

объемом поражения легочной ткани. Необходимо контроль ВГД у пациентов с COVID-19 для своевременного выявления и назначения местного гипотензивного лечения с целью коррекции офтальмогипертензии. При инфицировании человека новой коронавирусной инфекцией с ранее установленным диагнозом глаукомы показаны измерение

ВГД для выявления вероятных сдвигов и при необходимости проведение гипотензивной терапии. Выявленные субклинически выраженные симптомы тревоги и депрессии требуют дополнительного обследования пациентов и при наличии показаний проведения коррекции нарушения психоэмоционального состояния пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Курбанов Садырбек Абдувакасович – к.м.н., доцент Высшей школы регенеративной, глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: srbek@mail.ru. Тел.: 8(347)293-42-15.
Габдрахманова Аня Фавзиевна – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Мингазов Назир Насилович – главный врач ГБУЗ РБ ГКБ № 10 г. Уфы. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Кольцевая, 47.
Саубанов Радмир Амирович – заведующий отделением инфекционного госпиталя ГБУЗ РБ ГКБ № 10 г. Уфы. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Кольцевая, 47. Тел.: 8(347)242-38-30.
Тихомирова Инна Юрьевна – зав. приемным покоем Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: tikho_inna@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-5130-830X.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 [Электронный ресурс] / утверждены Минздравом России. – 2021. URL: https://static.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf (дата обращения 21.04.2021).
2. Нероев, В.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии / В.В. Нероев, Г.И. Кричевская, Н.В. Балацкая // Российский офтальмологический журнал. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 99-104.
3. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid protein in the ocular tissues of a patient previously infected with coronavirus disease 2019 / Y. Yan [et al.] // Jama Ophthalmol. – 2020. – Vol. 138, № 11. – P. 1201-1204.
4. Zigmond, A.S. The hospital and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.
5. Павлюченко, О.В. Влияние дыхательных упражнений на показатели гидро- и гемодинамики у фридайверов/ О.В. Павлюченко, Г.Ф. Малиновский // Офтальмология. Восточная Европа. – 2021. – Vol. 11, №4. – P. 464-477.
6. Юсеф, Ю. Влияние возраста на показатель индивидуальной нормы внутриглазного давления / Ю. Юсеф, Э.Э. Казарян, А.А. Рафаэлян, Д.М. Сафонова, Н.Ю. Школяренко, А.Г. Матющенко // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, №3. – С. 355-359. Doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-355-359>
7. Петров, С.Ю. Международные мультицентровые исследования по глаукоме / С.Ю. Петров, Дж. Н. Ловпаче, А.Ю. Брежнев // Российский офтальмологический журнал. – 2016. – Т.9, (2):96-101. Doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-96-101

REFERENCES

1. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 [Electronic resource] / approved by the Ministry of Health of Russia. 2021. URL: https://static.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf (accessed 21.04.2021) (in Russ.).
2. Neroev V.V., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. COVID-19 and problems of ophthalmology. Russian Ophthalmological Journal. 2020;13(4):99-104 (in Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104.
3. Yan Y. [et al.]. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid protein in the ocular tissues of a patient previously infected with coronavirus disease 2019. Jama Ophthalmol. 2020;138(11):1201-1204 (in Engl.). doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3962.
4. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital and depression scale. Acta Psychiatr. Scand. 1983;67(6):361-370 (in Engl.). doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
5. Pauliuchenka A, Malinovsky G. The influence of breathing exercises on the indices of hydroand hemodynamics in freedivers. Ophthalmology. Eastern Europe.2021;11(4):464-477. Doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-355-359>
6. Yousef N.Yu.[et al.] The effect of age on the indicator of individual norm of intraocular pressure. Ophthalmology in Russia. 2019; 16 (3) P. 355-359
7. Petrov S.Yu, Lovpache D.N., Brezhnev A.Yu. International multicenter glaucoma research. Russian Ophthalmological Journal. 2016; 2: 96-101. Doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-96-101

УДК 578.834:616.24-002.6
 Коллектив авторов, 2021

Д.Л. Мойсова¹, В.Н. Городин¹, Н.Э. Скобликов¹, С.В. Зотов^{1,2}, Ю.В. Тихоненко^{1,2} **ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19**

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Краснодар

²ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница»
 Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Цель исследования: определить роль полиморфизма ряда генов системы гемостаза в течении и исходах COVID-19.

Материал и методы. В исследование включены 102 человека с крайне тяжелым (группа 1, n=27), тяжелым (группа 2, n=53), легким и бессимптомным (группа 3, n=22) течениями COVID-19. Больных с летальным исходом – 17. Тромботические события отмечены у 12 человек. Определяли аллельные варианты генов, ассоциированных с дисфункцией гемостаза (FGB, FII, FV, FVII, F13A1, PAI-I, Gp1a и Gp3a) с помощью ПЦР образцов крови. Тромбофилией считали только мутации высокого тром-

богенного риска FV Лейден и протромбина (G20210A). В статистической обработке использовали Statistica version 12 (Stat Soft, USA). Из таблиц сопряженности рассчитывали χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и относительный риск RR [CI].

Результаты. Тромбофилия являлась предиктором летального исхода (RR=3,13 [1,33–7,32]), развития тромбоцитопении RR=13,5 [3,56–51,23] и коагулопатии RR=8,4 [2,2–21,3] у больных COVID-19. У всех больных COVID-19 с летальным исходом (100%) отмечались отсутствие протективного полиморфизма по FVII 10976 G → A и носительство аллеля риска T в гене интегрина альфа-2 (Gp1a). Новая инфекция COVID-19 являлась значимым пусковым фактором фенотипического проявления протромбогенного генотипа с высоким относительным риском тромботических осложнений (RR=22,5 [7,1–71,7], чувствительность – 75%, специфичность – 97%). Информацию о наличии тромбофилии необходимо использовать для назначения лечебных доз антикоагулянтов в период госпитализации и решения вопроса о длительной тромбопрофилактике в постковидном периоде.

Ключевые слова: COVID-19, полиморфизм, генетика, тромбофилия.

D.L. Moiseva, V.N. Gorodin, N.E. Skoblikov, S.V. Zotov, Y.V. Tikhonenko PECULIARITIES OF POLYMORPHISM OF CERTAIN GENES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH COVID-19

The purpose of the research: to determine the role of polymorphism of a number of genes of the hemostasis system in the course and outcomes of COVID-19.

Material and methods. The study included 102 people with extremely severe (Group 1, n = 27), severe (Group 2, n = 53), mild and asymptomatic (Group 3, n = 22) COVID-19. There were 17 patients with a fatal outcome, thrombotic events were noted in 12 people. Allelic variants of genes associated with hemostasis dysfunction (FGB, FII, FV, FVII, F13A1, PAI-I, Gp1a, and Gp3a) were determined using PCR blood samples. Only mutations of high thrombogenic risk FV Leiden and prothrombin (G20210A) were considered thrombophilia. For statistical analysis the Statistic ver. 12 software (Stat Soft, USA) was used. We performed comparative analysis of independent categorical (binary) variables using contingency tables and Pearson's χ^2 test with Yates' correction and Fisher's exact test. We calculated risk ratios RRs [CI].

Results. Thrombophilia was a predictor of death (RR=3,13 [1,33 – 7,32]), thrombocytopenia RR=13,5 [3,56 – 51,23], and coagulopathy RR=8,4 [2,2 – 21,3] in patients with COVID-19. All patients with fatal COVID-19 (100%) showed the absence of protective polymorphism for FVII 10976 G → A and the carriage of the T risk allele in the alpha-2 integrin gene (Gp1a). COVID-19 infection was a significant triggering factor for the phenotypic manifestation of the prothrombotic genotype with a high relative risk of thrombotic complications (RR = 22.5 [7.1 - 71.7], sensitivity - 75%, specificity - 97%). Information on the presence of thrombophilia should be used to prescribe therapeutic doses of anticoagulants during hospitalization and to resolve the issue of long-term thromboprophylaxis in the period after COVID-19.

Key words: COVID-19, polymorphism, genetics, thrombophilia.

В настоящее время продолжается активный поиск маркеров генетического детерминирования тяжести течения и исхода COVID-19. Основной массив исследований касается полиморфизмов генов ангиотензин-превращающих ферментов и мембранно-связанной сериновой протеазы (TMPRSS2) [1,2]. Имеются данные о влиянии на течение COVID-19 полиморфизмов генов молекул адгезии, компонентов системы интерферона, цитокинов и факторов транскрипции, окислительного стресса и метаболитических молекул [1,3]. Определение генетического риска тромботических событий приобрело большое научное и практическое значение, так как имунотромбоз/тромбовоспалительный синдром является ведущим звеном патогенеза тяжелого течения COVID-19. Однако роль носительства протромбогенных мутаций и полиморфизмов при COVID-19 остается неясной. Публикаций, посвященных этой теме, явно недостаточно. Доказано лишь защитное влияние полиморфизма гена эпоксиредуктазного комплекса витамина K (VKORC1), ассоциированное с меньшей выраженностью тромбовоспалительного синдрома при COVID-19 [1,4]. Ряд исследователей рассматривают полиморфизм C677T гена редуктазы метилентетрагидрофолиевой кислоты (MTHFR) как причину гипергомоцистеинемии, приводящую к тяжелому острому респираторному дистресс- синдрому (ОРДС) при COVID-19

[5,6]. Вместе с тем крупные метаанализы (не касающиеся COVID-19) не подтверждают значимой ассоциации между полиморфизмом генов фолатного цикла и риском тромбозов [7]. Кроме того, аллели риска в генах фолатного цикла регистрируются в популяции с высокой частотой. Например, в г. Краснодаре у женщин 62-80 лет с хронической кардиальной патологией полиморфизм гена MTHFR отмечен в 40% случаев, а MTRR – в 77% [8]. Результаты проведенных к настоящему времени исследований не позволяют сделать вывод о целесообразности использования какого-либо отдельного генетического маркера в качестве прогностического критерия неблагоприятного течения COVID-19 и/или развития тромбоза. Указанные аспекты нуждаются в более детальном изучении для обоснования мероприятий динамического наблюдения и лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Цель исследования – определить роль полиморфизма ряда генов системы гемостаза в течении и исходах COVID-19.

Материал и методы

Одноцентровое смешанное (проспективно-ретроспективное) наблюдательное когортное нерандомизированное исследование проводилось на базе Специализированной клинической инфекционной больницы Министерства здравоохранения Краснодарского края. В исследование включены 102 человека

с крайне тяжелым (группа 1, n=27), тяжелым (группа 2, n=53), легким и бессимптомным (группа 3, n=22) течением COVID-19, отвечавшие следующим критериям: возраст от 18 лет и старше, добровольное информированное согласие на участие в исследовании, подтвержденный диагноз COVID-19. Больные с тяжелой и крайне тяжелой формами заболевания прошли стационарный этап лечения, а с перенесенным COVID-19 легкого и бессимптомного течений приглашались на амбулаторное обследование (характеристика больных исследуемых групп представлена в табл. 1). Носительство тромбогенных мутаций и полиморфизмов определяли в крови у 102 человек методом полимеразной цепной реакции в ООО КДЛ ДОМОДЕДОВО-ТЕСТ (г. Москва). В спектр диагностики входили аллельные варианты генов, ассоциированных с дисфункцией тромбоцитарного (Gp1a и Gp3a) и плазменного (FGB, FII, FV, FVII, F13A1, PAI-I) звеньев гемостаза. Полученные данные сравнивали с результатами популяционного исследования Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН на территории России в 2012 г. [9].

Таблица 1
Характеристика больных, участвующих в исследовании

Признак/ характеристика	Группа		
	1-я – крайне тяжелое течение, n=27	2-я – тяжелое течение, n=53	3-я – легкое и бессимп- томное, n=22
Средний возраст, Ме, лет	59 [55-63]	54 [43-60]	50 [40-52]
Женщины, %	56	60	59
Исход: благоприятный, летальный, абс. число	10 17	53 0	22 0
Коморбидные состояния, %:			
сердечно-сосудистые заболевания	85	75	18
ожирение	56	40	14
сахарный диабет	40	25	0
Осложнения, %:			
тромботическое событие	37	3,8	0
острое почечное повреждение	48	7,5	0
церебральная недостаточность	14,8	0,9	0
острая печеночная дисфункция	52	15,1	0
острая дыхательная недостаточность	100	100	0
острая аритмия	14,8	9,4	0
полиорганная недостаточность	74,1	13,2	0

Дифференциальный диагноз коагулопатий и выявление ковид-ассоциированной коагулопатии (САС) основывали на критериях Международного общества по тромбозам и гемостазу ISTH [10]. Тромбофилией в нашем исследовании считали только полиморфизм по редкому аллелю в гене FII и FV [11].

В статистической обработке использовалось программное обеспечение Statistica version 12 (Stat Soft, USA). Характер распределения в совокупности по выборочным данным оценивали по Лиллиефорсу. При распределениях, не являющихся нормальными, использовали медиану и интерквартильный размах (в виде 25% и 75% процентилей) (Me [CI]). Для сравнения выборок с категориальными переменными использовали анализ таблиц сопряженности, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, рассчитывали относительный риск с 95% доверительным интервалом RR[CI]. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Статистически значимую разницу удалось установить в носительстве аллеля риска Т гена тромбоцитарного гликопротеина I-альфа Gp1a (rs1126643) у больных с крайне тяжелым и легким течением COVID-19. Частота полиморфизма по редкому аллелю у пациентов с крайней степенью тяжести болезни значительно отличалась и от контроля (табл. 2). У погибших больных генотипы TT/CT, при которых увеличивается скорость фиксации тромбоцитов к сосудистой стенке, встречались в 100% случаев. А вот частота протромботического полиморфизма в гене тромбоцитарного гликопротеина IIIa Gp3a и гене фибриногена FGB у больных изучаемых групп значимо не отличалась от контрольных значений и между группами. При COVID-19 наиболее интересным оказался полиморфизм по редкому аллелю А в гене проконвертина FVII, который способен резко снижать риск тромбообразования при повреждении эндотелия [9]. Варианты «защитного» генотипа G/A и A/A у больных с крайне тяжелым течением COVID-19 встречались в 10 раз реже, чем у пациентов с легким и бессимптомным течением. У всех (100%) умерших пациентов не было протективного полиморфизма в гене FVII. Полиморфизм по редкому аллелю Т в гене фибринстабилизирующего фактора F13A1 (rs5985), являющийся фактором риска ускоренного фибринолиза, статистически значимо чаще встречался при крайне тяжелом течении COVID-19. А носительство аллеля 4G в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), способствующее редкому угнетению фибринолиза, реже регистрировалось у крайне тяжелых больных (табл. 2). Таким образом, гипотеза о развитии при крайней степени тяжести транзиторного гиперфибринолиза, переводящего локализованный легочный COVID-19 в септический с резким увеличением D-димера уже в первые дни заболевания имеет право на свое существование [12].

Распределение аллелей изученных генов у больных COVID-19

Гены	Аллели	Группа			
		1-ая, %	2-ая, %	3-я, %	Контроль, %
Gp1a (ITGA2) C807TТромбоцитарный гликопротеин Ia (интегрин альфа-2)	TT/CT	92,6●	73,6	62▲	61,58
	CC	7,4	26,4	38	38,42
Gp3a (ITGB3) T1565CTромбоцитарный гликопротеин IIIa (интегрин бета-3)	CC/TC	18,5	22,6	28,6	30,5
	TT	81,5	77,4	71,4	69,5
FGB (фибриноген) G455A	AA/GA	37	45,3	33,3	50,5
	GG	63	54,7	66,7	49,5
F13A1(субъединица A1 фибринстабилизирующего фактора) G103T	AA/GA	55,6	37,7	27,3▲	-
	GG	44,4	62,3	72,7	-
F II (протромбин)G20210A	AA/GA	7,4	1,8	0▲	4,7
	GG	92,6	98,2	100	95,3
F V (фактор Лейдена)G1691A	AA/GA	7,4	13,2●	9,1	2,6
	GG	92,6	86,8	90,9	97,4
F VII (проконвертин)G10976A	AA/GA	3,7●	22,6*	30▲	21,6
	GG	93,3	77,4	70	78,4
PAI-I (ингибитор активатора плазминогена)675 5G/4G	4G/4G//5G/4G	70,4	75,5	91	76,3
	5G/5G	29,6	24,5	9	23,7

$p < 0,05$ при использовании критерия χ^2 – хи-квадрат с поправкой Йейтса

* между группами 1 и 2; ▲ между группами 1 и 3; ● между группой и контролем

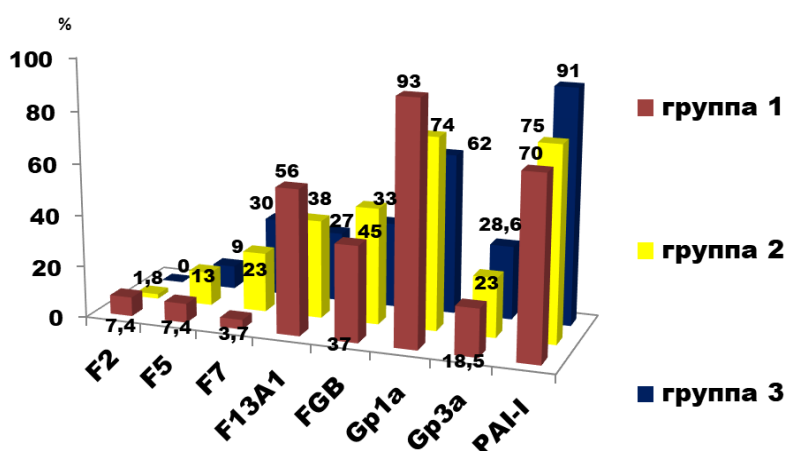


Рис. Частота встречаемости полиморфизмов генов гемостаза в изучаемых группах

Мутация высокого тромбогенного риска в гене протромбина (FII), являясь значимым фактором риска тяжести болезни $RR=1,78$, зарегистрирована в нашем исследовании только у пациентов тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 [1,40-2,28] (см. рисунок).

Мутация Лейдена (генотипы G/A и A/A) в гене проакцелерина FV (rs 6025). как мутация высокого тромбогенного риска, при тяжелом течении COVID-19 отмечалась статистически значимо чаще, чем в контроле (табл. 2). Мутация Лейдена зарегистрирована у двух погибших больных молодого возраста. Однако следует отметить, что гетерозиготное носительство аллеля риска G/A встречалось и у пациентов с легкой формой COVID-19 (9,1%).

Сколько же пациентов было с тромбофилией и являлась ли она фактором риска неблагоприятного прогноза при COVID-19? Прежде всего дефиниция «тромбофилия» нуждается в уточнении, потому что в России зачастую тромбофилией называют носительство любого известного протромбогенного полиморфизма генов. Рутинное использование это-

го термина крайне вредна [13]. В большинстве зарубежных источников выделяют только пять «классических» вариантов тромбофилии: глубокий дефицит антитромбина III, мутация фактора V Лейден, мутация протромбина (G20210A), снижение уровней протеинов C и S [7,13]. В российских рекомендациях по ВТЭО [11] к значимым наследственным тромбофилиям еще относят повышенный уровень фактора свертывания VIII и гипергомоцистеинемию. В своей ранней работе мы показали, что для ковид-ассоциированной коагулопатии (САС) при COVID-19 нехарактерен дефицит антитромбина III [14], а мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (сопряженные с гипергомоцистеинемией) являются самыми распространенными в популяции [8], поэтому они не представляли для нас интерес. В нашем исследовании больных с мутацией фактора V Лейден и протромбина (G20210A) было 12 человек, именно у них мы констатировали тромбофилию. В 5-и случаях из 12 заболевание закончилось летальным исходом, $RR=3,13$ [1,33-7,32], чувствительность составила 29%, специфич-

ность – 92%. В 9-и случаях из 12 клинически и/или патологоанатомически выявлены тромботические осложнения и риск тромбозов при COVID-19 у пациентов с мутациями высокого тромбогенного риска $RR=22,5$ [7,1-71,7], чувствительность составила 75%, специфичность – 97%. Кроме того, тромбофилия явилась значимым фактором риска тромбоцитопении при COVID-19, $RR=13,5$ [3,56-51,23] и развития коагулопатии (САС -12, сепсис-индуцированная -5), $RR=8,4$ [2,2-21,3].

Заключение

1. Носительство мутаций высоко-го тромбогенного риска фактора V Лейден и протромбина (G20210A) является предиктором летального исхода, развития тромбоцитопении и коагулопатии у больных COVID-19.

2. У всех больных COVID-19 с летальным исходом отмечались отсутствие

протективного полиморфизма по FVII 10976 G → A и носительство аллеля риска T в гене интегрин альфа-2 (Gp1a).

3. Инфекция COVID-19 является значимым пусковым фактором фенотипического проявления в виде тромботических осложнений протромбогенного генотипа.

4. Информацию о наличии тромбофилии необходимо использовать для назначения лечебных доз антикоагулянтов в период госпитализации и решения вопроса о длительной тромбопрофилактике в постковидном периоде.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного Фонда и ООО «СЛ МедикалГруп» в рамках научного проекта № МФИ-П-20.1/10

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Мойсова Диана Леонидовна – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. Тел.: 8(861)255-44-23. E-mail: moi-sova.di@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3920-5997.

Городин Владимир Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. Тел.: 8(861)255-44-23. E-mail: vgorodin@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3062-7595.

Скобляков Николай Эдуардович – к.м.н., медицинский директор лаборатории "CL", г. Краснодар, лаборант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. Тел.: 8(861)255-44-23. E-mail: skoblikow@yandex.ru.

Зотов Сергей Викторович – к.м.н., главный врач специализированной клинической инфекционной больницы Министерства здравоохранения Краснодарского края, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. Тел.: 8(861)255-44-23. E-mail: s.v.zotov@mail.ru.

Тихоленко Юрий Викторович – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. Тел.: 8(861)255-44-23. E-mail: ymoysov@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. / I. Kaidashev [et al.] // Heliyon. - 2021. Vol. 7, № 8. - P. e1-10.
- Relevance between COVID-19 and host genetics of immune response. / I. Taher [et al.] // Saudi J Biol Sci. - 2021. - Vol. 28, № 11. - P.6645-6652.
- Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. / S.M.A. Hashemi [et al.] // Archives of Virology. - 2021. - №166. - P.2089-2108.
- Janssen, R. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in COVID-19-related disease severity / R. Janssen, J. Walk // Medical Hypotheses. - 2020. -Vol. 144, №110218. - P. e1-3.
- Karst, M. Life-threatening course in coronavirus disease 2019 (COVID-19): is there a link to methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism and hyperhomocysteinemia? / M. Karst, J. Hollenhorst, J. Achenbach // Medical Hypotheses. - 2020. -Vol. 144, №110234. - P. e1-3.
- Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. / M. Abu-Farha [et al.] // Front Pharmacol. - 2020. - Vol. 11, №587451. - P. e1-10.
- Зотова, И.В. Наследственная тромбофилия и венозные тромбозы: правила тестирования в клинической практике / И.В. Зотова, Д.А. Затеищikov // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25(53). - С. 55-61.
- Панченко, Д.И. Прогнозирование риска развития фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца при мутации генов системы гемостаза / Д.И. Панченко А.С. Адамчик // Кубанский научный медицинский вестник. - 2018. - Т.25, №5. - С.147-151.
- Клиническая флебология / под ред. Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко. - М.: ДПК Пресс, 2016. - 256 с.
- Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. / T. Iba [et al.] // Journal of Clinical Medicine. - 2021. - Vol. 10, № 2. - P.191
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО) / Л.А. Бокерия [и др.] // Флебология. - 2015. - Т.4, № 2. - С. 1-52.
- Medcalf, R.L. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. / R.L. Medcalf, C.B. Keragala, P.S. Myles // J Thromb Haemost. - 2020. - Vol. 18, № 9. - P. 2118-2122.
- Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО). - 2015. - Т.2, №1. - С.36-48.
- Роль полиморфизмов генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19 / В.Н. Городин [и др.] // Инфекционные болезни. - 2021. - Т.19, №2. - С.16-26.

REFERENCES

- Kaidashev I, Shlykova O, Izmailova O [et al.]. Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. Heliyon. 2021 Aug;7(8):e07863. (In Engl.) doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07863.
- Taher I, Almaeen A, Ghazy A [et al.]. Relevance between COVID-19 and host genetics of immune response. Saudi J Biol Sci. 2021 Nov;28(11):6645-6652. (In Engl.) doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.037.

3. Hashemi SMA, Thijssen M, Hosseini SY [et al]. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. Arch Virol 166, 2089–2108 (2021). (In Engl.) <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05070-6>.
4. Janssen R, Walk J. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in COVID-19-related disease severity. Med. Hypotheses 144 (2020 Nov) 110218. Epub 2020 Aug 25. (In Engl.)
5. Karst M, Hollenhorst J, Achenbach J. Life-threatening course in coronavirus disease 2019 (COVID-19): is there a link to methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism and hyperhomocysteinemia? Med. Hypotheses 144 (2020 Nov) 110234. (In Engl.)
6. Abu-Farha M, Al-Sabah S, Hammad MM, [et al.] Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. Front Pharmacol. 2020 Dec 9;11:587451. (In Engl.) doi: 10.3389/fphar.2020.587451.
7. Zotova IV, Zateyshchikov DA. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3S):4024. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4024>
8. Panchenko DI, Adamchik AS. Predicting the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease development with mutation of hemostasis system genes. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(5):147-151. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-5-147-151>
9. Klinicheskaya flebologiya / Pod redakciej YU.L. Shevchenko, YU.M. Stojko — M.: DPK Press, 2016 — 256 s (in Russ.).
10. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(2):191. (In Engl.) <https://doi.org/10.3390/jcm10020191>
11. Bockiria LA, Zatevakhin II, Kirienko AI [et al.]. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Phlebology. 2015;4(2):1-52 (in Russ.).
12. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. J Thromb Haemost. 2020;18:2118–2122. <https://doi.org/10.1111/jth.14960> (In Engl.)
13. Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;2(1):36-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>
14. Gorodin VN [et al.]. Role of polymorphisms of genes involved in hemostasis in COVID-19 pathogenesis. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2021; 19(2): 16–26. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-16-26

УДК 616.91:616.3-008.1
© А.К. Ратникова, 2021

А.К. Ратникова

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР ПАЦИЕНТОВ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

*ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург
«Первая Линия», HealthCareResort, г. Санкт-Петербург*

Цель: изучить особенности клинических проявлений лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных легкой и средней степени тяжести на этапе госпитализации, уделив особое внимание изменениям со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материал и методы. Предварительно ретроспективно изучены гастроэнтерологические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у 1180 пациентов, составлены опросник и дизайн исследования, в которое были включены 80 пациентов, средний возраст которых составил 45 лет, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19, 19 из них имели легкую и 61 – среднюю степень тяжести заболевания. Объем обследования включал анкетирование, традиционные клинические, клинико-лабораторные, биохимические, инструментальные и лучевые исследования, а также уникальные методики изучения микробиоты и кишечной проницаемости.

Результаты. Изучены особенности течения COVID-19 на этапе поступления больных в стационар, выявлены наиболее значимые клинические проявления заболевания, в том числе со стороны ЖКТ. Так, наличие диспептического синдрома выявлено у 83,8% пациентов, диарея – у 37,5%, изжога – у 27,5%, абдоминальный болевой синдром – у 45% пациентов. Развитие гастроэнтерологических проявлений COVID-19 сочеталось с более тяжелым течением заболевания и требовало разработки индивидуальных подходов к их коррекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечный тракт, гастроэнтерологические проявления.

А.К. Ratnikova

GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) UPON ADMISSION TO THE HOSPITAL OF PATIENTS OF MILD AND MODERATE SEVERITY

Purpose. To study the features of clinical manifestations of the treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) in patients of mild and moderate severity at the stage of hospitalization, paying special attention to changes in the gastrointestinal tract (gastrointestinal tract).

Material and methods. The gastroenterological manifestations of the new coronavirus infection (COVID-19) were previously retrospectively studied in 1180 patients, a questionnaire and a study design were compiled, which included 80 patients, whose average age was 45 years, hospitalized with a confirmed diagnosis of COVID-19, 19 of them had mild and 61 – moderate severity of the disease. The scope of the examination included questionnaires, traditional clinical, clinical and laboratory, biochemical, instrumental and radiation studies, as well as unique methods for studying microbiota and intestinal permeability.

Results. The features of the course of COVID-19 at the stage of admission to the hospital were studied, the most significant clinical manifestations of the disease, including from the gastrointestinal tract, were identified. Thus, the presence of dyspeptic syndrome was detected in 83.8% of patients, diarrhea - in 37.5%, heartburn - in 27.5%, abdominal pain syndrome - 45% of patients. The development of gastroenterological manifestations of COVID-19 was combined with a more severe course of the disease and required the development of individual approaches to their correction.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal tract, gastroenterological manifestations.