

# Оценка влияния азоксимера бромида на выраженность клинических проявлений у лиц, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2

К.Касьяненко, О.В.Мальцев, К.В.Козлов, К.В.Жданов, И.Ф.Серый

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

На сегодняшний день растет число лиц с жалобами, сохраняющимися более 12 нед. после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции. Отсроченные последствия перенесенного заболевания значительно ухудшают качество жизни пациентов и приводят к росту числа обращений за медицинской помощью, что, в отсутствие эффективных терапевтических стратегий, оказывает значительное влияние на качество оказания медицинской помощи. В настоящей статье рассмотрены основные звенья патогенеза, клиническая характеристика постковидного синдрома и опыт медикаментозной коррекции данного состояния.

**Цель.** Оценить влияние азоксимера бромида на разрешение явлений постковидного синдрома на основании длительности и выраженности основных симптомов в течение 10 дней от начала исследуемой терапии, а также на уровень хронической усталости.

**Пациенты и методы.** В исследование были включены 90 человек мужского и женского пола. Опытную группу составили 55 человек, которые, основываясь на инструкции по медицинскому применению исследуемого лекарственного препарата, принимали азоксимера бромид в течение 10 дней. Группу сравнения составили 35 человек, которые не получали медицинских препаратов. Эффективность препарата оценивалась с помощью опросников, расчеты проводились с использованием t-критерия Стьюдента, критерия  $\chi^2$  Пирсона.

**Результаты.** Отмечено статистически значимое снижение частоты выявления боли в суставах и мышцах, головной боли на 10-й день наблюдения в опытной группе по сравнению с группой сравнения. Было отмечено значительное уменьшение частоты встречаемости гипосмии к 10-му дню исследования в опытной группе. Установлено статистически значимое снижение выраженности головной боли, боли в суставах и мышцах, нарушения концентрации внимания, головокружения, потери обоняния в опытной группе по сравнению с группой сравнения на 10-й день болезни. При сравнении выраженности общей слабости отмечена статистически значимо меньшая выраженность симптома в опытной группе уже на 5-й день исследования. Нежелательных явлений во время приема исследуемого препарата участниками исследования отмечено не было.

**Заключение.** Азоксимера бромид показал клиническую эффективность и безопасность в терапии постковидного синдрома.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, постковидный синдром, слабость, одышка, обонятельные и вкусовые нарушения

**Для цитирования:** Касьяненко К., Мальцев О.В., Козлов К.В., Жданов К.В., Серый И.Ф. Оценка влияния азоксимера бромида на выраженность клинических проявлений у лиц, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. *Инфекционные болезни.* 2021; 19(4): 15–22. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-15-22

## Effect of azoximer bromide on the severity of clinical manifestations in patients after SARS-CoV-2 infection

K.Kasyanenko, O.V.Maltsev, K.V.Kozlov, K.V.Zhdanov, I.F.Seryi

S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russian Federation

We are now observing a constantly growing number of patients after SARS-CoV-2 infection who have active complains for more than 12 weeks. Long-term consequences of the disease significantly impair the quality of life and lead to an overburdened healthcare system, which, in the absence of effective therapeutic strategies, has a significant impact on the quality of medical care. This article discusses the main aspects of pathogenesis and clinical characteristics of post-COVID syndrome, as well as the experience of pharmacological correction of this condition.

**Objective.** To evaluate the effect of azoximer bromide on the resolution of post-COVID syndrome by assessing the duration and severity of the main symptoms within 10 days since treatment initiation, as well as the level of chronic fatigue.

### Для корреспонденции:

Касьяненко Кристина, преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова МО РФ

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4

E-mail: dr.snegur@gmail.com

ORCID 0000-0001-9294-7346

Статья поступила 10.11.2021 г., принята к печати 27.12.2021 г.

### For correspondence:

Kristina Kasyanenko, lecturer in the Department of Infectious Diseases (with a course of medical parasitology and tropical diseases), S.M.Kirov Military Medical Academy

Address: 4 Academician Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

E-mail: dr.snegur@gmail.com

ORCID 0000-0001-9294-7346

The article was received 10.11.2021, accepted for publication 27.12.2021

**Patients and methods.** This study included 90 patients (both males and females). The experimental group comprised 55 individuals who received azoximer bromide for 10 days according to the package insert. The control group included 35 individuals who received no therapy. Treatment efficacy was evaluated using special questionnaires; Student's t-test and Pearson's chi-squared test were used for statistical analysis.

**Results.** We found that significantly fewer patients from the experimental group had joint and muscle pain and headache on day 10 of the experiment than patients in the control group. Hyposmia was also less common in the experimental group than in controls by day 10. There was a significant decrease in the severity of headache, joint and muscle pain, attention impairment, dizziness, anosmia among patients receiving azoximer bromide by day 10 compared to those receiving no therapy. Patients in the experimental group also demonstrated significantly less severe fatigue compared to controls as early as day 5 of the experiment. No adverse events were registered during the study.

**Conclusion.** Azoximer bromide demonstrated its clinical efficacy and safety in the treatment of post-COVID syndrome. *Key words: SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, fatigue, shortness of breath, smell and taste disorders*

**For citation:** Kasyanenko K., Maltsev O.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Seryi I.F. Effect of azoximer bromide on the severity of clinical manifestations in patients after SARS-CoV-2 infection. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021; 19(4): 15–22. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-15-22

С тех пор, как в марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), во всем мире ведется упорная борьба с ее разрушительными последствиями. Помимо возрастающих цифр заболеваемости и смертности, инфекция наносит глобальный социально-экономический урон, бросает вызов системам здравоохранения разных стран [1, 2].

Несмотря на то, что основное количество исследований на сегодняшний день посвящено острой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, становится очевидным наличие отсроченных последствий перенесенного заболевания [3, 4].

Постковидный синдром был впервые описан весной 2020 г. группой ученых, объединившихся под названием «Patient-Led Research Collaborative» и изучавших особенности реабилитации после COVID-19. Ими было отмечено наличие длительно сохраняющихся после перенесенной острой SARS-CoV-2-инфекции симптомов, включавших, в большинстве случаев, общую слабость, одышку, обонятельные и вкусовые нарушения, боли в мышцах и суставах, нарушение сна и психические расстройства [3–7]. Указанные жалобы сохранялись в течение нескольких месяцев от момента заболевания, негативно отражаясь на качестве жизни пациентов [2].

С течением времени понимание особенностей развития постковидного синдрома значительно расширилось, в том числе благодаря выделению новых клинических проявлений заболевания, описанию редких неврологических и тромбоэмболических осложнений. Согласно оценкам, более 30% амбулаторных пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, сталкиваются с проявлениями постковидного синдрома, в то время как среди госпитализированных пациентов их доля составляет более 80% [2, 8–10].

В настоящей статье рассмотрены основные звенья патогенеза, клиническая характеристика постковидного синдрома и опыт медикаментозной коррекции данного состояния.

В начале изучения проблемы постковидного синдрома многими исследователями он воспринимался как ассоциированное с COVID-19 заболевание, длительность которого превышает 3 нед. от момента начала болезни, а симптомы, длящиеся более 12 нед., трактовались как «хронический COVID-19» [4, 8]. В дальнейшем под постковидным синдромом стали понимать любые проявления болезни, сохраняющиеся более 3 нед. с момента выздоровления [11].

Наиболее широкое распространение получила классификация, основанная на длительности регистрируемых после перенесенного заболевания симптомов: симптомы, потенциально связанные с острой инфекцией (до 4–5 нед.), острый постковидный синдром (от 5 до 12 нед.), длительный постковидный синдром (от 12 до 24 нед.), персистирующий постковидный синдром (длится более 24 нед.) [9]. ВОЗ 6 октября 2021 г. дала определение постковидному синдрому, описав его как состояние после COVID-19, которое возникает обычно через 3 мес. от начала COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают усталость, одышку, когнитивную дисфункцию, а также другие, которые, как правило, влияют на повседневное функционирование. Симптомы могут проявляться впервые, после первоначального выздоровления после острого эпизода COVID-19, или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут наблюдаться постоянно с разной степенью выраженности или повторяться в течение времени [10].

Клиническая картина постковидного синдрома характеризуется многообразием проявлений, включающих различной степени выраженности общеинфекционные проявления и признаки вялотекущих органных поражений.

Наиболее часто регистрируемым и длительно сохраняющимся (по некоторым данным, до 7 мес. от начала заболевания) признаком является выраженная общая слабость, которую отмечают более 60% пациентов, находившихся ранее на стационарном лечении с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 [2, 9, 11–13]. Следующим по частоте встречаемости признаком является одышка и снижение толерантности к физической нагрузке, которые отмечаются у 10–40% госпитализированных в течение 2–4 мес. после выписки, в то время как среди пациентов, находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, частота встречаемости этих жалоб превышает 65,5% [14, 15]. Боли в грудной клетке, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются у 22–30% пациентов, перенесших COVID-19 [10, 12, 15]. До 11% пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 в легкой степени тяжести, отмечали явления дисгевзии и агевзии, наряду с аносмией и паросмией, в течение 6 мес. после выписки из стационара, более 5% отмечали данные симптомы длительно-

стью свыше 8 мес. после выписки [2, 16, 17]. Нарушение сна, концентрации внимания, тревожность и депрессивные эпизоды, сохраняющиеся до 6 мес. после перенесенного заболевания, описывают до 40% опрошенных с лабораторно верифицированным диагнозом инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в анамнезе [13, 18].

Несмотря на то, что патогенез постковидного синдрома остается на сегодняшний день детально не изученным, ключевыми звеньями развития данного состояния считаются последствия прямого цитопатического действия вируса на клетку-мишень наряду с длительно сохраняющимся после перенесенной инфекции системным воспалением.

О роли длительно текущего воспаления после перенесенного COVID-19 в развитии постковидного синдрома свидетельствуют данные Orтели et al. [19], согласно которым у пациентов, перенесших COVID-19 тяжелого течения и отмечавших стойкие ментальные нарушения (изменения эмоционально-волевой сферы, снижение когнитивного контроля, эмоциональная неустойчивость), было зарегистрировано статистически значимое повышение уровней С-реактивного белка и интерлейкина-6 (IL-6) в плазме крови [5]. Учитывая то, что IL-6 способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, значительное повышение его концентрации может приводить к повреждению центральной нервной системы [20]. Более того, COVID-19-ассоциированное воспаление приводит к нарушению метаболизма  $\gamma$ -аминомасляной кислоты что может являться причиной возникновения нарушений сна, снижения концентрации внимания, слабости [22].

В Великобритании было проведено исследование для выявления физиологической основы постковидного синдрома: 201 человеку, перенесшему инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, и отмечающему жалобы, продолжающиеся более 4 нед. после выздоровления, была сделана серия магнитно-резонансных томографий, на которых были показаны нарушения как минимум в одном органе у 70% исследуемых. Воспалительные изменения были обнаружены в сердце (26%), легких (11%), почках (4%), печени (28%), поджелудочной железе (40%), селезенке (4%) [18].

В наблюдениях с пациентами, страдающими ассоциированными с перенесенным COVID-19 депрессивными эпизодами, показана отчетливая связь между уровнями провоспалительных цитокинов (в особенности IL-6) и выраженностью психоневрологических расстройств. Основываясь на этих данных, оправдано назначение препаратов, снижающих выраженность воспалительного ответа, поскольку нормализация активности провоспалительных медиаторов привела к стойкому клиническому улучшению у таких пациентов без дополнительного назначения антидепрессантов [4].

**Цель.** Оптимальной терапевтической опцией для коррекции состояния после перенесенного COVID-19 может стать препарат, способный подавить избыточный иммунный ответ, не оказывая при этом иммуносупрессивного действия в целом, а также не требующий предварительных исследований показателей иммунного статуса человека. В связи с этим нами проведена оценка влияния азоксимера бромид на разрешение явлений постковидного синдрома на основании длительности и выраженности основных симптомов

в течение 10 дней от начала исследуемой терапии, а также на уровень хронической усталости у лиц, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

## Пациенты и методы

Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ и является проспективным открытым сравнительным неинтервенционным клиническим исследованием в параллельных группах по оценке влияния азоксимера бромид на выраженность и длительность некоторых симптомов, сохраняющихся свыше 12 нед. после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, и уровень хронического стресса у исследуемой популяции.

### Критерии включения в исследование

1. Согласие на участие в исследовании.
2. Возраст от 18 до 65 лет (включительно).
3. Наличие жалоб на проявления не менее двух симптомов постковидного синдрома на момент включения в исследование.
4. Факт перенесенной лабораторно верифицированной SARS-CoV-2-инфекции не менее чем за 12 нед. до момента включения в исследование.

### Критерии невключения в исследование

1. Наличие в анамнезе вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19).
2. Участие в других клинических исследованиях в течение 3 мес. до скрининга.
3. Беременность, период грудного вскармливания.
4. Повышенная чувствительность к исследуемому препарату в анамнезе.
5. Острая или хроническая почечная недостаточность в анамнезе.
6. Получение цитостатической терапии или других препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, иммуномодуляторов или иммуностимуляторов в течение 60 дней до начала исследования.
7. Нежелание понять и следовать процедурам протокола исследования; несоблюдение режима приема препаратов или выполнения процедур, которое может повлиять на результаты исследования или безопасность пациента и препятствовать дальнейшему участию пациента в исследовании; любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые делают пациента непригодным для участия в клиническом исследовании, ограничивают правомерность получения согласия на участие в исследовании или могут повлиять на способность пациента принять участие в исследовании.

8. Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Размер выборки исследования составил 90 человек. Опытную группу составили 55 человек, которые, основываясь на инструкции по медицинскому применению исследуемого лекарственного препарата, принимали азоксимера бромид в режиме 1 таблетка 12 мг в сутки сублингвально, за 20–30 мин до приема пищи в течение 10 дней. На протя-

Таблица 1. Социально-демографические характеристики участников исследования  
 Table 1. Sociodemographic characteristics of study participants

	Опытная группа / Experimental group (n = 55)	Группа сравнения / Control group (n = 35)	Всего / Total (n = 90)	p
Возраст, лет (M ± SD), Age, years (M ± SD)	34,38 ± 5,96	36,09 ± 7,59	35,04 ± 6,69	0,24
<b>Возрастная категория, Age group</b>				
<30 лет / years	9 (16,36%)	6 (17,15%)	15 (16,67%)	0,61
30–39 лет / years	37 (67,28%)	17 (48,57%)	54 (60,00%)	0,85
40–49 лет / years	9 (16,36%)	12 (34,28%)	21 (23,33%)	0,10
<b>Пол / Gender</b>				
Мужчины / Men	24 (43,64%)	13 (37,14%)	37 (41,11%)	0,54
Женщины / Women	31 (56,36%)	22 (62,86%)	53 (58,89%)	

жении всего исследования участники ежедневно регистрировали, при наличии, любые нежелательные реакции, связанные с приемом препарата. Период наблюдения в данном исследовании отсутствовал.

Группу сравнения составили 35 человек, которые не получали медицинских препаратов.

Все участники исследования на протяжении 10 дней вели дневник, где ежедневно оценивали выраженность проявлений постковидного синдрома.

Для оценки выраженности уровня хронической усталости была выбрана шкала FAS (Fatigue assessment scale) в связи с данными о ее высокой надежности при оценке выраженности усталости как у здоровых людей, так и у людей с хроническими и острыми заболеваниями различной этиологии.

Опросник FAS состоит из 10 вопросов; из них 5 вопросов психической и 5 физической усталости. Однако этот опросник является одномерным, т.е. оценивает усталость в целом. Пациенту объясняется, что 10 предложенных вопросов направлены на оценку его обычного состояния. На каждый вопрос предлагается 5 вариантов ответов по шкале Likert (от 1(5) – никогда до 5(1) – всегда) [21].

Результаты опросника подсчитываются суммированием баллов, при этом в пп. 4 и 10 баллы начисляются в обратном порядке – от 5 до 1. Значения по опроснику могут колебаться от 10 до 50 баллов. Чем выше балл, тем выше степень усталости. При показателе 22 балла и выше можно говорить о наличии у пациента синдрома патологической усталости.

В 1, 5, 10-й дни исследования участники из обеих групп регистрировали выраженность жалоб по четырехбалльной шкале, где 1 балл соответствовал невыраженному симптому, 2 – слабовыраженному, 3 – умеренно выраженному, 4 – резко выраженному.

Разрешением проявлений постковидного синдрома считалось отсутствие симптома или снижение средних значений симптома до невыраженных (1 балл по шкале оценки выраженности симптомов) на момент окончания исследования.

В 1-й и 10-й дни участники из обеих групп регистрировали степень выраженности усталости по опроснику FAS.

Анализ результатов исследования был проведен в соответствии с планом статистического анализа.

Использовались: t-критерий Стьюдента, уровнем статистической значимости тестов выбрана вероятность ошибки первого рода, меньшая или равная 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Для проверки гипотезы о том, что применение азоксиме-бра бромида вызывает снижение уровня хронической усталости

(по опроснику FAS), и для оценки статистической значимости различий частот встречаемости признаков использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона с уровнем статистической значимости  $p < 0,05$ .

Обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере с использованием библиотеки SciPy из состава дистрибутива для научных исследований Anaconda 3.

### Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст участников исследования составил  $35,31 \pm 8,15$  года, 58,89% участников были лицами женского пола. На момент включения в исследование среди участников из обеих групп статистически значимых различий по социально-демографическим характеристикам выявлено не было (табл. 1).

Частота встречаемости проявлений постковидного синдрома у пациентов из двух сравниваемых групп на момент начала исследования статистически значимо не отличалась (табл. 2).

При сравнении частоты регистрации указанных жалоб отмечено статистически значимое снижение частоты выявления боли в суставах и мышцах (12,72% против 45,71%), головной боли (18,18% против 51,42%) на 10-й день наблюдения в опытной группе по сравнению с группой сравнения. При этом общая слабость отмечалась в группе сравнения в данной контрольной точке статистически значимо реже (88,57% против 100%), чем в опытной группе (табл. 2).

Также было отмечено значительное уменьшение частоты встречаемости гипосмии к 10-му дню исследования в опытной группе. Так, среди 55 участников исследования из опытной группы потеря обоняния на 10-й день исследования регистрировалась только у 13 (23,63%) человек, при этом в первый день исследования потеря обоняния была отмечена у 22 (40%) человек. В это же время в группе сравнения потеря обоняния на 10-й день исследования была отмечена у 15 (42,86%) человек из 35 участников (в первый день исследования данный симптом регистрировали также у 15 человек) ( $p = 0,054$ ) (табл. 2).

В 1-й день исследования, при регистрации исходного состояния участников, статистически значимые различия в выраженности симптомов в сравниваемых группах были отмечены по следующим параметрам: выраженность общей слабости ( $2,65 \pm 0,79$  балла в исследуемой группе против

Таблица 2. Частота встречаемости жалоб среди участников исследования (человек, %)  
 Table 2. Frequency of complaints among study participants (n, %)

	Опытная группа / Experimental group (n = 55)			Группа сравнения / Control group (n = 35)		
	День / Day			День / Day		
	1	5	10	1	5	10
Общая слабость / Fatigue	55 (100)	55 (100)	55 (100)*	35 (100)	35 (100)	31 (88,57) *
Одышка / Shortness of breath	10 (18,18)	10 (18,18)	3 (5,45)	3 (8,57)	3 (8,57)	2 (5,71)
Кашель / Cough	55 (100)	55 (100)	23 (41,81)	34 (97,14)	33 (94,29)	11 (31,43)
Боль в суставах и мышцах / Joint and muscle pain	20 (36,36)	19 (34,54)	7 (12,72)*	18 (51,43)	17 (48,57)	16 (45,71)*
Головная боль / Headache	32 (58,18)	21 (38,18)	10 (18,18)*	24 (68,57)	16 (45,71)	18 (51,42)*
Головокружение / Dizziness	55 (100)	55 (100)	55 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)
Боль в грудной клетке / Chest pain	4 (7,27)	0	0	1 (2,86)	2 (5,71)	0
Потеря обоняния / Loss of smell	22 (40,00)	16 (29,09)	13 (23,63)*	15 (42,86)	14 (40,00)	15 (42,86)
Потеря вкуса / Loss of taste	21 (38,18)	17 (30,91)	6 (10,91)	11 (31,43)	11 (31,43)	8 (22,86)
Извращение обоняния / Perverted sense of smell	20 (36,36)	15 (27,27)	6 (10,91)	11 (31,43)	10 (28,57)	6 (17,14)
Извращение вкуса / Perverted sense of taste	22 (40,00)	9 (16,36)	5 (9,09)	11 (31,43)	9 (25,71)	5 (14,29)
Нарушение сна / Sleep disorder	10 (18,18)	2 (3,63)	1 (1,82)	2 (5,71)	1 (2,86)	1 (2,86)
Снижение концентрации внимания / Reduced attention span	21 (38,18)	18 (32,73)	6 (10,91)	12 (34,28)	12 (34,28)	9 (25,71)
Тревожность / Anxiety	35 (63,64)	26 (47,27)	15 (27,27)	19 (48,57)	10 (28,57)	9 (25,71)
Выпадение волос / Hair loss	6 (10,91)	3 (5,45)	3 (5,45)	5 (14,29)	4 (11,43)	4 (11,43)
Боль, дискомфорт в животе / Abdominal pain and discomfort	2 (3,64)	2 (3,64)	1 (1,82)	1 (2,86)	1 (2,86)	1 (2,86)

\*p < 0,05.

2,31 ± 0,52 балла в группе сравнения), нарушение сна (1,70 ± 0,68 балла в исследуемой группе против 1,00 ± 0,23 балла в группе сравнения) (табл. 3).

При сравнении средних значений выраженности сравниваемых симптомов/синдромов между группами установлено статистически значимое снижение выраженности общей слабости в исследуемой группе уже на 5-й день приема препарата (1,71 ± 0,68 балла против 2,23 ± 0,42 балла в группе сравнения) Отмечено статистически значимое снижение выраженности боли в мышцах и суставах (1,00 ± 0,35 балла против 1,38 ± 0,70 балла в группе сравнения), головной боли (1,00 ± 0,39 балла против 1,56 ± 0,92 балла в группе сравнения), головокружения (1,16 ± 0,42 балла против 2,03 ± 0,17 балла в группе сравнения), нарушения концентрации внимания (1,00 ± 0,31 балла против 2,11 ± 1,00 балла в группе

сравнения), потери обоняния (1,62 ± 0,75 балла против 1,87 ± 1,06) на 10-й день приема препарата (табл. 3).

Статистически значимых различий при анализе уровня хронической усталости в сравниваемых группах получено не было (табл. 4).

Нежелательных явлений во время приема исследуемого препарата участниками исследования отмечено не было.

В настоящее время растет число исследований, посвященных оценке эффективности иммуномодулирующих препаратов в терапии воспалительных заболеваний. Постковидный синдром характеризуется длительным течением, приводя к значительному ухудшению качества жизни и значительному росту обращений граждан за медицинской помощью с целью реабилитации, но к настоящему моменту четких алгоритмов, программ и рекомендаций по прове-

Таблица 3. Выраженность проявлений постковидного синдрома в 1, 5 и 10-й дни исследования (M ± SD, баллы)  
 Table 3. Severity of post-COVID syndrome manifestations on days 1, 5 and 10 of the study (M ± SD, score)

	Исследуемая группа / Experimental group (n = 55)			Группа сравнения / Control group (n = 35)			p*, **
	День / Day			День / Day			
	1	5	10	1	5	10	
Общая слабость / Fatigue	2,65 ± 0,79*	1,71 ± 0,68**	1,18 ± 0,39	2,31 ± 0,52*	2,23 ± 0,42**	1,52 ± 0,67	0,0001/0,02
Одышка / Shortness of breath	1,40 ± 0,58	1,20 ± 0,49	1,00 ± 0,23	1,67 ± 0,49	1,00 ± 0,28	1,50 ± 0,37	
Кашель / Cough	2,02 ± 0,73	1,55 ± 0,60	1,09 ± 0,60	2,03 ± 0,61	1,70 ± 0,64	1,00 ± 0,46	
Боль в суставах и мышцах / Joint and muscle pain	1,75 ± 0,94	1,11 ± 0,56	1,00 ± 0,35*	1,67 ± 0,89	1,35 ± 0,71	1,38 ± 0,70*	0,0002
Головная боль / Headache	1,50 ± 0,85	1,05 ± 0,53	1,00 ± 0,39*	1,58 ± 1,01	1,50 ± 0,89	1,56 ± 0,92*	0,0001
Головокружение / Dizziness	1,69 ± 0,78	1,64 ± 0,75	1,16 ± 0,42*	1,91 ± 0,44	1,86 ± 0,35	2,03 ± 0,17*	0,0001
Боль в грудной клетке / Chest pain	1,00 ± 0,26	0	0	1,00 ± 0,17	1,50 ± 0,37	0	
Потеря обоняния / Loss of smell	1,55 ± 0,92	1,25 ± 0,61	1,62 ± 0,75*	2,13 ± 1,06	1,93 ± 1,07	1,87 ± 1,06*	0,03
Потеря вкуса / Loss of taste	1,38 ± 0,76	1,00 ± 0,46	1,00 ± 0,31	1,73 ± 0,84	1,09 ± 0,53	1,00 ± 0,42	
Извращение обоняния / Perverted sense of smell	1,15 ± 0,62	1,00 ± 0,45	1,00 ± 0,31	1,27 ± 0,64	1,00 ± 0,45	1,00 ± 0,38	
Извращение вкуса / Perverted sense of taste	1,18 ± 0,63	1,00 ± 0,37	1,00 ± 0,29	1,36 ± 0,77	1,22 ± 0,57	1,20 ± 0,45	
Нарушение сна / Sleep disorder	1,70 ± 0,68*	1,00 ± 0,19	1,00 ± 0,13	1,00 ± 0,23*	1,00 ± 0,17	1,00 ± 0,17	0,04
Снижение концентрации внимания / Reduced attention span	1,24 ± 0,66	1,17 ± 0,59	1,00 ± 0,31*	1,83 ± 1,02	1,83 ± 0,99	2,11 ± 1,00*	0,002
Тревожность / Anxiety	1,00 ± 0,48	1,04 ± 0,54	1,00 ± 0,45	1,05 ± 0,55	1,20 ± 0,58	1,11 ± 0,51	
Выпадение волос / Hair loss	1,00 ± 0,31	1,00 ± 0,23	1,00 ± 0,13	1,00 ± 0,35	1,00 ± 0,32	1,00 ± 0,32	
Кожная сыпь / Rash	-	-	-	-	-	-	
Боль, дискомфорт в животе / Abdominal pain and discomfort	1,50 ± 0,30	1,00 ± 0,19	1,00 ± 0,13	1,00 ± 0,17	1,00 ± 0,17	1,00 ± 0,17	

\*, \*\*p < 0,05.

Таблица 4. Влияние приема азоксимера бромида на проявления хронической усталости  
 Table 4. Effect of azoximer bromide on the manifestations of chronic fatigue

	Опытная группа / Experimental group (n = 55)		Группа сравнения / Control group (n = 35)	
	Есть синдром хронической усталости / Chronic fatigue syndrome	Нет синдрома хронической усталости / No chronic fatigue syndrome	Есть синдром хронической усталости / Chronic fatigue syndrome	Нет синдрома хронической усталости / No chronic fatigue syndrome
1-й день / Day 1	19 (34,54%)	36 (65,45%)	10 (28,57%)	25 (71,43%)
10-й день / Day 10	15 (27,27%)	40 (72,73%)	8 (22,86%)	27 (77,14%)

дению реабилитации пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, не создано [22].

Полученное в настоящем исследовании снижение выраженности общей слабости, боли в мышцах и суставах, головной боли, головокружения, потери обоняния и нарушения концентрации внимания в опытной группе теоретически можно обосновать нормализацией уровней воспалительных медиаторов благодаря иммуномодулирующей и противовоспалительной активности азоксимера бромида. Подобные результаты уже были получены при оценке эффективности препарата в базисной терапии внебольничных пневмоний – было показано статистически значимое снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка, IL-6, IL-4, фактора некроза опухоли- $\alpha$  в плазме, а также нормализация иммунорегуляторного индекса по сравнению с пациентами группы сравнения [23]. О роли длительно текущего воспаления в поддержании стойких неспецифических проявлений постковидного синдрома также свидетельствуют данные о наличии токсических компонентов, оказавшихся в межклеточном пространстве в результате формирования нейтрофильных межклеточных ловушек и сохраняющихся в тканях в течение длительного времени. В исследованиях *in vitro* азоксимера бромид способен подавлять ФМА-индуцированный нетоз, являющийся одним из ключевых драйверов воспаления [24, 25].

Следует отметить данные, полученные при изучении феноменов, связанных с изменениями вкусовой и обонятельной чувствительности во время и после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Помимо сведений о прямом цитопатическом действии вируса SARS-CoV-2 на обонятельные нейроны, летом 2020 г. была опубликована информация о том, что обнаружена массивная экспрессия рецепторов ACE-2 на поверхности клеток, обеспечивающих метаболическую и структурную поддержку ольфакторных сенсорных нейронов обонятельной зоны. В связи с этой находкой полагалось, что именно нарушение функции и повреждение поддерживающих (сустантакулярных) клеток является ведущим механизмом развития нарушений вкуса и обоняния [26]. Внимание ученых привлекла массивная инфильтрация иммунными клетками, в особенности нейтрофилами, обонятельного эпителия (включая поддерживающие клетки) и lamina propria. Как известно, экстравазация с последующим

нетозом нейтрофилов приводит к высвобождению их токсичных компонентов (гистонов, нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы), которые, оказываясь в межклеточном пространстве, приводят к дезорганизации и десквамации эпителия, поддерживают воспаление. В настоящий момент это считается одним из важнейших звеньев патогенеза рассматриваемой проблемы [27, 28].

Уменьшение выраженности снижения обоняния в опытной группе по сравнению с группой сравнения, а также снижение частоты встречаемости данного симптома в опытной группе к 10-му дню исследования могут быть связаны со способностью азоксимера бромида подавлять индуцированную различными токсическими факторами гибель нейтрофилов, снижая тем самым воспаление структур обонятельного эпителия [29–31].

## Заключение

Применение азоксимера бромида статистически значимо снижало выраженность общей слабости, боли в мышцах и суставах, головной боли, головокружения, нарушения концентрации внимания и потери обоняния у людей, страдающих постковидным синдромом.

Отмечено статистически значимое снижение частоты регистрации боли в суставах и мышцах, головной боли, потери обоняния к концу исследования в опытной группе, принимавшей азоксимера бромид, по сравнению с группой, не принимавшей исследуемый препарат. Нежелательных явлений на протяжении исследования отмечено не было.

## Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

## Financial support

No financial support has been provided for this work.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

## Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

## Литература / References

1. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines* (Basel). 2021 May 12;9(5):497. DOI: 10.3390/vaccines9050497
2. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021 Aug;52(6):575-581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010
3. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*. 2021 May 18;325(19):2015-2016. DOI: 10.1001/jama.2021.5612

4. Patient-Led Research Collaborative Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. Available at: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/>
5. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021 Apr 20;325(15):1525-1534. DOI: 10.1001/jama.2021.3331
6. Alpert O, Begun L, Garren P, Solhkhah R. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines – two case reports. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Dec;9:100173. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100173
7. Dipcinigaitis PV, Canning BJ. Is There (Will There Be) a Post-COVID-19 Chronic Cough? *Lung*. 2020 Dec;198(6):863-865. DOI: 10.1007/s00408-020-00406-6
8. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
9. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 31;69(30):993-998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1
10. WHO: A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf>
11. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):258-263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
12. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 21;7(12):ofaa509. DOI: 10.1093/ofid/ofaa509
13. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
14. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
15. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi GC, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142
16. Gov.uk. Covid-19-Long-Term-Health-Effects. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>
17. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
18. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021 Feb 8;16(2):e0246590. DOI: 10.1371/journal.pone.0246590
19. Orтели P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021 Jan 15;420:117271. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117271
20. Trougakos IP, Stamatelopoulou K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci*. 2021 Jan 12;28(1):9. DOI: 10.1186/s12929-020-00703-5
21. Бикбулатова ЛФ, Кутлубаев МА, Ахмадеева ЛР. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;1:37-42. / Bikbulatova LF, Kutlubayev MA, Ahmadeeva LR. Shkala ocenki ustalosti (perevod na russkij yazyk), adaptaciya i ocenka psihometricheskikh svojstv v stacionarah klinik nevrologii i terapii. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2012;1:37-42. (In Russian).
22. Garcia-Oscos F, Salgado H, Hall S, Thomas F, Farmer GE, Bermeo J, et al. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 1;71(7):574-82. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.11.018
23. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей. Под ред. Костинова МП. М.: Группа МДВ, 2020. / *Osnovy immunoreabilitatsii pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Posobie dlya vrachei*. Pod. red. Kostinova MP. M.: Gruppy MDV Publ, 2020. (In Russian).
24. Хромова ЕА, Ахматова ЭА, Сходова СА, Семочкин ИА, Хоменков ВГ, Ахматова НК, и др. Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;5:23-28. / *Chromova EA, Akhmatova EA, Skhodova SA, Semochkin IA, Khomenkov VG, Akhmatova NK, et al. Effect of influenza vaccines on subpopulations of blood dendritic cells. Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*. 2016;5:23-28. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-5-23-28 (In Russian).
25. Kostinov MP, Akhmatova NK, Khromova EA, Skhodova SA, Stolpnikova VN, Cherdantsev AP, et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. *Infectious diseases, v.1. Influenza. Therapeutics and challenges*. Ed. by Saxena ShK, 2018;5:83-109. DOI: 10.5772/intechopen.71939
26. Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA. Anosmia in COVID-19: Mechanisms and Significance. *Chem Senses*. 2020 Jun 17;bjaa040. DOI: 10.1093/chemse/bjaa040
27. Мавзютова ГА, Мухамадиева ЛР, Фазлыева РМ, Мирсаева ГХ, Тюрина ЕБ. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский Совет*. 2015;16:68-73. / *Mavzyutova GA, Mukhamadiyeva LR, Fazlyeva RM, Mirsaeva GK, Tyurina EB. Rational immunotherapy in the combination treatment of community-acquired pneumonia. Medical Council*. 2015;16:68-73. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-16-68-73 (In Russian).
28. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*. 2021 Dec; 27(6):582-603. DOI: 10.1177/1073858420956905
29. Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:579-586. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.06.032
30. Пинегин БВ, Дагиль ЮА, Воробьева НВ, Пашченков МВ. Влияние азоксимера бромиде на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *РМЖ*. 2019;27(1-2):42-46. / *Pinegin BV, Dagil YuA, Vorobieva NV, Pashchenkov MV. Azoximer bromide effect on the neutrophil extracellular traps formation. RMJ*. 2019;27(1-2):42-46. (In Russian).
31. Костинов МП. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология*. 2020;41(1):83-91. / *Kostinov MP. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. Immunologiya*. 2020;41(1):83-91. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91 (In Russian).

#### Информация о соавторах:

Мальцев Олег Вениаминович, кандидат медицинских наук, заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова  
E-mail: olegdzein@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-6286-9946

Козлов Константин Вадимович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова  
E-mail: kosttiak@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-4398-7525

Жданов Константин Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова  
E-mail: zhdanovkv@rambler.ru  
ORCID: 0000-0002-3697-1874

Серый Иван Фёдорович, курсант факультета подготовки врачей для сухопутных, ракетных и воздушно-десантных войск Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова  
E-mail: Ivan.serii@yandex.ru  
ORCID: 0000-0002-8858-1094

#### Information about co-authors:

Oleg V. Maltsev, PhD, MD, Deputy Head of the Department of Infectious Diseases (with a course of medical parasitology and tropical diseases), S.M.Kirov Military Medical Academy  
E-mail: olegdzein@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-6286-9946

Konstantin V. Kozlov, PhD, MD, DSc, associate Professor, Professor in the Department of Infectious Diseases (with a course of medical parasitology and tropical diseases), S.M.Kirov Military Medical Academy  
E-mail: kosttiak@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-4398-7525

Konstantin V. Zhdanov, PhD, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, head of the Department of Infectious Diseases (with a course of medical parasitology and tropical diseases), S.M.Kirov Military Medical Academy  
E-mail: zhdanovkv@rambler.ru  
ORCID: 0000-0002-3697-1874

Ivan F. Seriy, cadet of the Faculty of Medical Training for Ground, Missile, and Airborne troops, S.M.Kirov Military Medical Academy  
E-mail: Ivan.serii@yandex.ru  
ORCID: 0000-0002-8858-1094

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

# Электронная версия

## Особенности диагностики новой коронавирусной инфекции у детей, госпитализированных в многопрофильный стационар

Второе десятилетие XXI века ознаменовалось появлением нового коронавируса SARS-CoV-2, поражающего человека и вызывающего инфекцию COVID-19. У детей данная болезнь протекает нетяжело, а в 1/3 случаев – бессимптомно, что приводит к затруднению диагностики инфекции и, при наличии внереспираторных жалоб, госпитализации таких детей в отделение соматического или хирургического профиля.

Изучить частоту выявления и особенности течения COVID-19 у детей, поступивших по экстренным показаниям в многопрофильный стационар, не предназначенный для госпитализации больных с COVID-19 – было целью исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Вопросы практической педиатрии» за 2021 год.

Ретроспективно проанализированы истории болезни детей, направленных в период с 20.03.2020 по 20.07.2020 в различные отделения многопрофильной больницы г. Москвы (за этот период выписано 9779 детей).

Положительные анализы ПЦР при исследовании мазка из носо-ротоглотки при поступлении в приемное отделение обнаружены в 10 отделениях различного профиля у 64 детей возрастных групп от 1 мес. до 17 лет. У 15 (23,4%) детей было бессимптомное течение коронавирусной инфекции. По возрасту, преимущественно, это были школьники, реже – дошкольники, направленные в травматологическое, хирургические отделения с ушибами, переломами, обострением хронической нефрологической, абдоминальной патологии.

В клинических проявлениях у 24 (37,5%) детей катаральные симптомы верхних дыхательных путей были слабо выражены или не зарегистрированы, у 12 (18,8%) детей диагностирована пневмония. Наибольшее число больных с маркерами COVID-19, как и следовало ожидать, было среди поступивших в инфекционное отделение – 30 (46,9%) детей.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что в целом ситуация сегодняшнего дня отражает знания о COVID-19. Дети, перенося инфекцию COVID-19 в легкой форме или бессимптомно, составляют основную вероятность для продолжения пандемии. Полученные результаты имеют важное клинико-эпидемиологическое значение и требуют дальнейшего исследования среди детей разного возраста для накопления фактических данных.

*Николаева С.В., Феклисова Л.В., Понежева Ж.Б.,  
Беляева Т.Ю., Титова Т.В., Хадисова М.К., Горелов А.В.*  
*Особенности диагностики новой коронавирусной инфекции у детей,  
госпитализированных в многопрофильный стационар.  
Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(6): 18–23.*  
DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-18-23  
Источник: www.phdynasty.ru