

К ВОПРОСУ О ВЗАИМОСВЯЗИ АНОСМИИ/ДИСГЕВЗИИ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ COVID-19

Бердюгина О.В., Гусев Е.Ю.

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Вопросы неспецифической иммунопрофилактики случаев заражения новой корона-вирусной инфекцией поднимались с момента объявления ВОЗ пандемии COVID-19. В ранее про-веденных исследованиях имеются многочисленные упоминания о том, что новая коронавирусная инфекция сопровождается проявлениями аносмии и дисгевзии. Целью данного исследования стало ретроспективное изучение взаимосвязи неспецифической иммунопрофилактики новой коронави-русной инфекции со случаями аносмии/дисгевзии у больных, перенесших COVID-19 на территории Свердловской области в 2020 году.

Изучены клинично-лабораторные данные 84 сотрудников многопрофильного медицинского учре-ждения, оказывавшего неотложную педиатрическую помощь. Все участники однократно перенесли инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Этиологическая диагностика включала обязательное молеку-лярно-биологическое исследование биообразцов. Концентрация антител к вирусу определялась с использованием набора реагентов SARS-CoV-2-IgG (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия). Часть обследованных (41 человек; 48,8% от всех) заявили о проведении по личной инициативе (без консультации с врачом) неспецифической иммунопрофилактической терапии COVID-19 в период объявления пандемии коронавирусной инфекции. С этой целью применялись: колекальциферол, ри-амиловир, IFN α -2b человеческий рекомбинантный, умифеновира гидрохлорида моногидрат, аскор-биновая кислота, ацетат цинка. У 58 человек (69,0% от всех) течение инфекции осложнялось потерей вкусовой чувствительности и обоняния (группа № 1), у 26 человек (31,0%) изменений вкуса и обо-няния не было выявлено (группа № 2). Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакета STATISTICA v. 12.5.192.5 (StatSoft, Inc., США), изучены базовые статистики, выполнен кластерный анализ.

Применение кластерного анализа позволило установить, что между наблюдениями аносмии/дисгевзии и использованием иммунопрофилактических средств связь существует. В частности, при-менение IFN α -2b человеческого рекомбинантного является протективным в отношении снижения числа случаев развития осложнения инфекции, в частности аносмии/дисгевзии, вызванной новым коронавирусом. Использование данного препарата показало снижение числа осложнения в 8,5 раза ($p = 0,03$). Также у пациентов при превентивном интраназальном использовании интерферона отме-чалось: снижение длительности госпитализации на 14,3% ($p = 0,01$), объема поражения тканей легких ($p = 0,03$), более высокие концентрации IgG к SARS-CoV-2 через 2 месяца после перенесенного за-болевания ($p = 0,001$).

Адрес для переписки:

Бердюгина Ольга Викторовна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: berolga73@rambler.ru

Address for correspondence:

Berdyugina Olga V.
Research Institute of Immunology and Physiology,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
620049, Russian Federation, Yekaterinburg,
Pervomayskaya str., 106.
Phone: 7 (343) 374-00-70.
E-mail: berolga73@rambler.ru

Образец цитирования:

О.В. Бердюгина, Е.Ю. Гусев «К вопросу
о взаимосвязи аносмии/дисгевзии и неспецифической
иммунопрофилактики COVID-19» // Российский
иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 117-124.
doi: 10.46235/1028-7221-1109-OTR
© Бердюгина О.В., Гусев Е.Ю., 2022

For citation:

O.V. Berdyugina, E.Yu. Gusev "On the relationship between
anosmia/dysgeusia and nonspecific immunoprophylaxis
COVID-19", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 117-124.
doi: 10.46235/1028-7221-1109-OTR
DOI: 10.46235/1028-7221-1109-OTR

Впервые получены данные о взаимосвязи использования иммунопрофилактических средств с проявлениями anosmia/дисгевзии при COVID-19. Показана протективная роль использования IFN α -2b человеческого рекомбинантного в отношении снижения числа случаев развития осложнения инфекции: anosmia/дисгевзии, степени повреждения легких, а также развития противовирусного гуморального иммунного ответа. Полученные данные могут быть использованы для обоснования клинических рекомендаций по профилактике новых вспышек коронавирусной инфекции. Ограничением полученных результатов может быть необходимость проведения дополнительных исследований на более широкой выборке респондентов.

Ключевые слова: anosmia, COVID-19, колекальциферол, риамилловир, умифеновира гидрохлорида моногидрат, аскорбиновая кислота, цинк, IFN α -2b человеческий рекомбинантный

ON THE RELATIONSHIP BETWEEN ANOSMIA/DYSGEUSIA AND NONSPECIFIC IMMUNOPROPHYLAXIS COVID-19

Berdyugina O.V., Gusev E.Yu.

Research Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The issues of non-specific immunoprophylaxis in the patients with new coronavirus infection have been raised since the WHO announced the COVID-19 pandemic. According to numerous studies, the new coronavirus infection is accompanied by manifestations of anosmia and dysgeusia. The purpose of this study was to perform a retrospective study of the relationships between nonspecific immunoprophylaxis of COVID-19 and conditions of anosmia/dysgeusia in the persons who underwent this infection in Sverdlovsk region over 2020.

We have studied clinical and laboratory data of 84 employees at the general medical institution providing emergency pediatric care. All participants suffered a single infection caused by SARS-CoV-2. Etiological diagnostics included mandatory virological PCR testing of biological samples. The concentration of antibodies to the virus was determined using a set of reagents for SARS-CoV-2-IgG detection (JSC Vector-Best, Novosibirsk, Russia). A sufficient part of this group ($n = 41$; 48.8% of total sample) reported self-administration of non-specific immunoprophylactic therapy of COVID-19 (without consulting a doctor) since the beginning of coronavirus pandemics. To this purpose, cholecalciferol, riamilovir, human recombinant IFN α -2b, umifenovir hydrochloride monohydrate, ascorbic acid, zinc acetate were used. In 58 cases (69% of total), clinical course of infection was complicated by loss of taste and sense of smell (group No. 1), in 26 people (31.0%), no changes in taste and sense of smell were detected (group No. 2). Statistical evaluation of the data was performed using STATISTICA v.12.5.192.5 package (StatSoft, Inc., USA). Along with basic statistics, cluster analysis was performed.

The use of cluster analysis allowed us to establish that there is a connection between the incidence of anosmia/dysgeusia and usage of distinct immunoprophylactic agents. In particular, the use of human recombinant IFN α -2b is protective in terms of reducing the number complications in COVID-19, especially, anosmia/dysgeusia caused by the new coronavirus. The use of this drug was associated with 8.5-fold decrease in the number of complications by ($p = 0.03$). Moreover, invasive intranasal usage of interferon, was associated with decreased hospitalization terms by 14.3% ($p = 0.01$); lower volume of lung tissue damage ($p = 0.03$), higher concentrations of IgG to SARS-CoV-2 at 2 months after reconvalescence ($p = 0.001$).

For the first time, data were presented on the relationship between usage of immunoprophylactic agents and manifestations of anosmia/dysgeusia in COVID-19. The protective role of human recombinant IFN α -2b has been shown in terms of reduced incidence of the disease complications, e.g., anosmia/dysgeusia, degree of lung damage, as well as development of an antiviral humoral immune response. The data obtained could be used to substantiate clinical recommendations for prevention of new outbreaks of coronavirus infection. The limitation of the obtained results is small number of cases, thus requiring additional studies in a wider sample of respondents.

Keywords: anosmia, COVID-19, cholecalciferol, riamilovir, umifenovir, ascorbic acid, zinc, IFN α -2b human recombinant

Работа выполнена по теме из Плана НИР «ИИФ» УрО РАН, № гос. регистрации 122020900136-4, руководитель — академик РАН, д.м.н., профессор А.В. Черешнев.

Введение

Вопросы неспецифической иммунопрофилактики случаев заражения новой коронавирусной инфекцией поднимались с момента объявления Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 года пандемии COVID-19 [3, 6, 11, 13]. Наряду с использованием средств индивидуальной защиты и в отсутствие на момент начала распространения инфекции вакцин, можно было полагать, что применение препаратов, содержащих противовирусные белки, витамины, микроэлементы позволит снизить риск заражения или обеспечит более легкое течение инфекционного заболевания.

В ранее проведенных исследованиях имеются многочисленные упоминания о том, что новая коронавирусная инфекция сопровождается проявлениями аносмии и дисгевзии [15]. Иногда данные симптомы являются единственным клиническим признаком заболевания [16]. Есть свидетельства того, что аносмия при коронавирусной инфекции связана с воспалением [12], в эксперименте показано, что процесс локализуется в зоне обонятельного эпителия [7]. Зафиксированы клинические случаи, где чувствительность в течение значительного времени не восстанавливается [4]. Следствием вышеописанных фактов является необходимость поиска факторов, позволяющих снизить риск появления аносмии/дисгевзии в последующие вспышки активности инфекции [17]. К настоящему моменту сведений, отражающих взаимосвязь между использованием неспецифических иммунопрофилактических препаратов в целях предотвращения инфицирования SARS-CoV-2 и проявлениями аносмии/дисгевзии, в литературе не имеется. Более того, появление таких данных в ближайшем будущем будет затруднительным ввиду того, что значительная часть населения планеты уже перенесла новую коронавирусную инфекцию, вызванную одним из штаммов возбудителя заболевания, с другой стороны, существует значительный пул вакцинированного населения, т. е. тех, кто использовал средства специфической иммунопрофилактики.

Целью данного исследования стало ретроспективное изучение взаимосвязи неспецифической иммунопрофилактики новой коронавирусной инфекции со случаями аносмии/дисгевзии у больных, перенесших COVID-19 на территории Свердловской области в 2020 году.

Материалы и методы

В период с 07 октября по 29 декабря 2020 года изучены клиничко-лабораторные данные 84 сотрудников многопрофильного медицинского учреждения, оказывавшего неотложную педиатрическую помощь жителям города Екатеринбурга. Все участники исследования работали в период пандемии новой коронавирусной инфекции, т. е. имели непосредственный контакт с первично необследованным контингентом пациентов. Индивидуальные средства защиты (медицинские маски), а также профилактическая обработка рук дезинфицирующими жидкостями использовались респондентами на работе и в бытовых условиях постоянно.

Представленная исследовательская работа не ущемляла права обследованных сотрудников лечебного учреждения, не подвергала опасности их жизнь и здоровье, осуществлялась с предварительного добровольного информированного согласия на использование полученных данных из медицинской документации и анкет, заполненных участниками исследования собственноручно. Исследования выполнены согласно положениям Приказа Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации», международных документов, основой которых является «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации» и ее последующие редакции, и документов Организации Объединенных Наций, касающихся прав пациента. Выполненная работа одобрена локальным этическим комитетом медицинского учреждения, экспертное заключение о возможности открытого опубликования полученных данных перед отправкой публикации в открытую печать утверждено членами экспертной комиссии ФГБУН ИИФ УрО РАН.

Все обследованные участники на момент экспертизы однократно перенесли новую коронавирусную инфекцию, первые случаи которой были зарегистрированы 08.12.2019 в Китайской народной республике, город Ухань, возбудитель — вирус SARS-CoV-2. Этиологическая диагностика заболевания пациентов включала обязательное молекулярно-биологическое тестирование соскоба эпителия слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки, согласно порядку выполнения молекулярно-биологических исследований, основанному на нормативных документах Министерства здравоохранения Российской Федерации (временные методические рекомендации). Выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса SARS-CoV-2, проведение реакции обратной транскрипции, а также осуществление полимеразной цепной реакции в реальном времени

производили не позднее 7 суток с момента клинико-инструментальной диагностики новой коронавирусной инфекции для верификации диагноза. РНК возбудителя заболевания обнаружена во всех случаях инфицирования вирусом.

Выполнение данной работы также включало анкетирование сотрудников на бумажных носителях для получения сведений общего характера (медицинский статус, наличие средств индивидуальной защиты, использование иммунопрофилактических препаратов и другое), преморбидного состояния (наличия инфекционных, аутоиммунных, аллергических, сердечно-сосудистых и других заболеваний, зависимостей), характера течения новой коронавирусной инфекции (выявленные изменения, синдромы, использованные в лечении лекарственные препараты), постморбидные изменения (обострение хронических и появление новых заболеваний), всего более 70 вопросов, а также получение сведений об уровне антител к вирусу SARS-CoV-2 класса G. Концентрация антител к вирусу определялась с использованием набора реагентов SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-Бест (D-5505, PV № РЗН 2021/14458, АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Часть обследованных (41 человек; 48,8% от всех) заявили о проведении по личной инициативе (без консультации с врачом) неспецифической иммунопрофилактической терапии COVID-19 в период объявления пандемии коронавирусной инфекции. С этой целью применялись следующие средства. Использование колекальциферола осуществляли путем приема раствора, содержащего действующее вещество в дозе 625–1250 МЕ в сутки перорально. Риамилон с профилактической целью принимали внутрь по 250 мг трижды в день. Иммунопрофилактика с использованием IFN α -2b человеческого рекомбинантного выполнялась путем закапывания в каждый носовой ход по 3000 МЕ действующего вещества дважды в день. Прием умифеновира гидрохлорида моногидрата с профилактической целью осуществлялся 2 раза в неделю по 100 мг перорально. Использование витамина С производили путем приема внутрь раствора, содержащего 250 мг аскорбиновой кислоты в 200 мл кипяченой охлажденной воды дважды в сутки. Ацетат цинка с профилактической целью применялся в дозировке 75–100 мг/сутки [8]. Иммунопрофилактические средства применялись длительно не менее трех недель и использовались до момента диагностирования заболевания COVID-19. Изучены случаи только изолированного применения иммунопрофилактических препаратов без предварительной вакцинации.

У 58 человек среди общего количества обследованных (69,0% от всех) течение новой коронавирусной инфекции осложнялось потерей вкусовой чувствительности (дисгевзия) и обоняния (аносмия). Не было обнаружено ни одного случая изолированной аносмии или дисгевзии. Данные пациенты составили группу исследования № 1. У другой части людей, 26 человек (31,0% от всех), изменений вкуса и обоняния не было выявлено, они были объединены в группу изучения № 2.

В группе № 1 было 19 (32,8%) врачей, 27 (46,6%) человек со средним и 3 (5,2%) — с младшим медицинским образованием, а также 9 (15,5%) человек иного персонала лечебного учреждения; группу № 2 составили 6 (23,1%) врачей, 17 (65,4%) медицинских сестер и 3 (11,5%) сотрудника вспомогательного персонала больницы. В первой группе было 8 (13,8%) мужчин во второй — 4 (15,3%). Медиана и межквартильный размах возраста группы № 1 составили 42,5 (32,8–49,3) лет, группы № 2 — 50,0 (43,5–53,5) лет. Метаболический синдром выявлялся в равных количествах у пациентов обеих групп: 10,3% и 11,6% (6 и 3 человека) соответственно в группе № 1 и в группе № 2. Различий в частоте переносимых в годы, предшествующие пандемии, острых респираторных вирусных инфекций, а также наличия хронических и острых сердечно-сосудистых, эндокринных, инфекционных заболеваний, болезней желудочно-кишечного тракта не отмечалось.

Длительность лечения заболевания COVID-19 в обеих группах была сходной, ее медиана составляла 21 сутки с межквартильным размахом от 15 до 29 дней. Временной промежуток от момента окончания терапии заболевания до анкетирования больных в обеих группах был равным и составлял 60 суток.

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием операционной системы Windows 10 (Microsoft Corporation, США): статистический пакет STATISTICA v. 12.5.192.5 (StatSoft, Inc., США); табличный процессор Microsoft Excel пакета офисного приложения Microsoft Office на базе процессора Intel® Pentium® CPU G2010 2.80GHz [2]. Данные представлены в виде количества случаев, процента от общего количества человек в группе, медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Изученные показатели имели преимущественно категориальный вид данных. Проверку нормальности распределения производили с использованием теста Колмогорова–Смирнова ($p < 0,05$ свидетельствовал о аномальном распределении изученных данных). Различия между группами оценивали с использованием теста Chi-Square. Уровень значимости (P-value) вероятности отказа от принимаемой статистической гипотезы счи-

тали равным 0,05. В оценке полученных данных был также использован кластерный анализ [1].

Результаты и обсуждение

На старте статистической обработки все данные, собранные в результате исследования, были подвергнуты кластерному анализу с целью ранжирования их на группы. Это позволяло выделить когорту связанных между собой критериев для последующего изучения. Центральный фрагмент полученного результата кластерного анализа представлен на рисунке 1.

Установлено, что в центре иерархического дерева среди более чем 100 изученных клинико-лабораторных и инструментальных данных оказались сведения о взаимосвязи случаев anosmia/дисгевзии при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 и применения сотрудниками лечебного учреждения, участвовавшими в исследовании, средств для неспецифической иммунопрофилактики. В связи с тем, что обе категории данных оказались расположенными ближе всех к центру кластера, они стали существенными признаками, определившими ранжирование остальных изученных показателей в единую когорту.

Последующему анализу выявленной взаимосвязи между anosmией/дисгевзией и неспецифической иммунопрофилактикой была посвящена данная работа.

На втором этапе исследования была произведена оценка значимости различий между фактическим и теоретическим распределением всех изученных клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Применен критерий согласия Пирсона – χ^2 (хи-квадрат). Предварительно убедились в возможности его использования с помощью теста Колмогорова–Смирнова.

Установлено, что в целом количество человек, осуществлявших неспецифическую иммунопрофилактику в группе с anosmией и дисгевзией при COVID-19 было 44,8% и значимо не отличалось от числа таких людей в группе без потери обоняния и вкуса – 57,7% (Колмогоров–Смирнов $d = 0,30$, $p < 0,01$; Chi-Square = 0,40, $p = 0,53$).

Интересными были данные по различию встречаемости случаев anosmией/дисгевзией у больных при использовании конкретных средств для неспецифической иммунопрофилактики COVID-19 в сравнении с теми реципиентами, кто не использовал их. В частности, не было обнаружено значимых различий между двумя группами при использовании: колекальциферола (Vitamin D3) – 42,3% случаев и 13,3% случаев для групп № 1 и № 2 соответственно (Chi-Square = 2,06, $p = 0,15$); риамиловира – 34,6% случаев и 53,3% случаев для групп № 1 и № 2 соответственно (Chi-Square = 0,55, $p = 0,46$); умифеновира

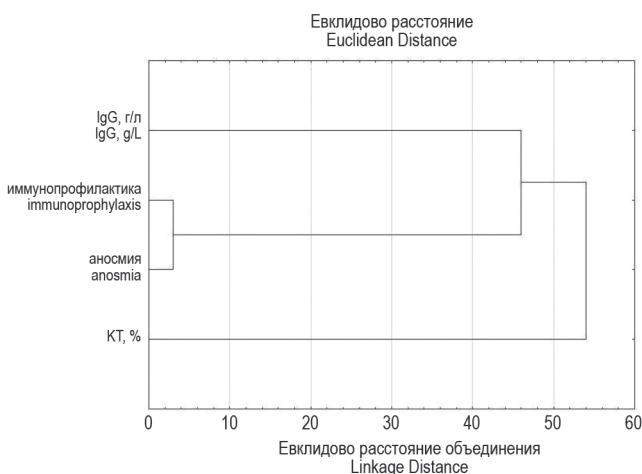


Рисунок 1. Фрагмент результата кластерного анализа клинико-лабораторных и инструментальных данных, полученных у обследованных, перенесших COVID-19

Примечание. Аносмия – случаи anosmией/дисгевзией; иммунопрофилактика – использование неспецифических иммунопрофилактических средств; IgG, г/л – антитела к SARS-CoV-2 класса G; КТ, % – процент поражения тканей легких, установленный методом компьютерной томографии; Евклидово расстояние объединения.

Figure 1. Fragment of the result of cluster analysis of clinical, laboratory and instrumental data obtained from the examined patients who underwent COVID-19

Note. Anosmia, cases of anosmia / dysgeusia; immunoprophylaxis, use of nonspecific immunoprophylactic agents; IgG, g/L, antibodies to SARS-CoV-2 class G; КТ, %, percentage of lung tissue damage determined by computed tomography; linkage distance, Euclidean linkage distance

гидрохлорида моногидрата – 11,5% случаев и 1% случаев для групп № 1 и № 2 соответственно (Chi-Square = 1,67, $p = 0,20$); аскорбиновой кислоты (витамин С) – 3,9% случаев и 1% случаев для групп № 1 и № 2 соответственно (Chi-Square = 0,57, $p = 0,45$); цинка – 3,9% случаев и 1% случаев для групп № 1 и № 2 соответственно (Chi-Square = 0,57, $p = 0,45$).

Вместе с тем выявлены достоверные различия в наблюдении фактов отсутствия anosmией/дисгевзией среди тех, кто использовал IFN α -2b человеческий рекомбинантный – 3,9% случаев в сравнении с 33,3% случаев для групп № 1 и № 2 соответственно (Chi-Square = 4,68, $p = 0,031$). У пациентов – перенесших COVID-19 в отсутствие anosmией/дисгевзией – на фоне превентивного использования интерферона помимо отмеченного феномена отмечались: достоверное снижение длительности госпитализации на 14,3%, что составляло примерно 2 суток (Chi-Square = 6,51, $p = 0,011$); достоверное снижение объема поражения тканей легких, выявленное методом компьютерной томографии на 26,0% – медианные значения и межквартильный размах 13,5 (5,0–

25,0) % и 10,0 (5,3-26,0) % для групп № 1 и № 2 соответственно (χ^2 -критерий = 4,54, $p = 0,034$); значительно более высокие (в 3,5 раза) концентрации IgG к SARS-CoV-2 после перенесенного заболевания на момент обследования (60 суток) — медианные значения и межквартильный размах 5,4 (4,9-16,0) BAU/мл (binding antibody units, единицы связывающих антител) в сравнении с 18,8 (18,1-20,3) BAU/мл для групп № 1 и № 2 соответственно (χ^2 -критерий = 25,19, $p = 0,001$).

Вышеописанные особенности согласовались с данными кластерного анализа (см. рис. 1), где в центре иерархического дерева оказались данные об объеме поражения тканей легких, установленные методом компьютерной томографии, и концентрации антител к SARS-CoV-2 класса G после перенесенной инфекции.

Никакие другие среди изученных показателей не имели значимых отличий у больных с наличием и отсутствием чувствительности при COVID-19 (группа № 1 и группа № 2). В частности, не было выявлено связи с тяжестью течения заболевания (легкое/среднетяжелое/тяжелое), восстановлением трудоспособности (полное/частичное/сохранилась утомляемость), фактами курения (табака/электронных сигарет), случаями пневмонии в процессе COVID-19, видом лечения (стационарное/амбулаторное), наличием клинических показаний для проведения компьютерной томографии, наличием аллергических реакций в анамнезе и многих других показателей.

В связи с тем, что в группах № 1 и № 2 были обнаружены различия во взаимосвязи профилактического использования IFN α -2b человеческого рекомбинантного с проявлениями аносмии/дисгевзии при заболевании новой коронавирусной инфекцией, дополнительно исследовали есть ли различие между разными клинико-лабораторными показателями среди тех, кто использовал IFN α -2b человеческий рекомбинантный в целях профилактики заражения новой коронавирусной инфекцией и всеми остальными респондентами, т. е. теми, кто ничего не использовал или использовал другие иммунопрофилактические средства.

Показано, что во всех случаях, когда был использован IFN α -2b человеческий рекомбинантный через 60 суток наблюдения все пациенты заявили о полном восстановлении состояния здоровья после перенесенного заболевания, среди тех, кто не использовал интерферон таких оказалось 80,4% (т. е. 4/5 всех случаев). Однако, как можно полагать, это лишь тенденция к различию сравниваемых параметров оценки состояния больного, поскольку достоверность различий для клинических показателей показана не была (χ^2 -критерий = 0,14, $p = 0,71$).

Известно, что в ранее опубликованных работах неоднократно сообщалось о том, что COVID-19 сопровождается случаями как изолированной аносмии, так и сочетанной с дисгевзией. В частности, согласно данным ряда авторов, встречаемость нарушения восприятия вкуса и запаха при новой коронавирусной инфекции составляет 47-49% [5, 14]. В настоящем исследовании данные показали несколько более высокие значения распространения осложнения, в частности — 69,0% случаев, несмотря на то, что пациенты с подобным осложнением инфекционного заболевания не отбирались в исследование на основании данного критерия. По-видимому, такие различия можно связать с тем, что представленные в исследовании данные были получены в период первой волны коронавирусной инфекции, штамм возбудителя которой обладал более выраженным нейротропным действием [9].

В связи с тем, что о взаимосвязи между применением неспецифических иммунопрофилактических средств и потерей вкусовой и обонятельной чувствительности больных COVID-19 ранее в научных исследованиях не сообщалось, интересным стало проанализировать выявленные случаи с оценкой возможной этой взаимосвязи. В частности, применение кластерного анализа в изучении полученных данных позволило установить, что между наблюдениями аносмии/дисгевзии и использованием иммунопрофилактических средств связь существует. В частности, применение IFN α -2b человеческого рекомбинантного является протективным в отношении снижения числа случаев развития осложнения инфекции, в частности аносмии/дисгевзии, вызванной новым коронавирусом. Использование данного препарата показало снижение числа этого осложнения в 8,5 раза ($p = 0,03$). Также у пациентов при превентивном интраназальном использовании интерферона отмечалось: снижение длительности госпитализации на 14,3% ($p = 0,01$), объема поражения тканей легких ($p = 0,03$), более высокие концентрации IgG к SARS-CoV-2 через 2 месяца после перенесенного заболевания ($p = 0,001$). Подтверждением выявленной взаимосвязи стал кластерный анализ, в связи с тем, что перечисленные параметры образовали центр однородных элементов иерархического дерева и имели наименьшее расстояние до его ядра.

Некоторыми исследователями ранее упоминалось, что аносмия чаще была у курильщиков табака и пациентов с аллергическими заболеваниями, преимущественно дыхательной системы [10]. Согласно полученным нами данным, действительно аносмия встречалась в 10 раз чаще у курильщиков табака или электронных сигарет, а также вдвое чаще у тех, кто имел аллергические

заболевания, однако достоверных различий установлено не было, по-видимому ввиду ограниченности количества наблюдений.

Между тем, у полученных результатов есть два ограничения. Во-первых, небольшая выборка исследования, на которой получены представленные данные, и, во-вторых, отсутствие контроля при использовании иммунопрофилактических средств. Однако, в связи с тем, что сотрудники лечебного учреждения, в котором оказывалась медицинская помощь в период пандемии коронавируса, являются информированными, квалифицированными специалистами действовали в интересах сохранения собственного здоровья, а также ознакомлены с порядком приема препаратов (дозировки, длительность курса) данных групп фармацевтических средств, можно полагать, что данное ограничение может рассматриваться как условное. Более того, если даже на выборке такого объема были показаны результаты, обладающие статистической значимостью, то заключение выполненного исследования может считаться обоснованным.

Заключение

Впервые получены данные об отрицательной взаимосвязи использования неспецифичных к

конкретному вирусу иммунопрофилактических средств с проявлениями anosмии / дисгевзии при COVID-19. Показана протективная роль использования IFN α -2b человеческого рекомбинантного в отношении снижения числа случаев развития легочных и нейрогенных осложнений инфекции. Полученные данные могут быть использованы для обоснования клинических рекомендаций по неспецифической профилактике новых вспышек коронавирусной инфекции. Ограничением полученных результатов может быть необходимость проведения дополнительных исследований на более широкой выборке респондентов и более детальное изучение конкретных иммуномодулирующих препаратов.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность министру здравоохранения Свердловской области к.м.н. А.А. Карлову, заведующей эпидемиологическим отделом ГАУЗ СО «ДГКБ № 9» г. Екатеринбурга Т.А. Катунцевой, директору ФГБУН «ИИФ» УрО РАН д.ф.-м.н., профессору О.Э. Соловьевой за помощь в организации данного исследования.

Список литературы / References

1. Леончик Е.Ю. Кластерный анализ: терминология, методы, задачи. Одесса, 2011. 68 с. [Leonchik E.Yu. Cluster analysis: terminology, methods, tasks]. Odessa, 2011. 68 p.
2. Макарова Н.В. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT: методическое пособие. СПб.: Политехника-сервис, 2012. 178 с. [Makarova N.V. Statistical analysis of biomedical data using statistical software packages Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT: a manual. St. Petersburg: Politehnika-service, 2012. 178 p.
3. Bakadia B.M., He F., Souho T., Lamboni L., Ullah M.W., Boni B.O., Ahmed A.A.Q., Mukole B.M., Yang G. Prevention and treatment of COVID-19: Focus on interferons, chloroquine/hydroxychloroquine, azithromycin, and vaccine. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, Vol. 133, 111008. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111008.
4. Burges Watson D.L., Campbell M., Hopkins C., Smith B., Kelly C., Deary V. Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PLoS One*, 2021, Vol. 16, no. 9, e0256998. doi: 10.1371/journal.pone.0256998.
5. Butowt R., von Bartheld C.S. Anosmia in COVID-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. *Neuroscientist*, 2021, Vol. 27, no. 6, pp. 582-603.
6. Cerullo G., Negro M., Parimbelli M., Pecoraro M., Perna S., Liguori G., Rondanelli M., Cena H., D'Antona G. The long history of vitamin C: from prevention of the common cold to potential aid in the treatment of COVID-19. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 574029. doi: 10.3389/fimmu.2020.574029.
7. de Melo G.D., Lazarini F., Levallois S., Hautefort C., Michel V., Larrous F., Verillaud B., Aparicio C., Wagner S., Gheusi G., Kergoat L., Kornobis E., Donati F., Cokelaer T., Hervochon R., Madec Y., Roze E., Salmon D., Bourhy H., Lecuit M., Lledo P.M. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci. Transl. Med.*, 2021, Vol. 13, no. 596, eabf8396. doi: 10.1126/scitranslmed.abf8396.
8. EVMS Critid Care Covid-19 / Paul Marik // Management protocol 04-06-2020. Norfolk, Virginia 2020. 20 p.
9. Freni F., Meduri A., Gazia F., Nicastro V., Galletti C., Aragona P., Galletti C., Galletti B., Galletti F. Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. *Am. J. Otolaryngol.*, 2020, Vol. 41, no. 5, 102612. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102612.
10. Galluzzi F., Rossi V., Bosetti C., Garavello W. Risk factors for olfactory and gustatory dysfunctions in patients with SARS-CoV-2 Infection. *Neuroepidemiology*, 2021, Vol. 55, no. 2, pp. 154-161.

11. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattoa H.P. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 2020, Vol. 12, no. 4, 988. doi: 10.3390/nu12040988.
12. Gusev E., Sarapultsev A., Hu D., Chereshev V. Problems of pathogenesis and pathogenetic therapy of COVID-19 from the perspective of the general theory of pathological systems (general pathological processes). *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 14, 7582. doi: 10.3390/ijms22147582.
13. Iddir M., Brito A., Dingeo G., Fernandez Del Campo S.S., Samouda H., La Frano M.R., Bohn T. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*, 2020, Vol. 12, no. 6, 1562. doi: 10.3390/nu12061562.
14. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L., Royer P.Y., Lepiller Q., Gendrin V., Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med. Mal. Infect.*, 2020, Vol. 50, no. 5, pp. 436-439.
15. Mehraeen E., Behnezhad F., Salehi M.A., Noori T., Harandi H., SeyedAlinaghi S. Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2021, Vol. 278, no. 2, pp. 307-312.
16. Meng X., Deng Y., Dai Z., Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am. J. Otolaryngol.*, 2020, Vol. 41, no. 5, 102581. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102581.
17. Mutiawati E., Fahrani M., Mamada S.S., Fajar J.K., Frediansyah A., Maliga H.A., Ilmawan M., Emran T.B., Ophinni Y., Ichsan I., Musadir N., Rabaan A.A., Dhama K., Syahrul S., Nainu F., Harapan H. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms – a systematic review and meta-analysis. *F1000Res.*, 2021, Vol. 10, 40. doi: 10.12688/f1000research.28393.1.

Авторы:

Бердюгина О.В. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Гусев Е.Ю. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Berdyugina O.V., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Research Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Gusev E.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Inflammation Immunology, Research Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 13.05.2022
Принята к печати 28.05.2022

Received 13.05.2022
Accepted 28.05.2022