

УДК [616-08(577.164.17+546.268.1+577.164.13)]616.24-002:578.834.1«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-40-57

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ, ЦИАНОКОБАЛАМИНА И ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

И.Я.Цеймах¹, Д.Е.Богачев¹, А.Ю.Жбанов², А.Н.Каркавина³, Т.А.Корнилова⁴

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Роцинская межрайонная больница», 188855, Ленинградская область, Выборгский район, пос. Первомайское, ул. Ленина, 54а

³Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 4 имени Н.П. Гулла, г. Барнаул», 656050, г. Барнаул, ул. Юрина, 166а

⁴Краевое государственное учреждение здравоохранения «Городская больница № 5, г. Барнаул», 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить клиническую эффективность и влияние на уровень сывороточного гомоцистеина применения комбинации фолиевой кислоты с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом в комплексном лечении пневмонии у госпитализированных пациентов с COVID-19. **Материалы и методы.** В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 75 госпитализированных больных пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, подтвержденный определением РНК SARS-CoV-2 в дыхательных путях. В основную группу вошли 28 пациентов, получавших микронутриентную терапию с применением фолиевой кислоты 30 мг в сутки, цианокобаламина и пиридоксина в комплексном лечении. В группу сравнения – 47 пациентов без дополнительной терапии. Индекс коморбидности Charlson в основной группе был $1,14 \pm 0,93$ баллов, в группе сравнения $0,47 \pm 0,69$ баллов ($p \leq 0,001$). Определялась тяжесть состояния больных до и после лечения по шкалам NEWS, qSOFA, 4C Mortality, порядковой шкале ВОЗ. Выполнялась компьютерная томография (КТ) легких. Оценивались клинический анализ крови, показатели системного воспаления (сывороточное содержание С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), гомоцистеина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности. **Результаты.** В основной группе больных было достигнуто сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 до $7,2 \pm 3,4$ дней против $15,6 \pm 6,3$ дней в группе сравнения ($p < 0,001$). После применения микронутриентной терапии наблюдалось уменьшение тяжести заболевания при оценке по шкалам qSOFA и 4C Mortality. В основной группе было отмечено уменьшение общего объема пневмонии с $32,0 (19,8-73,0)\%$ до $26,5 (11,8-50,8)\%$ ($p = 0,035$) и объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации с $9,0 (0,0-37,3)\%$ до $2,0 (0,0-17,0)\%$ ($p = 0,027$), в группе сравнения не отмечалось уменьшения общего объема вовлечения паренхимы легких, объем изменений паренхимы легких с паттерном по типу консолидации увеличивался. Указанные клинические и КТ исходы заболевания сопровождалось снижением концентрации СРБ, сывороточного гомоцистеина, ЛПНП. Модели множественного линейного регрессионного анализа продемонстрировали влияние приема комбинации фолиевой кислоты с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей (коэф-

Контактная информация

Ирина Яковлевна Цеймах, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Россия, г. Барнаул, просп. Ленина, 40. E-mail: irintsei@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Irina Ya. Tseymakh, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology and Phthisiology with a Course of Postgraduate Education, Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation. E-mail: irintsei@mail.ru

Для цитирования:

Цеймах И.Я., Богачев Д.Е., Жбанов А.Ю., Каркавина А.Н., Корнилова Т.А. Эффективность применения комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в комплексном лечении пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.40–57. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-40-57

For citation:

Tseymakh I.Ya., Bogachev D.E., Zhdanov A.Yu., Karkavina A.N., Kornilova T.A. Efficacy of combined folic acid, cyanocobalamin, and pyridoxine hydrochloride therapy in the comprehensive management of pneumonia associated with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):40–57 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-40-57

фициент регрессии $\beta = -8,648 \pm 1,781$; $p < 0,001$), на степень уменьшения объема вовлечения паренхимы легких с паттерном консолидации после лечения (коэффициент регрессии $\beta = -13,492 \pm 4,834$; $p = 0,011$). Выявлена связь с уровнем ЛДГ до лечения (коэффициент регрессии $\beta = 0,0235 \pm 0,00857$; $p = 0,008$), возрастом пациента (коэффициент регрессии $\beta = 0,167 \pm 0,0608$; $p = 0,008$). **Заключение.** Применение комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в комплексном лечении больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, связано с сокращением периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей, более выраженным уменьшением тяжести заболевания и объема вовлечения паренхимы легких с симптомами консолидации паренхимы легких, что сопровождается снижением уровня сывороточного гомоцистеина.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония, гомоцистеин, фолиевая кислота, цианокобаламин.

EFFICACY OF COMBINED FOLIC ACID, CYANOCOBALAMIN, AND PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE THERAPY IN THE COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF PNEUMONIA ASSOCIATED WITH COVID-19

I.Ya.Tseymakh¹, D.E.Bogachev¹, A.Yu.Zhbanov², A.N.Karkavina³, T.A.Kornilova⁴

¹Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation

²State Budgetary Healthcare Institution of the Leningrad Region «Roshchinskaya Interdistrict Hospital», 54a Lenina Str., Pervomayskoye Settlement, Vyborgsky District, Leningrad Region, 188855, Russian Federation

³«City Hospital No. 4 named after N.P. Gulla, Barnaul», 166a Yurina Str., Barnaul, 656050, Russian Federation

⁴Barnaul City Hospital No.5, 75 Zmeinogorsky tract, Barnaul, 656045, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To evaluate the clinical efficacy and the effect on serum homocysteine levels of combined folic acid, cyanocobalamin, and pyridoxine hydrochloride therapy in the comprehensive treatment of pneumonia in hospitalized patients with COVID-19. **Materials and methods.** An open-label, prospective, comparative study included 75 hospitalized patients with moderate to severe pneumonia associated with COVID-19 confirmed by detection of SARS-CoV-2 RNA in the respiratory tract. The main group consisted of 28 patients who received micronutrient therapy with 30 mg/day of folic acid plus cyanocobalamin and pyridoxine in addition to standard treatment. The comparison group comprised 47 patients who did not receive additional micronutrient therapy. The Charlson Comorbidity Index was 1.14 ± 0.93 in the main group and 0.47 ± 0.69 in the comparison group ($p \leq 0.001$). Disease severity before and after treatment was assessed using the NEWS, qSOFA, 4C Mortality, and WHO Ordinal scales. Chest computed tomography (CT) was performed. Laboratory parameters included complete blood count, serum levels of C-reactive protein (CRP), ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), homocysteine, triglycerides, and low- and high-density lipoprotein cholesterol (LDL, HDL). **Results.** In the main group, elimination period of SARS-CoV-2 RNA was achieved in 7.2 ± 3.4 days versus 15.6 ± 6.3 days in the comparison group ($p < 0.001$). After micronutrient therapy, disease severity decreased according to qSOFA and 4C Mortality scales. The main group showed a reduction in the total pneumonia volume from 32.0 (19.8–73.0)% to 26.5 (11.8–50.8)% ($p = 0.035$) and a reduction in the volume of parenchymal consolidation from 9.0 (0.0–37.3)% to 2.0 (0.0–17.0)% ($p = 0.027$). In the comparison group, there was no decrease in the total volume of lung involvement, and the area of parenchymal consolidation increased. These clinical and CT findings were associated with reductions in CRP, serum homocysteine, and LDL levels. Multiple linear regression models demonstrated that administration of the folic acid, cyanocobalamin, and pyridoxine hydrochloride combination shortened the elimination period of SARS-CoV-2 RNA from the respiratory tract (regression coefficient $\beta = -8.648 \pm 1.781$; $p < 0.001$) and contributed to a decrease in parenchymal consolidation volume after treatment ($\beta = -13.492 \pm 4.834$; $p = 0.011$), with the effect also linked to baseline LDH levels ($\beta = 0.0235 \pm 0.00857$; $p = 0.008$) and patient age ($\beta = 0.167 \pm 0.0608$; $p = 0.008$). **Conclusion.** The use of folic acid, cyanocobalamin, and pyridoxine hydrochloride in the comprehensive management of patients with COVID-19-associated pneumonia is associated with a shorter SARS-CoV-2 RNA elimination period from the upper respiratory tract, a more pronounced reduction in disease severity, and a decreased extent of lung parenchymal consolidation. These effects coincide with lower serum homocysteine levels.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, homocysteine, folic acid, cyanocobalamin.

Новый коронавирус, идентифицированный как причина тяжелого респираторного заболевания, был выявлен впервые в конце 2019 года в городе Ухань (Китай) и стал причиной объявленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) этому возбудителю было присвоено наименование коронавируса второго типа, вызываю-

щего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) [1]. Уровень летальности от COVID-19 составил в среднем 5,9% во всем мире в период 2020–2021 гг. Несмотря на снижение кумулятивного показателя летальности на последующих этапах пандемии COVID-19, период 2022–2023 годов характеризовался ростом вовлечения в эпидемический процесс пожилых людей, пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Возраст

более 65 лет, мужской пол, сахарный диабет, связанные с атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания были определены в ряде исследований как факторы риска летального исхода у больных COVID-19 [1, 2].

В Российской Федерации одновременно с развитием пандемии COVID-19 на период июля 2020 года было отмечено статистически значимое расхождение фактической заболеваемости внебольничной пневмонией от прогнозируемой более чем на 500 %. Пневмония диагностировалась не менее чем в 50% случаев летальных исходов, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2 [3, 4].

В настоящее время сформировалось понимание пневмонии, ассоциированной с COVID-19, как заболевания, в котором ключевую роль играют микроангиопатии, обусловленные как нарушением функционирования гликокаликса, так и прямым повреждением SARS-CoV-2 эндотелия сосудов с развитием характерных для вирусного поражения легких процессов ингибирования внутрисосудистого и экстравазального фибринолиза, тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла, нарушения репарации бронхиолоальвеолярного эпителия, а также венозных тромбоэмболических осложнений и артериальных тромбозов у части больных [5, 6]. Указанные механизмы повреждения паренхимы легких ведут к замедлению восстановления морфологических структур нижних дыхательных путей, к необратимым изменениям в виде фиброзирующих процессов в части случаев неблагоприятных исходов пневмонии у больных COVID-19. Среди биологических маркеров коагулопатий, выявляемых у госпитализированных больных с пневмонией, обусловленной COVID-19, установлена роль дефицита фолата, сывороточного гомоцистеина и витамина B12 как предикторов тяжелого течения, рисков госпитализации в отделение интенсивной терапии и летального исхода заболевания [7, 8].

Основная роль фолата связана с его участием как кофактора в одноуглеродном пути метаболизма [9, 10]. Одна из природных форм фолата, цикл промышленного синтеза которой был разработан в 1945 году, получила название фолиевой кислоты. При попадании в организм человека фолиевая кислота восстанавливается при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF). Обмен фолатов является источником метильных групп ($-CH_3$), которые переносятся в цикле одноуглеродного метаболизма от молекул-доноров, участвуя в процессах метилирования нуклеотидов, белков, пуринов и других соединений. Нарушения этих фундаментальных внутриклеточных механизмов приводят к посттрансляционным и эпигенетическим изменениям, дисбалансу между образованием непротеиногенной аминокислоты гомоцистеина и продуктов ее метаболизма в цикле транссульфурации – антиоксиданта глутатиона и газотрансмиттера сероводорода [10, 11]. Увеличение концентрации гомо-

цистеина в сыворотке крови тесно коррелирует с показателями нарушения фолатного обмена, одной из причин которого является недостаточное поступление фолата и кофакторов его метаболизма в клетки. Гомоцистеин обладает прямым токсическим влиянием на эндотелий сосудов и систему гемостаза, играя важную роль в развитии коагулопатии с угнетением фибринолитических и антикоагулянтных механизмов [12].

В последние годы получила обоснование гипотеза о вовлечении коронавируса SARS-CoV-2 в перенос метильных групп для экпирования вирусной РНК, которое он может осуществлять с помощью своего неструктурного протеина 14 (NSP14), представляющего собой гуанин-N7-метилтрансферазу и имеющего мотив связывания с S-аденозил-метионином (SAM) – основным переносчиком метильных групп в фолатном цикле [13, 14]. Эта гипотеза подтверждается данными метаболомного анализа инфицированных SARS-CoV-2 клеток на моделях *in vivo*, в частности, обнаруженным накоплением промежуточных продуктов синтеза пурина *de novo*, истощением пула глюкозы и фолата в инфицированных клетках, указывающим на их потребление.

Дефицит фолиевой кислоты оценивается как наиболее распространенный дефицит витаминов в мире, наблюдается в среднем у 10% населения, часто сочетается с дефицитом витамина B12 [10, 15]. Недостаточность этих витаминов и ассоциированные метаболические нарушения наиболее часто наблюдаются у пожилых людей, больных сахарным диабетом и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у женщин репродуктивного возраста, достигая 40% и более в ряде стран.

В доступной нам литературе выявлено крайне ограниченное количество публикаций, посвященных эффективности методов коррекции нарушений фолатного метаболизма путем дополнительной микронутриентной терапии у больных пневмонией, обусловленной COVID-19.

Цель – оценить клиническую эффективность и влияние на уровень сывороточного гомоцистеина применения комбинации фолиевой кислоты с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом в комплексном лечении пневмонии у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы исследования

В открытое проспективное сравнительное исследование, проведенное в период с июля 2021 года по апрель 2023 года, было включено 75 больных пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19. Критериями включения в исследование явились: возраст пациентов 18 лет и старше; диагноз пневмонии, обусловленной COVID-19, установленный на основании определения РНК коронавируса SARS-CoV-2 молекулярно-генетическим методом в верхних дыхательных путях и симптомов вовлечения в инфек-

ционное заболевание паренхимы легких по данным компьютерной томографии (КТ); госпитализация в инфекционное отделение; предоставление информированного согласия пациента на участие в исследовании. Основными критериями исключения из исследования были: наличие на момент госпитализации критического состояния пациента, включая потребность в механической вентиляции легких или высокопоточной назальной кислородотерапии, полиорганную недостаточность; имеющиеся у больного противопоказания к применению фолиевой кислоты, цианокобаламина или пиридоксина гидрохлорида в соответствии с утвержденными инструкциями по применению этих лекарственных средств; применение других витаминов группы В или витаминов А, Е, С; участие пациента в другом клиническом исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 03.07.2020). В основную группу были включены 28 больных, предоставивших согласие на дополнительную терапию. В группу сравнения вошли 47 пациентов, не предоставивших согласие на дополнительную терапию фолиевой кислотой в комбинации с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом. С целью определения референсных значений лабораторных показателей в специальных лабораторных исследованиях была создана контрольная группа из 10 здоровых людей: мужчин – 4 человека (40,0%), женщин – 6 человек (60,0%); возраст добровольцев составил $31,2 \pm 6,4$ лет.

Синдром дыхательной недостаточности (ДН) устанавливался на основании снижения сатурации артериальной крови $SpO_2 < 94\%$ по данным пульсоксиметрии; при $SpO_2 < 90\%$ проводился анализ газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови [16]. Сердечная недостаточность (СН) диагностировалась на основании рекомендации Европейского общества кардиологов 2021 года [17]. Критерии метаболического синдрома определялись на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2019 года [18]. КТ легких была проведена всем пациентам, включенным в исследование, в период, непосредственно предшествующий госпитализации или в первые сутки стационарного лечения, оценка ее производилась сразу после выполнения исследования с применением метода стадирования тяжести вирусной пневмонии при COVID-19 по «эмпирической» визуальной шкале КТ 0–4 [19].

Для оценки тяжести состояния пациентов при постфактум анализе было проведено определение степени тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 в соответствии с критериями временных методических рекомендаций, версии 18 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекционной болезни

(COVID-19)». Для определения тяжести состояния больных до и после лечения использовались интегральные показатели оценок валидированных в Российской Федерации версий шкал NEWS, qSOFA, 4C Mortality, порядковой шкалы ВОЗ, продемонстрировавших высокую прогностическую точность у больных COVID-19 и рекомендуемых для оценки клинических исходов [20–22].

Группы больных были сопоставимы по полу и частоте встречаемости дыхательной недостаточности (табл.1). В основной группе преобладали больные в возрасте старше 65 лет, в группе сравнения доля пациентов этой возрастной категории была ниже. В основной группе наблюдался более высокий удельный вес пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), диагностированной до госпитализации по поводу коронавирусной инфекции хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС). Отсутствовали различия между группами больных по частоте встречаемости ожирения, метаболического синдрома, хронических неинфекционных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, бронхолегочные заболевания и сахарный диабет. Изучаемые группы больных были сопоставимы по объему вовлечения паренхимы легких, определенному полуколичественным методом по данным КТ.

Обе группы пациентов получали стандартную терапию препаратами, зарегистрированными в Российской Федерации, в соответствии с актуальными версиями временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19)», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, версиями с 11-ой от 07.05.2021 по 17-ую от 14.12.2022. При сравнении этиотропной терапии в изучаемых группах было установлено, что больных, получавших препараты с противовирусной активностью, в основной группе было 26 человек (92,9%); в группе сравнения их удельный вес был ниже – 30 человек (63,8%; $p=0,012$). Моноклональные антитела, специфичные для рецептор-связывающего домена белка S коронавируса SARS-CoV-2, у включенных в исследование больных не применялись. В основной группе и группе сравнения удельный вес пациентов, которым была проведена вакцинация против COVID-19 до развития этого заболевания, были одинаково низкими, соответственно 5 человек (17,9%) и 7 человек (14,9%; $p=0,754$). Антибактериальную терапию получали 20 человек (71,4%) в основной группе и 30 человек (63,8%; $p=0,673$) в группе сравнения.

Системные глюкокортикостероиды (СГКС) применялись у 10 человек (35,7%) в основной группе и 40 человек (85,1%; $p < 0,001$) в группе сравнения, в том числе у пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19, получавших длительную кислородотерапию – у 7 из 11 человек (63,6%) в основной группе и у 22 из 24 человек (91,7%) в группе сравнения ($p=$

0,063). Препараты с антагонистической активностью по отношению к интерлейкину 6 получали 3 человека (10,7%) в основной группе и 19 человек (40,4%; $p = 0,013$) в группе сравнения, в том числе эти лекарственные средства применялись у пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 – 2 из 11 (18,2%) в основной группе и 6 из 24 (25,0%; $p = 1,0$) в группе сравнения, у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 –

1 из 17 (5,9%) в основной группе и 13 из 23 (56,5%; $p = 0,003$) в группе сравнения. Ингибиторы янус-киназ – у 1 человека (3,4%) в основной группе и 2 человека (4,3%; $p = 1,0$) в группе сравнения. Антикоагулянтная терапия с применением нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов проводилась в обеих исследуемых группах у всех больных.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Группа больных				
	основная (n = 28)		сравнения (n = 47)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
<i>Пол:</i>					
мужской	15	53,6	22	46,8	=0,743
женский	13	46,4	25	53,2	=0,743
<i>Возраст:</i>					
18-65 лет	4	14,3	24	51,1	=0,003
>65 лет	24	85,7	23	48,9	=0,003
<i>Ожирение:</i>					
I степень (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²)	8	28,6	11	23,4	=0,823
II степень (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²)	5	17,9	4	8,5	=0,281
III степень (ИМТ ≥ 40,0 кг/м²)	1	3,6	3	6,4	=1,000
Всего:	14	50,0	18	38,3	=0,453
<i>Метаболический синдром</i>	13	46,4	12	25,5	=0,109
<i>Степень тяжести инфекции COVID-19:</i>					
среднетяжелая	17	60,7	23	48,9	=0,453
тяжелая	11	39,3	24	51,1	=0,453
<i>Дыхательная недостаточность I типа:</i>					
в т.ч. I степень гипоксемии (SaO ₂ ≥ 90% и ≤ 93%)	5	17,9	12	25,5	=0,629
II степени гипоксемии (SaO ₂ ≥ 75% и < 90%)	6	21,4	12	25,5	=0,902
Всего:	11	39,3	24	51,1	=0,453
<i>Сопутствующие заболевания и синдромы:</i>					
артериальная гипертония	24	85,7	31	66,0	=0,109
хроническая ишемическая болезнь сердца	7	25,0	3	6,4	=0,034
сахарный диабет второго типа	9	32,1	7	14,9	=0,141
хроническая болезнь почек (стадии C1–C3b)	21	75,0	27	57,4	=0,199
хроническая сердечная недостаточность	19	67,9	10	21,3	<0,001
хроническая обструктивная болезнь легких	2	7,1	3	6,4	=1,000
хронические цереброваскулярные заболевания	5	17,9	7	14,9	=0,754
Всего пациентов:	27	96,4	44	93,6	=1,000
<i>Индекс коморбидности Charlson:</i>					
1 бал	13	46,4	12	25,5	=0,109
2 балла	5	17,9	5	10,6	=0,486
≥ 3 балла	3	10,7	0	0	=0,049
<i>Объем вовлечения паренхимы легких по данным полуколичественной оценки КТ:</i>					
КТ-1(минимальный, 5-25%)	17	60,7	34	72,3	=0,431
КТ-2 (средний, 25-49%)	9	32,1	11	23,4	=0,577
КТ-3 (большой, 50-74%)	2	7,1	2	4,3	=0,626

Дополнительная терапия микронутриентами, направленная на коррекцию нарушений фолатного метаболизма, проводилась в основной группе больных и была представлена курсовым применением в течение 10 дней комбинированного препарата для перорального приема, включающего в составе 1 таблетки фолиевую кислоту 5 мг, пиридоксина гидрохлорид (витамин B6) 4 мг и цианокобаламин (витамин B12) 6 мкг по 2 таблетки 3 раза в день. Дополнительно на период перорального применения указанного комбинированного препарата назначался цианокобаламин для внутримышечных инъекций по 500 мкг один раз в день.

В исследовании применялись методы клинической лабораторной диагностики, включая определение количества эритроцитов и эритроцитарных показателей (гемоглобина, гематокрита, среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), среднего размера эритроцитов (MCV), индекса гетерогенности эритроцитов по объёму (RDW-CV)), содержания лейкоцитов и их субпопуляций, количества тромбоцитов в периферической крови. Исследования проводились в автоматическом режиме на гематологическом анализаторе «BC-5800» (Mindray, КНР).

При проведении специальных лабораторных исследований анализировалась динамика показателей системного воспаления, включая сывороточное содержание С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Определялись триглицериды, фракции холестерина: холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Оценка концентрации СРБ, ЛДГ, холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП в сыворотке крови проводилось с использованием набора реагентов для модулей биохимических компании Roche (ФРГ) на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas c 311 (Hitachi, Япония). Определение концентрации ферритина в сыворотке крови проводилось с использованием набора реагентов для модулей компании Roche на автоматическом иммунологическом анализаторе Cobas E 411 (Hitachi, Япония). Определение сывороточного содержания гомоцистеина проводилось методом иммунохимического анализа с использованием набора реагентов «Architect Homocysteine» (Abbott GmbH & Co. KG, Германия). Исследование всех биохимических аналитов выполнялось в соответствии с соответствующими инструкциями производителей наборов реагентов. Определение полиморфных маркеров генов белков – участников фолатного и одноуглеродного метаболизма проводилось с применением метода амплификации нуклеиновых кислот с помощью наборов реагентов «Проба Репид-Генетика» («ДНК-Технология», Россия). Определялись однонуклеотидные полиморфизмы 677C>T и 1298A>C гена MTHFR, 2756A>G гена метионинсинтазы (MTR), 66A>G гена метионинсинтазы редуктазы (MTRR).

Для оценки длительности периода элиминации коронавируса из дыхательных путей пациента в период от начала госпитализации до выписки из стационара проводилось определение РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки с применением методов полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 198н и методическими рекомендациями МР3.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19», утвержденным Главным санитарным врачом Российской Федерации 30.03.2020. Исследования выполнялись в соответствии с инструкциями производителей тест-системы производства компаний «Вектор-Бест» (Россия) и «ДНК-Технология» (Россия).

Компьютерная томография (КТ) легких выполнялась на сканерах 64-детекторном Agvilion 64 (Toshiba, Япония) и 16-детекторном Bright Speed Elite 16 (GE, США) в множественных плоскостях при соблюдении следующих протоколов исследования: напряжение 120 кВ, сила тока 100 мА с автоматической модуляцией тока трубки. На томографе Agvilion 64 толщина среза была 1 мм, применялось электронное окно с уровнем (WL) -500 HU, шириной (WW) 1500. При применении томографа Bright Speed Elite 16 шаг сканирования был 2,5 мм, с последующей реконструкцией по 1,25 мм, WL -550 HU, WW 1500. КТ легких проводилась на высоте задержанного вдоха, после предварительного инструктирования пациента. Для последующего анализа проводилась постпроцессинговая обработка данных с использованием программного обеспечения Thoracic VCAR версии 16.0-2.216 для AW VolumeShare 7 от General Electric с автоматической фиксацией и расчетом объема динамических изменений на основе денситометрического анализа легочной паренхимы и дыхательных путей с помощью системы искусственного интеллекта с глубоким обучением, аккредитованной и утвержденной на основании проведенных рандомизированных многоцентровых исследований [23, 24]. Данное программное обеспечение использует каскадный принцип работы: на начальном этапе первой нейронной сетью задается диапазон пороговых значений денситометрической плотности изображений (в единицах Хаунсфилда) от -1024 до 100 HU для обнаружения паренхимы легких на аксиальных КТ-сканах, с последующей 3D реконструкцией и определением общего объема паренхимы легких. На следующем этапе, с применением второй нейронной сети выполнялась автоматизированная сегментация легких (с размером ядра изображения в аксиальной плоскости 8 x 1,5 мм), к изображению КТ применялся фильтр Гаусса для выравнивания затухания порогового значения определения показателя легочной ткани, что исключало возможность ошибочного отображения вокселей в указанных диапазонах значений денситометрической плотности вследствие использования различных моделей томографов и отличий физико-тех-

нических условий в зависимости от конституции пациента. Для оценки объема вовлечения паренхимы легких с патологическим КТ-паттерном измерялась объемная доля вокселей с заданным диапазоном денситометрической плотности по сравнению с общим объемом паренхимы легких (в %). Размеры вокселя при использовании указанного программного обеспечения составляли 3 x 3 x 3 мкм. Для определения объема вовлечения паренхимы легких с КТ-симптомами по типу «матового стекла» задавался диапазон при денситометрическом измерении от -799HU до -650HU, с КТ-симптомами по типу консолидации паренхимы легких – от -649HU до -100HU. В рандомизированном исследовании эффективности использования программного обеспечения Thoracic VR у больных с COVID-19 была показана статистически значимая корреляция регрессионных моделей оценки пороговых значений плотности при использовании искусственного интеллекта и экспертной полуколичественной оценки высококвалифицированных рентгенологов [24].

Проверка гипотезы о нормальном распределении статистических данных проводилась с применением теста Шапиро-Уилка. В связи с тем, что во всех случаях хотя бы в одной из сравниваемых выборок тип распределения данных отличался от нормального, статистическая оценка результатов проводилась с использованием непараметрических методов для сравнения выборочных совокупностей: применялся критерий Манна-Уитни при сравнении несвязанных выборок и критерий Вилкоксона для сравнения связанных выбо-

рок. Результаты описания выборок пациентов представлены в виде медианы и квартилей 1, 3 (Me (Q1; Q3)). Сравнение частот признаков проводилось с применением критерия χ^2 в случаях, если частота каждого признака составляла не менее 5, в остальных случаях использовался точный критерий Фишера. Для оценки влияния нескольких независимых детерминант на один параметр проводился множественный линейный регрессионный анализ, результаты оценки силы связи, специфичности и статистической значимости полученных уравнений регрессии представлялись соответственно в виде коэффициента множественной корреляции (R), коэффициента детерминации (R²), критерия Фишера (F). Проверка статистических гипотез проводилась с использованием критического уровня значимости 0,05. Для выполнения всех статистических методов оценки использовался пакет статистических программ Sigmaplot, версия 14.0 (Systat Software Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

Длительность заболевания на момент госпитализации больных была в основной группе 5,5 (3,3; 7,0) дней и в группе сравнения – 7,0 (6,0; 9,0) дней ($p = 0,043$). Продолжительность периода госпитализации составила в основной группе 7,0 (7,0 – 9,0) дней, в группе сравнения — 12,0 (9,0; 14,0) дней ($p < 0,001$). Продолжительность периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 на фоне проводимого лечения клинически значимо сокращалась в основной группе при сопоставлении с пациентами группы сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Оценка продолжительности периода элиминации РНК коронавируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей на фоне коррекции нарушений фолатного метаболизма в комплексном лечении госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19

Показатель	Группа больных		p
	основная (n = 28)	сравнения (n = 47)	
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
Продолжительность периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2, дни	6,0 (5,0; 8,0)	14,0 (11,0; 19,0)	<0,001

При оценке тяжести состояния пациентов до лечения было установлено, что больные сравниваемых групп не отличались по тяжести состояния, определенного по шкалам NEWS, qSOFA, шкале оценки тяжести состояния ВОЗ (табл. 3). При оценке состояния больных по шкале 4C Mortality установлено, что пациенты основной группы имели более высокую балльную оценку, чем в группе сравнения, указывающую на более тяжелое состояние и более высокий риск неблагоприятного исхода. После лечения у пациентов основной группы наблюдалось уменьшение тяжести состояния при оценке по всем используемым шкалам тяжести больных COVID-19; у пациентов группы

сравнения отмечалась положительная динамика при оценке тяжести только по шкалам NEWS и 4C Mortality, при этом уменьшение степени тяжести в балльной оценке по шкале 4C Mortality было менее клинически значимым, чем в основной группе больных.

Оценка динамики пневмонии по данным КТ легких проводилась в основной группе на 7,0 (6,0; 8,0) день, в группе сравнения — 11,0 (8,0; 14,0) день ($p = 0,009$). Использование метода количественной оценки объема вовлечения паренхимы легких по данным КТ с помощью алгоритмов применения искусственного интеллекта показало, что изучаемые группы больных, у которых были доступны для анализа материалы КТ,

имели сопоставимые показатели как общего объема вовлечения паренхимы легких, так и объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу «матового стекла», консолидации паренхимы легких до лечения (табл. 4). В основной группе после лечения достигалось уменьшение общего объема вовлечения паренхимы легких, что сопровождалось уменьшением

объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации. В группе сравнения после лечения, несмотря на более длительные сроки терапии, не наблюдалось уменьшения общего объема вовлечения паренхимы легких. Объем вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации увеличился и стал больше, чем у пациентов основной группы.

Таблица 3

Оценка влияния коррекции нарушений фолатного метаболизма в комплексном лечении на динамику интегральных показателей тяжести состояния госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19

Показатель	Оценка в баллах		
	до лечения	после лечения (на 7-10 день)	p
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
Основная группа (n = 28)			
NEWS	3,00 (0,50; 7,00)	0,00 (0,00; 0,00) ¹	<0,001
qSOFA	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00) ²	=0,021
4C Mortality	9,50 (7,25; 11,00) ³	7,50 (6,00; 9,00) ⁴	<0,001
Шкала оценки тяжести ВОЗ	3,00 (3,00; 4,00)	3,00 (3,00; 3,00) ⁵	=0,004
Группа сравнения (n = 47)			
NEWS	4,00 (1,00; 8,00)	0,00 (0,00; 4,00)	=0,002
qSOFA	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	=0,086
4C Mortality	6,00 (4,00; 9,00)	5,00 (4,00; 7,00)	=0,011
Шкала оценки тяжести ВОЗ	3,00 (3,00; 4,00)	3,00 (3,00; 3,00)	=0,057

Примечание: статистическая значимость отличий основной группы от группы сравнения: ¹ – p = 0,021; ² – p = 0,032; ³ – p ≤ 0,001; ⁴ – p = 0,023; ⁵ – p = 0,009.

Таблица 4

Оценка влияния коррекции нарушений фолатного метаболизма в комплексном лечении госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19, на динамику объема вовлечения и патологических паттернов изменений паренхимы легких по данным компьютерной томографии

Денситометрические изменения паренхимы легких	Объем вовлечения паренхимы легких по данным КТ легких (%)		
	до лечения	после лечения	p
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	
Основная группа (n = 16)			
Общий объем	32,0 (19,8-73,0)	26,5 (11,8-50,8)	=0,035
По типу «матового стекла»	25,0 (0,5-38,5)	18,0 (0,0-37,0)	=0,414
По типу консолидации	9,0 (0,0-37,3)	2,0 (0,0-17,0) ¹	=0,027
Группа сравнения (n = 19)			
Общий объем	32,0 (23,0-34,0)	30,0 (17,0-43,0)	=0,953
По типу «матового стекла»	19,0 (14,0-25,0)	18,0 (6,0-24,0)	=0,378
По типу консолидации	9,0 (0,0-15,0)	14,0 (9,0-9,0)	=0,002

Примечание: статистическая значимость отличий основной группы от группы сравнения: ¹ – p = 0,028.

Указанные клинические и КТ исходы заболевания сопровождались снижением концентрации СРБ в сыворотке крови в обеих группах больных (табл. 5). При этом уровень сывороточного гомоцистеина снижался только в основной группе, что сочеталось с уменьшением концентрации ЛПНП. Уровни ферритина, ЛДГ,

триглицеридов в основной группе пациентов за период госпитального лечения не претерпевали динамических изменений. В группе сравнения отмечалось возрастание концентрации ферритина и триглицеридов в сыворотке крови больных.

Таблица 5

Показатели дисфункции эндотелия сосудов и воспаления на фоне лечения больных пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19

Показатель	Контрольная группа (n = 10)	Группа больных		
		до лечения	после лечения	p
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
Основная группа (n = 24)				
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,73 (7,35; 10,59)	10,50 (8,27; 12,81) ³	7,88 (5,84; 9,51) ⁵	< 0,001
ЛДГ, Ед/л	167,5 (153,0; 195,3)	218,5 (197,5; 279,8) ²	208,0 (165,3; 266,0)	=0,104
СРБ, мг/л	0,95 (0,38; 2,93)	29,30 (16,93; 65,10) ¹	11,25 (3,85; 15,78) ¹	< 0,001
Ферритин, мкг/л	26,31 (16,05; 70,30)	169,01 (77,14; 364,49) ^{1,5}	129,91 (95,10; 350,81) ^{1,4}	=0,623
Триглицериды, ммоль/л	1,42 (1,09; 1,93)	1,31 (1,04; 1,72)	1,40 (1,10; 1,82) ⁵	=0,384
ЛПНП, ммоль/л	2,50 (2,05; 3,05)	2,35 (1,80; 2,98)	1,90 (1,33; 2,28) ^{3,6}	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,15; 1,63)	1,10 (0,90; 1,38)	1,00 (0,90; 1,20) ³	= 0,049
Группа сравнения (n = 32)				
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,73 (7,35; 10,59)	10,07 (8,25; 12,28) ³	9,80 (8,30; 11,78) ³	=0,510
ЛДГ, Ед/л	167,5 (153,0; 195,3)	244,0 (192,5; 331,5) ¹	238,00 (193,0; 342,0) ²	=0,207
СРБ, мг/л	0,95 (0,38; 2,93)	19,60 (6,10; 72,90) ¹	5,00 (1,80; 12,20) ³	< 0,001
Ферритин, мкг/л	26,31 (16,05; 70,30)	391,86 (205,35; 560,60) ¹	530,48 (262,90; 935,60) ¹	= 0,016
Триглицериды, ммоль/л	1,42 (1,09; 1,93)	1,31 (1,11; 1,66)	2,59 (1,41; 3,01) ³	< 0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,50 (2,05; 3,05)	2,00 (1,60; 2,60)	2,20 (1,60; 3,00)	=0,168
ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,15; 1,63)	1,00 (0,90; 1,30) ³	1,00 (0,80; 1,30) ³	=0,584

Примечание: статистическая значимость различий с контрольной группой: ¹ – p < 0,001; ² – p < 0,01; ³ – p < 0,05. Статистическая значимость различий с группой сравнения: ⁴ – p < 0,001; ⁵ – p < 0,01; ⁶ – p < 0,05.

Для анализа факторов, влияющих на элиминацию коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей, была построена модель множественного линейного регрессионного анализа (табл. 6). Наиболее выраженное влияние на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 оказывали применение комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида (коэффициент регрессии β -8,648 $\pm$ 1,781; p < 0,001), уровень ЛДГ до лечения (коэффициент регрессии β 0,0235 $\pm$ 0,00857; p = 0,008) и возраст пациента (коэффициент регрессии β 0,167 $\pm$ 0,0608; p = 0,008). В комплексе с такими факторами, как гетеро-

зиготное носительство редкого аллеля С в однонуклеотидном полиморфизме 677C>T гена MTHFR, противовирусная и противовоспалительная терапия, сывороточные уровни до лечения СРБ, липопротеинов низкой и высокой плотности, а также сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа), модель демонстрировала умеренную силу причинно-следственной связи с изучаемым исходом (коэффициент множественной корреляции R = 0,707), обуславливала 50,0% вариабельности периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей (коэффициент детерминации R² = 0,500; p < 0,001).

Таблица 6

Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки факторов, влияющих на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19

Характеристика/показатель	$\beta \pm m$	p
Комбинация фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида	$-8,648 \pm 1,781$	<0,001
Противовирусная терапия	$-1,677 \pm 1,546$	=0,282
Противовоспалительная терапия	$-0,966 \pm 1,710$	=0,574
СРБ до лечения, мг/л	$-0,00481 \pm 0,00942$	=0,611
ЛДГ до лечения, ед/л	$0,0235 \pm 0,00857$	=0,008
ЛПНП до лечения, ммоль/л	$1,239 \pm 0,935$	=0,190
ЛПВП до лечения, ммоль/л	$-2,068 \pm 1,827$	=0,262
Артериальная гипертензия	$-1,181 \pm 1,608$	=0,466
Сахарный диабет 2 типа	$-1,003 \pm 1,572$	=0,526
Возраст, лет	$0,167 \pm 0,0608$	=0,008
МТНFR 667, гетерозигота	$1,848 \pm 1,487$	=0,219
Constant	$0,482 \pm 5,702$	=0,933
R = 0,707; R ² = 0,500; F = 5,535; p = <0,001		

Модель множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния комплекса независимых факторов объем вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации паренхимы легких при достижении госпитальных исходов показала, что применение фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в изучаемых комбинации и режиме терапии оказывало наиболее выраженное влияние на уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации легочной паренхимы после лечения (коэффициент регрессии β -13,108 $\pm$ 4,928; p = 0,014) (табл. 7). Статистически значимое влияние в качестве детерминанты этого исхода установлено также для уровня гомоцистеина до лечения (коэффициент регрессии β -1,688 $\pm$ 0,805; p = 0,047). В комплексе с другими факторами, включающими противовирусную терапию, сывороточные уровни до лечения СРБ, ферритина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности, МСН, сопутствующими артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, данная микронутриентная терапия продемонстрировала умеренную силу причинно-следственной связи с изучаемым исходом (коэффициента множественной корреляции R = 0,722), обуславливала 52,2% вариабельности объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации паренхимы легких (коэффициент детерминации R² = 0,522; p = 0,046).

Прогностическое значение показателя сывороточного гомоцистеина подтверждалось в ряде проспективных наблюдательных исследований. I.K. Sagı и соавт. (2023) и А.Н. Shawkat и соавт. (2023), независимо друг от друга, определили высокую прогностическую точность значения этого показателя для прогнозирования госпитализации в отделение интенсивной терапии взрослых пациентов с COVID-19 при построении модели ROC-анализа (соответственно AUC = 0,729 и AUC = 0,854) [25, 26]. В поперечном одномоментном исследовании А. D'Alessandro и соавт. (2023) у взрослых больных COVID-19 уровень гомоцистеина в группе с летальными исходами был выше, чем у взрослых выживших пациентов, соответственно (Me (IQR)) 15 (9) мкмоль/л против 12 (11) мкмоль/л (p < 0,05) [27]. В систематическом обзоре G. Carrene и соавт. (2022) указано, что увеличение уровня сывороточного гомоцистеина на момент госпитализации является предиктором повышенных рисков летального исхода, тяжелого течения заболевания, госпитализации в отделение интенсивной терапии, прогрессирования симптомов вовлечения паренхимы легких по данным КТ у больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [28]. В экспериментальных исследованиях *in vivo* установлены механизмы влияния нарушений фолатного и одноуглеродного механизма на воспаление, окислительный стресс, метаболизм липидов и эндотелиопатии [9, 29, 30].

Таблица 7

Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки факторов, влияющих на уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации после лечения госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19

Характеристика/показатель	$\beta \pm m$	p
Комбинация фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида	$-13,108 \pm 4,928$	=0,014
Гомоцистеин, мкмоль/л	$-1,688 \pm 0,805$	=0,047
Противовирусная терапия	$5,633 \pm 4,671$	=0,240
СРБ до лечения, мг/л	$-0,0372 \pm 0,0226$	=0,114
Ферритин до лечения, ед/л	$-0,00260 \pm 0,00625$	=0,681
МСН до лечения, пг	$1,165 \pm 1,023$	=0,267
ЛПНП до лечения, ммоль/л	$-4,608 \pm 2,923$	=0,129
ЛПВП до лечения, ммоль/л	$6,286 \pm 4,757$	=0,199
Триглицериды до лечения, ммоль/л	$6,109 \pm 4,109$	=0,151
Артериальная гипертензия	$-12,004 \pm 6,242$	=0,067
Хроническая сердечная недостаточность	$8,331 \pm 5,450$	=0,140
Constant	$-11,049 \pm 23,896$	=0,648
R = 0,722; R ² = 0,522; F = 2,281; p = 0,046		

Бойко А.Н. и соавт. (2020) в сравнительном контролируемом клиническом исследовании установили, что применение комбинированной терапии фолиевой кислотой, цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом в комплексном лечении больных COVID-19 связано с более низкой концентрацией D-димеров на 10-й день терапии в основной группе при сопоставлении с группой сравнения, соответственно 209,7 нг/мл против 284,2 нг/мл ($p < 0,05$) при отсутствии различий по этому показателю до начала терапии, а также с сокращением периода повышения температуры тела [31]. В этом исследовании анализировались больные с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, госпитализированные в среднем на третий день заболевания. Ни один из пациентов не получал терапию системными глюкокортикостероидами (ГКС), другими препаратами с установленной противовоспалительной или противовирусной активностью при коронавирусной инфекции COVID-19.

В нашем исследовании впервые был проведен многосторонний анализ клинической эффективности дополнительного применения комбинации фолиевой кислоты и витаминов группы В, являющихся кофакторами фолатного метаболизма, во взаимосвязи с фенотипическим маркером нарушений фолатного и одноуглеродного метаболизма, сывороточным гомоцистеином, и генетическими факторами риска дисбаланса гомоцистеина, полиморфными маркерами генов белков – участников фолатного метаболизма (MTHFR, MTR, MTRR).

Ограничением настоящего исследования явился длительный период включения пациентов в исследование, происходивший на фоне появления новых мутирующих линий коронавируса в популяции российских пациентов. Видовая изменчивость коронавируса, по данным наблюдательных исследований, может оказывать влияние на поствакцинальный иммунитет, значительную вариабельность эффектов противовирусной терапии. В целом, противовирусные препараты продемонстрировали более высокую действенность при назначении на ранней стадии течения COVID-19 (в первые 5-7 дней заболевания), преимущественно на амбулаторном этапе лечения. Применение ряда результативных противовирусных лекарственных средств, в частности, нирматрелвира/ритонавира, молнупиравира, было связано с ускорением клиренса коронавируса из верхних дыхательных путей, снижением рисков госпитализации и тяжелого течения заболевания [32, 33]. В настоящее исследование были включены только госпитализированные больные с COVID-19, в том числе, с сопоставимым удельным весом форм тяжелого течения заболевания. У данной категории больных эффективность противовирусной терапии в настоящее время остается ограниченной.

По данным рандомизированных контролируемых клинических исследований, терапия системными ГКС у больных с тяжелым течением COVID-19, нуждавшихся в кислородотерапии или механической вентиляции легких, ассоциировалась со снижением

28-дневной летальности [34]. Сопоставимость по частоте применения в комплексном лечении системных ГКС между пациентами с тяжелой степенью тяжести COVID-19 в сравниваемых группах позволяет сделать вывод об отсутствии клинически значимых различий между группами по применению системных ГКС, способных повлиять на оценку результатов исследования.

Таким образом, среди различий между сравниваемыми группами больных, имеющих потенциальное влияние на исходы заболевания, необходимо выделить более высокие риски неблагоприятных исходов у пациентов основной группы в связи с более старшим возрастом и высокой оценкой показателя коморбидности при сопоставлении с группой сравнения; меньшей частотой применения препаратов с активностью, направленной против интерлейкина 6, у пациентов основной группы со средней степенью тяжести COVID-19 при сопоставлении с аналогичной категорией больных в группе сравнения.

Одним из важнейших критериев эффективности лечения инфекционного заболевания COVID-19 считается продолжительность периода элиминации SARS-CoV-2 [35, 36]. Длительное персистирование коронавируса в организме инфицированных людей ассоциируется с риском развития резистентности к противовирусной терапии, эволюцией возбудителя COVID-19, увеличением скорости передачи вируса в человеческой популяции. Модель множественного линейного регрессионного анализа, построенная на основе полученных в исследовании данных, продемонстрировала у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19, наиболее высокое влияние на сокращение периода нейтрализации РНК SARS-CoV-2 применения комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида, а также возраста и уровня ЛДГ – одного из биологических маркеров тяжести COVID-19. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными других авторов. В наблюдательных клинических исследованиях показано, что длительность периода элиминации РНК коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей обусловлена состоянием иммунной системы пациента, тяжестью заболевания, объемом вовлечения паренхимы легких по данным КТ, эффективностью ранней противовирусной терапии, а также нарушением обмена веществ [35, 36].

Компьютерная томография легких является важным инструментом оценки исходов на этапе реконвалесценции у больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [37–39]. Объем вовлечения паренхимы легких и продолжительность сохраняющихся КТ-симптомов имеют более высокую прогностическую ценность у этой категории пациентов. Причем развитие симптома консолидации паренхимы легких описывается как один из вариантов динамики КТ-симптомов, индикаторный для фазы прогрессирования легочного фиброза и обуславливающий в период острой фазы заболевания

повышенные риски механической вентиляции легких, а при положительной клинико-лабораторной динамике – удлинение сроков обратного развития пневмонии. В настоящем исследовании динамика вовлечения паренхимы легких с КТ-паттерном консолидации легочной паренхимы оценивалась в изучаемых группах больных после лечения, сопровождавшегося улучшением состояния пациентов обеих групп по большинству шкал оценки тяжести COVID-19, снижением сывороточной концентрации СРБ, что указывало на оценку госпитальных исходов пневмонии в период ее обратного развития. Бактериальные осложнения инфекции COVID-19 в изучаемых группах больных исключались с учетом общих клинических исследований и результатов визуального анализа симптомов заболеваний нижних дыхательных путей по данным КТ легких квалифицированным врачом-рентгенологом. Учитывая отсутствие иных установленных причин развития симптома консолидации легочной паренхимы у пациентов с пневмонией, обусловленной COVID-19, результаты оценки данного КТ-паттерна после лечения мы рассматривали как фактор риска удлинения сроков обратного развития пневмонии.

Выводы

1. Применение комбинации фолиевой кислоты с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом в комплексном лечении пневмонии, обусловленной COVID-19, ассоциируется со снижением сывороточной концентрации гомоцистеина, что, по нашему мнению, указывает на корректирующее влияние использованного режима применения фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида на фолатный метаболизм у больных COVID-19.

2. Применение комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в комплексном лечении больных COVID-19 с пневмонией позволяет достигнуть сокращения периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей, более выраженного уменьшения степени тяжести заболевания при оценке по шкалам 4C-Mortality и qSOFA по сравнению со стандартной терапией без дополнительного применения указанных микронутриентов, а также оказывает независимое влияние на уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации легочной паренхимы по данным компьютерной томографии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Kouchek M., Aghakhani K., Memarian A. Demographic study of patients' mortality rate before and after the COVID-19 outbreak: a cross-sectional study // Health Sci. Rep. 2024. Vol.7, Iss.2. Article number:e1845. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1845>
2. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Elfimova A.R., Deviatkin A.A., Dedov I.I., Mokrysheva N.G. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. Vol.13. Article number:909874. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>
3. Жигарловский Б.А., Никитюк Н.Ф., Поступайло В.Б., Горяев А.А., Белов Е.В., Носов Н.Ю., Кармишин А.М., Круглов А.А., Борисевич И.В. Проявления Эпидемического процесса внебольничной пневмонии в период эпидемии COVID-19 на территории Российской Федерации // Медицина экстремальных ситуаций. 2021. Т.23, №1. С.18–23. <https://doi.org/10.47183/mes.2021.004>
4. Hammer M.M., Sodickson A.D., Marshall A.D., Faust J.S. Prevalence of pneumonia among patients who died with COVID-19 infection in ancestral versus Omicron variant eras // Acad. Radiol. 2024. Vol.31, Iss.1. P.1–6. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2023.05.008>
5. D'Agnillo F., Walters K.A., Xiao Y., Sheng Z.M., Scherler K., Park J., Gygli S., Rosas L.A., Sadtler K., Kalish H., Blatti C.A. 3rd, Zhu R., Gatzke L., Bushell C., Memoli M.J., O'Day S.J., Fischer T.D., Hammond T.C., Lee R.C., Cash J.C., Powers M.E., O'Keefe G.E., Butnor K.J., Rapkiewicz A.V., Travis W.D., Layne S.P., Kash J.C., Taubenberger J.K. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19 // Sci. Transl. Med. 2021. Vol.13, Iss.620. Article number:eabj7790. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7790>
6. He S., Blombäck M., Wallén H. COVID-19: not a thrombotic disease but a thromboinflammatory disease // Ups. J. Med. Sci. 2024. Vol.129. <https://doi.org/10.48101/ujms.v129.9863>
7. Ulloque-Badaracco J.R., Al-Kassab-Córdova A., Alarcon-Braga E.A., Hernandez-Bustamante E.A., Huayta-Cortez M.A., Cabrera-Guzmán J.C., Robles-Valcarcel P., Benites-Zapata V.A. Association of vitamin B12, folate, and homocysteine with COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis // SAGE Open Med. 2024. Vol.12. Article number:20503121241253957. <https://doi.org/10.1177/20503121241253957>
8. Цеймах И.Я., Богачев Д.Е., Шемякина И.С., Кореновский Ю.В., Мальченко Т.Д., Цеймах М.Е. Применение фолиевой кислоты для коррекции нарушений фолатного метаболизма при респираторных заболеваниях (систематический обзор) // Медицинский альянс. 2024. Т.12, №1. С.19–33. <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-1-19-33>
9. Вохмянина Н.В., Гайковая Л.Б., Евтеева Д.А., Власов Ю.А. Гомоцистеин как предиктор тяжести течения коронавирусной инфекции: биохимическое обоснование // Лабораторная служба. 2022. Т.11, №1. С.43–50. <https://doi.org/10.17116/labs20221101143>
10. Shulpekova Y., Nechaev V., Kardasheva S., Sedova A., Kurbatova A., Bueverova E., Kopylov A., Malsagova K., Dlamini J.C., Ivashkin V. The concept of folic acid in health and disease // Molecules. 2021. Vol.26, Iss.12. Article number:3731. <https://doi.org/10.3390/molecules26123731>
11. Yang Q., He G.W. Imbalance of homocysteine and H2S: significance, mechanisms, and therapeutic promise in vascular injury // Oxid. Med. Cell. Longev. 2019. Vol.2019. Article number:7629673. <https://doi.org/10.1155/2019/7629673>
12. Perla-Kaján J., Twardowski T., Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans // Amino Acids. 2007. Vol.32, Iss.4. P.561–572. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0432-9>
13. Bouvet M., Debarnot C., Imbert I., Selisko B., Snijder E.J., Canard B., Decroly E. In vitro reconstitution of SARS-coronavirus mRNA cap methylation // PLoS Pathog. 2010. Vol.6, Iss.4. Article number:e1000863. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000863>. Erratum in: PLoS Pathog. 2010. Vol.6, Iss.5. <https://doi.org/10.1371/annotation/a0dde376-2eb1-4ce3-8887-d29f5ba6f162>
14. Chen P., Wu M., He Y., Jiang B., He M.L. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection // Signal Transduct. Target. Ther. 2023. Vol.8, Iss.1. Article number:237. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01510-8>
15. Meisel E., Efros O., Bleier J., Beit Halevi T., Segal G., Rahav G., Leibowitz A., Grossman E. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 // Nutrients. 2021. Vol.13, Iss.3. Article number:812. <https://doi.org/10.3390/nu13030812>
16. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание в 2 томах / под ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. Т. 2. 544 с. ISBN: 978-5-9704-7513-3.
17. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibellund A.K. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the

diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart. J. 2023. Vol.44, Iss.37. P.3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>. Erratum in: Eur. Heart. J. 2024. Vol.45, Iss.1. Article number:53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad613>

18. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Östgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // Eur. Heart. J. 2020. Vol.41, Iss.2. P.255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. Erratum in: Eur. Heart. J. 2020. Vol.41, Iss.45. Article number:4317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz828>

19. Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности // Вестник рентгенологии и радиологии. 2021. Т.102, №5. С.296–303. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>

20. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. URL: <https://edu.rosminzdrav.ru/covid-190-for-all/#cz786>

21. Dodd L.E., Follmann D., Wang J., Koenig F., Korn L.L., Schoergenhofer C., Proschan M., Hunsberger S., Bonnett T., Makowski M., Belhadi D., Wang Y., Cao B., Mentre F., Jaki T. Endpoints for randomized controlled clinical trials for COVID-19 treatments // Clin. Trials. 2020. Vol.17, Iss.5. P.472–482. <https://doi.org/10.1177/1740774520939938>

22. Вечорко В.И., Аверков О.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А., Зимин А.А., Юсупова Д.Г., Зайцев А.Б., Гришин Д.В., Полехина Н.В., Наминов А.В., Ramchandani N.M., Knight S.R., Semple M.G., Harrison E.M. Валидация русскоязычной версии Шкалы оценки смертности 4С (4C Mortality Score) и прогнозирование исходов тяжелой формы COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т.11, №1(40). С.57–63. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-57-63>

23. Granata V., Ianniello S., Fusco R., Urraro F., Pupo D., Magliocchetti S., Albarello F., Campioni P., Cristofaro M., Di Stefano F., Fusco N., Petrone A., Schininà V., Villanacci A., Grassi F., Grassi R., Grassi R. Quantitative analysis of residual COVID-19 lung CT features: consistency among two commercial software // J. Pers. Med. 2021. Vol.11, Iss.11. Article number:1103. <https://doi.org/10.3390/jpm11111103>

24. Fervers P., Fervers F., Jaiswal A., Rinneburger M., Weisthoff M., Pollmann-Schweckhorst P., Kottlors J., Carolus H., Lennartz S., Maintz D., Shahzad R., Persigehl T. Assessment of COVID-19 lung involvement on computed tomography by deep-learning-, threshold-, and human reader-based approaches-an international, multi-center comparative study // Quant. Imaging Med. Surg. 2022. Vol.12, Iss.11. P.5156–5170. <https://doi.org/10.21037/qims-22-175>

25. Kalan Sari I., Keskin O., Seremet Keskin A., Elli Dağ H.Y., Harmandar O. Is homocysteine associated with the prognosis of COVID-19 pneumonia // Int. J. Clin. Pract. 2023. Vol.2023. Article number:9697871. <https://doi.org/10.1155/2023/9697871>

26. Shawkat Ahmed H., Noori S.H. The importance of serum homocysteine as a biomarker in diabetic and obese COVID-19 patients // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2023. Vol.69, Iss.2. P.52–59. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.2.9>

27. D'Alessandro A., Ciavardelli D., Pastore A., Lupisella S., Cristofaro R.C., Di Felice G., Salierno R., Infante M., De Stefano A., Onetti Muda A., Morello M., Porzio O. Contribution of vitamin D3 and thiols status to the outcome of COVID-19 disease in Italian pediatric and adult patients // Sci. Rep. 2023. Vol.13, Iss.1. Article number:2504. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29519-7>. Erratum in: Sci. Rep. 2023. Vol.13, Iss.1. Article number:4378. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31323-2>

28. Carpenè G., Negrini D., Henry B.M., Montagnana M., Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review // Diagnosis (Berl). 2022. Vol.9, Iss.3. P.306–310. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>

29. Zhang Y., Pang Y., Xu B., Chen X., Liang S., Hu J., Luo X. Folic acid restricts SARS-CoV-2 invasion by methylating ACE2 // Front. Microbiol. 2022. Vol.13. Article number:980903. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.980903>

30. Najafipour R., Mohammadi D., Momeni A., Moghbelinejad S. Effect of B12 and folate deficiency in hypomethylation of angiotensin I converting enzyme 2 gene and severity of disease among the acute respiratory distress syndrome patients // J. Clin. Lab. Anal. 2023. Vol.37, Iss.5. Article number:e24846. <https://doi.org/10.1002/jcla.24846>

31. Бойко А.Н., Шамалов Н.А., Бойко О.В., Арина Е.Е., Лянг О.В., Дубченко Е.А., Иванов А.В., Кубатиев А.А. Первый опыт использования препарата Ангиовит в комплексном лечении острой стадии инфекции COVID-19 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Vol.12, №3. P.82–86. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-82-86>

32. Singh S., Boyd S., Schilling W.H.K., Watson J.A., Mukaka M., White N.J. The relationship between viral clearance rates and disease progression in early symptomatic COVID-19: a systematic review and meta-regression analysis // J. Antimicrob. Chemother. 2024. Vol.79, Iss.5. P.935–945. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac045>

33. Wongnak P., Schilling W.H.K., Jittamala P., Boyd S., Luvira V., Siripoon T., Ngamprasertchai T., Batty E.M., Singh S., Kouhathong J., Pagornrat W., Khanthagan P., Hanboonkunupakarn B., Poovorawan K., Mayxay M., Chotivanich K., Imwong M., Pukrittayakamee S., Ashley E.A., Dondorp A.M., Day N.P.J., Teixeira M.M., Piyaphanee W., Phumratana-prapin W., White N.J., Watson J.A. Temporal changes in SARS-CoV-2 clearance kinetics and the optimal design of antiviral pharmacodynamic studies: an individual patient data meta-analysis of a randomised, controlled, adaptive platform study (PLATCOV) // *Lancet Infect. Dis.* 2024. Vol.24, Iss.9. P.953–963. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00183-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00183-X)
34. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol.384, Iss.8. P.693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
35. Arfijanto M.V., Asmarawati T.P., Bramantono B., Rusli M., Rachman B.E., Mahdi B.A., Nasronudin N., Hadi U. Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding is significantly influenced by disease severity, bilateral pulmonary infiltrates, antibiotic treatment, and diabetic status: consideration for isolation period // *Pathophysiology.* 2023. Vol.30, Iss.2. P.186–198. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology30020016>
36. Elias K.M., Khan S.R., Stadler E., Schlub T.E., Cromer D., Polizzotto M.N., Kent S.J., Turner T., Davenport M.P., Khoury D.S. Viral clearance as a surrogate of clinical efficacy for COVID-19 therapies in outpatients: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Microbe.* 2024. Vol.5, Iss.5. Article number:e459-e467. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00398-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00398-1)
37. Babar M., Jamil H., Mehta N., Moutwakil A., Duong T.Q. Short- and long-term chest-CT findings after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Diagnostics (Basel).* 2024. Vol.14, Iss.6. Article number:621. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14060621>
38. Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные) // *Пульмонология.* 2020. Т.30, №5. С.658–670. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670>
39. Saeed G.A., Gaba W., Shah A., Al Helali A.A., Raidullah E., Al Ali A.B., Elghazali M., Ahmed D.Y., Al Kaabi S.G., Almazrouei S. Correlation between chest CT severity scores and the clinical parameters of adult patients with COVID-19 pneumonia // *Radiol. Res. Pract.* 2021. Vol.2021. Article number:6697677. <https://doi.org/10.1155/2021/6697677>

REFERENCES

1. Kouchek M., Aghakhani K., Memarian A. Demographic study of patients' mortality rate before and after the COVID-19 outbreak: a cross-sectional study. *Health Sci. Rep.* 2024; 7(2):e1845. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1845>
2. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Elfimova A.R., Deviatkin A.A., Dedov I.I., Mokrysheva N.G. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2022; 13:909874. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>
3. Zhigarlovskiy B.A., Nikityuk N.F., Postupailo V.B., Goryaev A.A., Belov E.V., Nosov N.Yu., Karmishin A.M., Kruglov A.A., Borisevich I.V. Epidemiological characteristics of community-acquired pneumonia during the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Medsina ekstremal'nykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations* 2021; 23(1):18–23 (in Russian). <https://doi.org/10.47183/mes.2021.004>
4. Hammer M.M., Sodickson A.D., Marshall A.D., Faust J.S. Prevalence of pneumonia among patients who died with COVID-19 infection in ancestral versus Omicron variant eras. *Acad. Radiol.* 2024; 31(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2023.05.008>
5. D'Agnillo F., Walters K.A., Xiao Y., Sheng Z.M., Scherler K., Park J., Gygli S., Rosas L.A., Sadtler K., Kalish H., Blatti C.A. 3rd, Zhu R., Gatzke L., Bushell C., Memoli M.J., O'Day S.J., Fischer T.D., Hammond T.C., Lee R.C., Cash J.C., Powers M.E., O'Keefe G.E., Butnor K.J., Rapkiewicz A.V., Travis W.D., Layne S.P., Kash J.C., Taubenberger J.K. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19. *Sci. Transl. Med* 2021; 13(620):eabj7790. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7790>
6. He S., Blombäck M., Wallén H. COVID-19: not a thrombotic disease but a thromboinflammatory disease. *Ups. J. Med. Sci.* 2024; 129. <https://doi.org/10.48101/ujms.v129.9863>
7. Ulloque-Badaracco J.R., Al-Kassab-Córdova A., Alarcon-Braga E.A., Hernandez-Bustamante E.A., Huayta-Cortez M.A., Cabrera-Guzmán J.C., Robles-Valcarcel P., Benites-Zapata V.A. Association of vitamin B12, folate, and homocysteine with COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* 2024; 12:20503121241253957. <https://doi.org/10.1177/20503121241253957>
8. Tseymakh I., Bogachev D., Shemyakina I., Korenovsky Yu., Malchenko T., Tseymakh M. [The use of folic acid for the correction of folate metabolism disorders in respiratory diseases (systematic review)]. *Medsinskiy al'yans = Medical Alliance* 2024; 12(1):19–33 (in Russian). <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-1-19-33>
9. Vokhmyanina N.V., Gaykovaya L.B., Evteyeva D.A., Vlasov Yu.A. [Homocysteine as a predictor of the severity of

coronavirus infection: biochemical justification]. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service* 2022; 11(1):43–50 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/labs20221101143>

10. Shulpekova Y., Nechaev V., Kardasheva S., Sedova A., Kurbatova A., Bueverova E., Kopylov A., Malsagova K., Dlamini J.C., Ivashkin V. The concept of folic acid in health and disease. *Molecules* 2021; 26(12):3731. <https://doi.org/10.3390/molecules26123731>

11. Yang Q., He G.W. Imbalance of homocysteine and H₂S: significance, mechanisms, and therapeutic promise in vascular injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019:7629673. <https://doi.org/10.1155/2019/7629673>

12. Perla-Kaján J., Twardowski T., Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids.* 2007; 32(4):561–572. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0432-9>

13. Bouvet M., Debarnot C., Imbert I., Selisko B., Snijder E.J., Canard B., Decroly E. In vitro reconstitution of SARS-coronavirus mRNA cap methylation. *PLoS Pathog.* 2010; 6(4):e1000863. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000863>. Erratum in: *PLoS Pathog.* 2010;6(5). <https://doi.org/10.1371/annotation/a0dde376-2eb1-4ce3-8887-d29f5ba6f162>

14. Chen P., Wu M., He Y., Jiang B., He M.L. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8(1):237. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01510-8>

15. Meisel E., Efros O., Bleier J., Beit Halevi T., Segal G., Rahav G., Leibowitz A., Grossman E. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Nutrients* 2021; 13(3):812. <https://doi.org/10.3390/nu13030812>

16. Zabolotskikh I.B., Protsenko D.N., editors. [Intensive care. National guidelines. Vol.2]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-7513-3.

17. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibellund A.K. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart. J.* 2023; 44(37):3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>. Erratum in: *Eur. Heart. J.* 2024; 45(1):53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad613>

18. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Östgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart. J.* 2020; 41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. Erratum in: *Eur. Heart. J.* 2020; 41(45):4317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz828>

19. Kudryavtsev Y.S., Beregov M.M., Berdalin A.B., Lelyuk V.G. [Comparison of the main staging systems for assessing the severity of lung injury in patients with COVID-19 and evaluation of their predictive value]. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2021; 102(5):296–303 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>

20. [Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infectious disease (COVID-19). Temporary guidelines. Version 18]. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2023 (in Russian). Available at: <https://edu.rosminzdrav.ru/covid-190-for-all/#cz786> (accessed 31.10.2024)

21. Dodd L.E., Follmann D., Wang J., Koenig F., Korn L.L., Schoergenhofer C., Proschan M., Hunsberger S., Bonnett T., Makowski M., Belhadi D., Wang Y., Cao B., Mentre F., Jaki T. Endpoints for randomized controlled clinical trials for COVID-19 treatments. *Clin. Trials.* 2020; 17(5):472–482. <https://doi.org/10.1177/1740774520939938>

22. Vechorko V.I., Averkov O.V., Suponeva N.A., Piradov M.A., Zimin A.A., Yusupova D.G., Zaitsev A.B., Grishin D.V., Polekhina N.V., Naminov A.V., Ramchandani N.M., Knight S.R., Semple M.G., Harrison E.M. [Validation of the Russian version of the 4C Mortality Score and prediction of outcomes of severe COVID-19]. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training* 2022; 11(1-40):57–63 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-57-63>

23. Granata V., Ianniello S., Fusco R., Urraro F., Pupo D., Magliocchetti S., Albarello F., Campioni P., Cristofaro M., Di Stefano F., Fusco N., Petrone A., Schininà V., Villanacci A., Grassi F., Grassi R., Grassi R. Quantitative analysis of residual COVID-19 lung CT features: consistency among two commercial software. *J. Pers. Med.* 2021; 11(11):1103. <https://doi.org/10.3390/jpm11111103>

24. Fervers P., Fervers F., Jaiswal A., Rinneburger M., Weisthoff M., Pollmann-Schweckhorst P., Kottlors J., Carolus H., Lennartz S., Maintz D., Shahzad R., Persigehl T. Assessment of COVID-19 lung involvement on computed tomography by deep-learning-, threshold-, and human reader-based approaches-an international, multi-center comparative study. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2022; 12(11):5156–5170. <https://doi.org/10.21037/qims-22-175>

25. Kalan Sari I., Keskin O., Seremet Keskin A., Elli Dağ H.Y., Harmandar O. Is homocysteine associated with the prognosis of COVID-19 pneumonia. *Int. J. Clin. Pract.* 2023; 2023:9697871. <https://doi.org/10.1155/2023/9697871>

26. Shawkat Ahmed H., Noori S.H. The importance of serum homocysteine as a biomarker in diabetic and obese COVID-19 patients. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 2023; 69(2):52–59. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.2.9>
27. D'Alessandro A., Ciavardelli D., Pastore A., Lupisella S., Cristofaro R.C., Di Felice G., Salierno R., Infante M., De Stefano A., Onetti Muda A., Morello M., Porzio O. Contribution of vitamin D3 and thiols status to the outcome of COVID-19 disease in Italian pediatric and adult patients. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):2504. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29519-7>. Erratum in: *Sci. Rep.* 2023; 13(1):4378. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31323-2>
28. Carpena G., Negrini D., Henry B.M., Montagnana M., Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis (Berl)*. 2022; 9(3):306–310. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>
29. Zhang Y., Pang Y., Xu B., Chen X., Liang S., Hu J., Luo X. Folic acid restricts SARS-CoV-2 invasion by methylating ACE2. *Front. Microbiol.* 2022; 13:980903. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.980903>
30. Najafipour R., Mohammadi D., Momeni A., Moghbelinejad S. Effect of B12 and folate deficiency in hypomethylation of angiotensin I converting enzyme 2 gene and severity of disease among the acute respiratory distress syndrome patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2023; 37(5):e24846. <https://doi.org/10.1002/jcla.24846>
31. Boyko A.N., Shamalov N.A., Boyko O.V., Arinina Ye.E., Lyang O.V., Dubchenko Ye.A., Ivanov A.V., Kubatiyev A.A. [The first experience with Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 infection]. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2020; 12(3):82–86 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-82-86>
32. Singh S., Boyd S., Schilling W.H.K., Watson J.A., Mukaka M., White N.J. The relationship between viral clearance rates and disease progression in early symptomatic COVID-19: a systematic review and meta-regression analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2024; 79(5):935–945. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac045>
33. Wongnak P., Schilling W.H.K., Jittamala P., Boyd S., Luvira V., Siripoon T., Ngamprasertchai T., Batty E.M., Singh S., Kouhathong J., Pagornrat W., Khanthagan P., Hanboonkunupakarn B., Poovorawan K., Mayxay M., Chotivanich K., Imwong M., Pukrittayakamee S., Ashley E.A., Dondorp A.M., Day N.P.J., Teixeira M.M., Piyaphanee W., Phumratana-prapin W., White N.J., Watson J.A. Temporal changes in SARS-CoV-2 clearance kinetics and the optimal design of antiviral pharmacodynamic studies: an individual patient data meta-analysis of a randomised, controlled, adaptive platform study (PLATCOV). *Lancet Infect. Dis.* 2024; 24(9):953–963. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00183-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00183-X)
34. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
35. Arfijanto M.V., Asmarawati T.P., Bramantono B., Rusli M., Rachman B.E., Mahdi B.A., Nasronudin N., Hadi U. Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding is significantly influenced by disease severity, bilateral pulmonary infiltrates, antibiotic treatment, and diabetic status: consideration for isolation period. *Pathophysiology* 2023; 30(2):186–198. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology30020016>
36. Elias K.M., Khan S.R., Stadler E., Schlub T.E., Cromer D., Polizzotto M.N., Kent S.J., Turner T., Davenport M.P., Khoury D.S. Viral clearance as a surrogate of clinical efficacy for COVID-19 therapies in outpatients: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2024; 5(5):e459–e467. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00398-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00398-1)
37. Babar M., Jamil H., Mehta N., Moutwakil A., Duong T.Q. Short- and long-term chest-CT findings after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(6):621. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14060621>
38. Tyurin I.E., Strutynskaya A.D. [Imaging of lung pathology in COVID-19 (literature review and own data)]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2020; 30(5):658–670 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670>
39. Saeed G.A., Gaba W., Shah A., Al Helali A.A., Raidullah E., Al Ali A.B., Elghazali M., Ahmed D.Y., Al Kaabi S.G., Almazrouei S. Correlation between chest CT severity scores and the clinical parameters of adult patients with COVID-19 pneumonia. *Radiol. Res. Pract.* 2021; 2021:6697677. <https://doi.org/10.1155/2021/6697677>

Информация об авторах:

Ирина Яковлевна Цеймах, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>; e-mail: irintsei@mail.ru

Author information:

Irina Ya. Tseymakh, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology and Phthisiology with a Course of Postgraduate Education, Altai State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>; e-mail: irintsei@mail.ru

Дмитрий Евгеньевич Богачев, ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-6906-0069>; e-mail: rt3024@mail.ru

Dmitry E. Bogachev, MD, Assistant of the Department of Pulmonology and Phthisiology with a Course of Postgraduate Education, Altai State Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-6906-0069>; e-mail: rt3024@mail.ru

Андрей Юрьевич Жбанов, зав. рентгенологическим кабинетом, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Рощинская межрайонная больница»; <https://orcid.org/0009-0006-6931-0228>; e-mail: zhbanov-andrey@mail.ru

Andrey Yu. Zhbanov, MD, Head of the Radiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Leningrad Region «Roshchinskaya Interdistrict Hospital»; <https://orcid.org/0009-0006-6931-0228>; e-mail: zhbanov-andrey@mail.ru

Анна Николаевна Каркавина, канд. мед. наук, главный врач, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 4 имени Н.П. Гулла, г. Барнаул»; <https://orcid.org/0000-0002-9037-8781>; e-mail: hospital4brn@mail.ru

Anna N. Karkavina, MD, PhD (Med.), Chief Physician, «City Hospital No. 4 named after N.P. Gulla, Barnaul»; <https://orcid.org/0000-0002-9037-8781>; e-mail: hospital4brn@mail.ru

Татьяна Александровна Корнилова, зав. отделением пульмонологии, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 5, г. Барнаул»; e-mail: takkorn@rambler.ru

Tatyana A. Kornilova, MD, Head of the Pulmonology Department, Barnaul City Hospital No.5; e-mail: takkorn@rambler.ru

*Поступила 02.11.2024
Принята к печати 31.01.2025*

*Received November 02, 2024
Accepted January 31, 2025*