нижним границам нормы у женщин и дефициту данных показателей у мужчин. В период наблюдения в сыворотке крови мы отметили снижение транспортного белка трехвалентного железа – трансферрина, доставляющего микроэлемент в клетку (табл. 2), причем данную картину отмечали и другие отечественные авторы [16, 17]. Показательно, что уменьшение концентрации сывороточного Fe у пациента вне COVID-19 приводит к повышенной продукции необходимого белка – трансферрина, но данная картина у обследованных нами пациентов к 21 дню не выявлялась. При рассмотрении другого транспортного белка Fe – ферритина, формирующего запасы железа внутри клетки, следует отметить его высокие значения уже в 1 день госпитализации в обеих группах (табл. 2). На 21 день у больных ОИТ с развитием осложнений, связанных с ухудшением коморбидного фона и приведших к летальным исходам, его концентрация повышалась в 5 и более раз. У пациентов второй группы показатели ферритина снижались и варьировали в пределах нормы. Подобную «картину» течения НКВИ отмечали отечественные исследователи, регистрируя статистически значимое различие ферритина у выздоровевших пациентов и у больных ОИТ с неблагоприятными исходами [16]. Кроме того, в опубликованном ранее исследовании отмечалось отсутствие взаимосвязи между функцией печени и высокой концентрацией ферритина, а также отмечались низкие уровни сывороточного железа от 2,1 до 13,6 ммоль/л и трансферрина от 1,1 до 1,9 г/л [18].

Концентрация цинка в сыворотке крови на 1 день госпитализации при норме от 10,4 до 16,4 мкмоль/л у всех обследованных больных определялся ниже минимально допустимых значений и на протяжении заболевания его показатели продолжали регрессировать (рис. 1 и 2). Известно, что более 100 Zn-содержащих протеинов, защищают организм человека от инфекций, из них 11 – непосредственно относятся к защите макроорганизма от РНК-содержащих вирусов, таких как SARS-CoV-2 [19]. В нашем исследовании у пациентов 1 и 2 групп с концентрацией цинка Zn ≤ 9,9 мкмоль/л, в 3-6 раз чаще регистрировалось появление осложнений по сопутствующей патологии и более тяжелое течение COVID-19, что позволило установить зависимость данных дисфункций с выявленным низкими показателями микроэлемента как в первой группе – r=0,724, p=0,000, так и во второй группе – r=0,512 p=0,012, соответственно. Следует отметить, что цинк является одним из важнейших микроэлементов, принимающих участие во многих биологических превращениях в организме человека; его недостаточность формирует нарушение местного иммунитета в легких, усиливая патологическое воздействие вируса на ткань и способствуя развитию «цитокинового шторма [19, 20]. Дефицит Zn значительно повышает активность продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 [21]. В нашем исследовании установлена корреляция высоких концентраций интерлейкина-6 (табл.2) и недостаточности цинка, в первой группе она составила r=0,612, p=0,008, во второй – r=0,531 p=0,019.

Имеются зарубежные работы отмечающие, что при тяжелом течении COVID-19 показатели жизненно важного микроэлемента меди превышают референсные значения у пациентов с летальными исходами в ОИТ, в сравнении с выжившими пациентами и рассматриваются как независимый предиктор тяжести течения инфекции [20]. В нашем исследовании у пациентов обеих групп в динамике заболевания концентрация Cu оставалась стабильной, варьируя в пределах нормы 11,00-24,0 мкмоль/л (рис. 1 и 2). Учитывая ряд исследований, указывающих предиктором тяжести заболевания изменение соотношения Cu и Zn [17,19,22], мы также определили данный критерий. В группе больных ОИТ на 1 день госпитализации отношение Cu/Zn составило 2,4, а к 21 дню – 2,5. Во второй группе в течение

всего наблюдения мы не выявили отличий Cu/Zn= 2,0. Соотношение Cu/Zn коррелировало с маркером воспаления (Il-6) и осложнениями – в первой группе r=0,812, p=0,000, во второй – r=0,697, p=0,015, однако взаимозависимость между летальными исходами и отношением Cu/Zn мы не выявили – r=0,312, p=0,094 и r=0,122 p=0,158 соответственно.

При исследовании Se (норма 0,2 до 1,4 мкг/г) на момент поступления в стационар его концентрация варьировала от 0,1 до 0,6 мкг/г, причем в группе пациентов ОИТ значения были ниже референсных, в группе пациентов со среднетяжелым течением сохранялись в пределах нормы (рис. 1). В динамике нашего исследования статистически значимых отличий концентрации селена в 1 и 2 группах выявлено не было, p=0,192 и p=0,531 соответственно (рис. 2). У пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлена высокая взаимообусловленность концентрации Se с осложнениями и летальными исходами, возникшими в ходе течения инфекции (r=0,741, p=0,000), у пациентов второй группы данную зависимость мы не выявили (r=0,131, p=0,844). Тесная связь данного элемента с неблагоприятными исходами объясняется формирующимся дефицитом иммунной системы при его «нехватке»; так, имеющиеся в мире работы указывают на большее число заболевших COVID-19 пациентов, проживающих в местностях, где выявляется низкая концентрация селена [20, 22]. В Иране были проведены исследования, которые указывали на снижение показателей Se на 15,2% у пациентов с летальными исходами в сравнении со здоровыми лицами, однако корреляции между смертностью от новой коронавирусной инфекции и значениями данного микроэлемента не отмечались [23].

При госпитализации пациентов в стационар в обследуемых группах зарегистрирована недостаточность гидроксивитамина D (табл. 2), данный показатель в среднем составлял 22,0 нг/мл (19,2; 25,1), что подтверждало исследования о широко распространенном дефиците витамина D на территории РФ [24, 25]. На фоне течения заболевания к 21 дню в группе пациентов с тяжелым течением определялось снижение витамина, характеризующееся как дефицит микроэлемента. Следует отметить, что витамин D участвует в выработке кателецидина, одной из функций которого является уменьшение повышенного синтеза противовоспалительных цитокинов, стимулирующих «цитокиновый шторм» [9, 17, 25], который диагностировался у 26 обследованных нами больных с летальными исходами (89,7±5,7% случаев). Следует отметить, что у пациентов ОИТ, где показатели витамина D соответствовали недостаточности и дефициту отмечались высокие значения прокальцитонина и С-реактивного белка (табл. 2), свидетельствующие о наличии выраженного повреждения тканей и системной воспалительной реакции. Корреляция концентрации витамина D с наличием осложнений, приведших к летальным исходам в первой группе составила r=0,794, p=0,000, во второй – r=0,682 p=0,009.

Полученные нами результаты показали наличие дефицита таких жизненно важных микроэлементов как Fe, Zn, Se, а также недостаточность гидроксивитамина D у пациентов ОИТ и стационаров, госпитализированных с COVID-19, причем в течение заболевания их концентрации регрессировали. В группе больных ОИТ определялось изменение соотношения Cu и Zn при стабильных значениях Cu. Установлены корреляции между дефицитом Zn, Se, витамина D, соотношением Cu/Zn и осложнениями, с летальными исходами. Данная картина указывает на то, что дисбаланс жизненно важных микроэлементов, углубляясь при НКВИ является предиктором тяжелого течения заболевания, что, несомненно, требует дальнейшего изучения. Особенный интерес для будущих исследований составляют вопросы коррекции дефицита микроэлементов в процессе терапии больных с COVID-19.

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Выявлен дефицит Fe, Zn, Se, а также недостаточность гидроксивитамина D у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.
2. Выявлена взаимосвязь концентрации Zn, витамина D, соотношения Cu/Zn, с маркерами воспалительной реакции.
3. Низкий уровень микроэлементов следует расценивать как предиктор тяжести течения COVID-19 и неблагоприятного исхода у пациентов, в связи с выявленными взаимосвязями с маркерами воспалительной реакции.
4. Дефицит микроэлементов усугубляется при НКВИ и оказывает влияние на течение инфекционного процесса вне зависимости от тяжести заболевания.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.
Исследование не имело финансовой поддержки
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Николенко В. В. – 30%, (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Прелоус И. Н. – 30% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Белкина Е. В. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи).

Неболсина А. П. – 10% (анализ литературы по теме исследования, доработка рукописи).

Список литературы:

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 17. (14.12.2022). 259.
2. Soodejani M.T., Haghdoost A.A., Lotfi M.H., Manesh M.M., Tabatabaei S.M. Уровень смертности и летальности от COVID-19 во всем мире: скорректированная оценка. Инфекционные болезни. 2022. 1(11). 15-20. DOI: https://doi.org/10.33029/ 2305349620221111520
3. World Health Organization. Рекомендации по тактике ведения тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) при подозрении на COVID-19: временное руководство (перевод на русский язык от 21 марта 2020). https://www.who.int/
4. Акимкин В.Г., Давидова Н.Г., Углева С.В., Понежева Ж.Б., Шабалина С.В. Формирование очагов COVID-19 в закрытых коллективах. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. 2(12). 55-59. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/ epidem.2022. 12.2.55-9
5. Городков М.А., Гущин В.А., Цибин А.Н., Шустов В.В., Кашолкина Е.А. Влияние комплекса противоэпидемических мероприятий на динамику заболеваемости COVID-19 в медицинских организациях психоневрологического профиля. Инфекционные болезни. 2021. 1. 8-16. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-8-16
6. Лейдерман И.Н., Лестева Н.А., Кашерининов И.Ю. и соавт. Прогностическая ценность альбумина сыворотки крови и экскреции азота с мочой у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): одноцентровое проспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021. 3. 61-68.
7. Николенко В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В., Воробьева Н.Н., Якушева М.В. Синдром полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции. В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, М., 2023. 161-162.
8. Бычинин М.В., Антонов И.О., Клыпа Т.В. и соавт. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Общая реаниматология. 2022. 1(18). 4-10. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10
9. Практическое руководство по налаживанию питания для лиц с инфекцией SARS-CoV-2 и другие заявления от экспертов Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма Rocco Barazzoni, Stephan CBischoff, Zeljko Krznaric, Matthias Pirlich, Pierre Singer; одобрен Советом ESPEN. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022
10. Николенко В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В., Воробьева Н.Н., Неболсина А.П. Изменения нутритивного статуса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Забайкальский медицинский вестник. 2022. 4. 146-154. DOI:10.52485/19986173 _2022_4_70
11. Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Котенко О.Н. и соавт. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Клиническое питание и метаболизм. 2020. 1(2). 56-91. DOI: https://doi.org/10.36425/ clinnutrit42278

12. Velthuis A., Sjoerd H.E., Sims A. Zn2+ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathogens. 2010. 6. Article ID e1001176.
13. Киселев С.В., Белова Е.В. Проблемы продовольственной безопасности и питания в России в современных условиях. Научные исследования экономического факультета. 2020. 1 (12). 70-91.
14. Мингазова Э.Н., Гуреев С.А. Значение микронутриентного статуса различных социальных групп населения при инфекционных рисках. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2020. 3. 20-27. DOI: 10.25742/NRIPH.2020.03.003
15. World Health Organization. Maternal Health and Safe Motherhood Programme World Health Organization. Nutrition Programme (1992). The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information, 2nd ed. World Health Organization. [Internet] DOI: https://apps.who.int/iris/handle/10665/58994
16. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. 4(18). 20-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
17. Дедов Д.В., Марченко С.Д. Витамины, железо, цинк, селен, селенсодержащие лекарственные препараты в комплексной профилактике осложнений и лечении больных COVID-19. Фармация. 2022. 1(71). 5-9. DOI: https://doi.org/10/29296/25419218-2022-01-01
18. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Верещагин Е. И. и соавт. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. 4.(17). 6-13. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13
19. Goncalves T.J.M., Goncalves S.E.A.B., Guarnieri A. et al. Association between low zinc levels and severity of acute respiratory distress syndrome by new coronavirus SARS-CoV-2. Nutr. Clin. Pract. 2021. 1 (36). 186-191.
20. Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M. Serum zinc, copper, and other biometals are associated with COVID-19 severity markers. Metabolites. 2021. 4 (11). 244.
21. Громова О.А. Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. Профилактическая медицина. 2020. 3(23). 131–139. https://doi.org/10.17116/profmed202023031131
22. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Юрова О.В. Роль микронутриентов в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Вопросы питания. 2021. 2(90). 94-103. DOI: https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-00-00
23. Zeng H.L., Yang Q., Yuan P. et al. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. FASEB J. 2021. 3 (35). 21392. DOI: https://doi. org/10.1096/fj.202002346RR
24. Романов А.О., Шарипова М.М., Попова И.А. и соавт. Микроэлементы: роль в развитии тяжелых форм COVID-19 и возможности коррекции. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. 4 (11). 91-98. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-91-98
25. Бычинин М.В., Мандель И.А., Клыпа Т.В., Колышкина Н.А., Андрейченко С.А. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии. Клиническая практика. 2021.1(12). 25-32. DOI: 10.17816/clinpract64976

References:

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection. Version 17. (12/14/2022). 259. in Russian.
2. Soodejani M.T., Haghdoost A.A., Lotfi M.H., Manesh M.M., Tabatabaei S.M. Worldwide COVID-19 mortality and fatality rates: adjusted estimate. infectious diseases. 2022.1(11). 15-20. DOI: https://doi.org/10.33029/ 2305349620221111520. in Russian.
3. World Health Organization. Recommendations for the Management of Severe Acute Respiratory Infection (SARI) for Suspected COVID-19: Interim Guidance https://www.who.int/

4. Akimkin V.G., Davidova N.G., Ugleva S.V., Ponezheva Zh.B., Shabalina S.V. Formation of foci of COVID-19 in closed groups. Epidemiology and infectious diseases. 2022.2(12). 55-59. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/ epidem.2022. 2(12). 55-59. in Russian.
5. Gorodkov M.A., Gushchin V.A., Tsibin A.N., Shustov V.V., Kasholkina E.A. Influence of a complex of anti-epidemic measures on the dynamics of the incidence of COVID-19 in medical organizations of a psycho-neurological profile. infectious diseases. 2021. 1. 8-16. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-8-16. in Russian.
6. Leiderman I.N., Lesteva N.A., Kasherininov I.Yu. et al. Predictive value of serum albumin and urinary nitrogen excretion in intensive care unit patients with novel coronavirus infection (COVID-19): a single center prospective cohort study. Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov. 2021. 3. 61-68. in Russian.
7. Nikolenko V.V., Prelous I.N., Belkina E.V., Vorobieva N.N., Yakusheva M.V. Multiple organ failure syndrome in patients with severe and moderate course of a new coronavirus infection. In: Infectious Diseases in the Modern World: Evolution, Current and Future Threats. Proceedings of the XV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky, M., 2023. 161-162. in Russian.
8. Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V. et al. Nosocomial infection in patients with severe and extremely severe COVID-19. General resuscitation. 2022.1(18). 4-10. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10. in Russian.
9. Practical Nutrition Guidelines for Persons with SARS-CoV-2 Infection and Other Statements from European Association for Clinical Nutrition and Metabolism Experts Rocco Barazzoni, Stephan CBischoff, Zeljko Krznaric, Matthias Pirlich, Pierre Singer; approved by the ESPEN Council. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022
10. Nikolenko V.V., Prelous I. N., Belkina E. V., Vorobieva N. N., Nebolsina A.P., J. Surf Changes in nutritional status in patients with novel coronavirus infection. Transbaikal Medical Bulletin. 2022. 4. 146-154. DOI:10.52485/19986173_2022_4_70. in Russian.
11. Grechko A.V., Evdokimov E.A., Kotenko O.N. et al. Nutritional support for patients with COVID-19. Clinical nutrition and metabolism. 2020.1(2). 56-91. DOI: https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278. in Russian.
12. Velthuis A., Sjoerd H.E., Sims A. Zn2+ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS pathogens. 2010. 6. Article ID e1001176.
13. Kiselev S.V., Belova E.V. Problems of food security and nutrition in Russia in modern conditions. Scientific research of the Faculty of Economics. 2020.1(12). 70-91. in Russian.
14. Mingazova E.N., Gureev S.A. The significance of the micronutrient status of various social groups of the population in infectious risks. Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko. 2020. 3. 20-27. DOI: 10.25742/NRIPH.2020.03.003. in Russian.
15. World Health Organization. Maternal Health and Safe Motherhood Program World Health Organization. Nutrition Program (1992). The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information, 2nd ed. World Health Organization. [Internet] DOI: https://apps.who.int/iris/handle/10665/58994.
16. Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Gavrilova E. G., Parshin E. V., Ginzburg A. M. The role of ferritin in assessing the severity of COVID-19. Bulletin of anesthesiology and resuscitation. 2021.4(18). 20-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28. in Russian.
17. Dedov D.V., Marchenko S.D. Vitamins, iron, zinc, selenium, selenium-containing drugs in the complex prevention of complications and treatment of patients with COVID-19. Pharmacy, 2022.1(71).5-9. DOI: https://doi.org/10/29296/25419218-2022-01-01. in Russian
18. Orlov Yu. P., Dolgikh V. T., Vereshchagin E. I. et al. Is there a connection between iron metabolism and the course of COVID-19? Bulletin of anesthesiology and resuscitation. 2020. 4. (17). 6-13. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13. in Russian.
19. Goncalves T.J.M., Goncalves S.E.A.B., Guarnieri A. et al. Association between low zinc levels and severity of acute respiratory distress syndrome by new coronavirus SARS-CoV-2. Nutr. Clin. Pract. 2021. 1(36).

186-191.
20. Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M. Serum zinc, copper, and other biometals are associated with COVID-19 severity markers. Metabolites. 2021. 4(11). 244.
21. Gromova O.A. Torshin I.Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of innate antiviral immunity proteins: an analysis of publications on COVID-19. Preventive medicine. 2020. 3(23). 131–139. https://doi.org/ 10.17116/profmed202023031131. in Russian
22. Marchenkova L.A., Makarova E.V., Yurova O.V. The role of micronutrients in the complex rehabilitation of patients with a new coronavirus infection COVID-19. Nutrition issues. 2021. 2(90). 94-103. DOI: https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-00-00. in Russian.
23. Zeng H.L., Yang Q., Yuan P. et al. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. FASEB J. 2021. 3 (35). 21392. DOI: https://doi. org/10.1096/fj.202002346RR
24. Romanov A.O., Sharipova M.M., Popova I.A. et al. Trace elements: role in the development of severe forms of COVID-19 and the possibility of correction. Infectious diseases: news, opinions, training. 2022.4(11). 91-98. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-91-98. in Russian.
25. Bychinin M.V., Mandel I.A., Klypa T.V., Kolyshkina N.A., Andreichenko S.A. The prevalence of hypovitaminosis D in patients with COVID-19 in the intensive care unit. Clinical practice. 2021.1(12). 25-32. DOI: 10.17816/clinpract64976. in Russian