



Влияние специализированного лечебного питания на улучшение качества жизни и восстановление пациентов с COVID-19: проспективное открытое мультицентровое сравнительное в двух группах наблюдательное исследование

С.В. Свиридов¹, К.Ю. Крылов^{1,2}, И.В. Веденина¹, М. Рубанес³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Недостаточность питания и снижение мышечной массы у пациентов с COVID-19 приводит к увеличению времени респираторной поддержки, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре, а также к снижению мышечной силы и качества жизни у пациентов в периоде восстановления после вирусной пневмонии, вызванной COVID-19. **Цель** — изучить влияние дополнительной нутриционной поддержки на восстановление физического здоровья пациентов с COVID-19. **Материал и методы.** Проспективное открытое мультицентровое сравнительное обсервационное исследование с участием двух групп, инициированное исследователем для оценки влияния специализированной пищевой смеси (ONS) Nutridrink® 200 мл на способность пациентов с COVID-19 к восстановлению здоровья. В исследование включены пациенты по соответствующим критериям: возраст 18–69 лет; наличие подтвержденной COVID-19-инфекции; необходимость респираторной поддержки; способность принимать пищу в количестве 60% и более от общей потребности; наличие подписанного пациентом информированного согласия. Одна группа получала дополнительную пероральную нутриционную поддержку, ежедневно в течение 28 дней с даты включения. В другой группе пациенты получали стандартную диету. Основными конечными точками исследования были оценка качества жизни по шкале SF-36 и изменение кистевого усилия между 3-м и 1-м визитом. Дополнительными контрольными точками исследования были сроки госпитализации и сроки проведения респираторной поддержки в стационаре. **Результаты.** В исследование включено 205 человек, инфицированных коронавирусной инфекцией COVID-19. Окончательно в исследование было включено 185 человек. Медиана возраста — 55 лет. Большую часть исследуемых составили мужчины — 57,84% ($n=107$). При оценке пациентов по физическому компоненту шкалы качества жизни SF-36 были получены статистически достоверные отличия между контрольной и исследовательской группами на 4-м визите — $44,28 \pm 5,45$ и $46,58 \pm 6,76$ соответственно ($p=0,012$). Сила мышц статистически достоверно отличалась в контрольной ($\Delta 4,01 \pm 1,15$ даН) и исследовательской ($\Delta 6,1 \pm 2,06$ даН) группах ($p < 0,0001$). Сроки проведения респираторной поддержки были существенно ниже в исследовательской группе — $6,7 \pm 1,30$ против $8,14 \pm 1,52$ дней в контрольной группе ($p < 0,0001$). В группе с дополнительной нутриционной поддержкой также статистически достоверно снижались сроки госпитализации. В контрольной группе госпитализация продолжалась в среднем $16,47 \pm 2,93$ дней, тогда как в исследовательской — $13,16 \pm 2,69$ дней ($p < 0,0001$). **Заключение.** Дополнительная пероральная нутриционная поддержка, проводимая у пациентов с COVID-19, нуждающихся в поддержке кислородом, улучшает реабилитационный потенциал, в том числе за счет сохранения мышечной массы и функции мышц, снижает потребность в кислородной поддержке и сроки госпитализации.

Ключевые слова: нутриционная поддержка; коронавирусная инфекция; пероральная нутритивная поддержка; восстановление; кистевое усилие.

Для цитирования: Свиридов С.В., Крылов К.Ю., Веденина И.В., Рубанес М. Влияние специализированного лечебного питания на улучшение качества жизни и восстановление пациентов с COVID-19: проспективное открытое мультицентровое сравнительное в двух группах наблюдательное исследование // *Клиническое питание и метаболизм*. 2020;1(4): 165–177. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr65103>

Поступила: 14.04.2021 **Принята:** 02.06.2021 **Опубликована:** 05.07.2021

The Effects of Oral Nutritional Support on the Ability of the COVID-19 Patients to Recover: A Prospective, Open, Multicenter, Comparative in Two Groups, Observational Study

S.V. Sviridov¹, K.Yu. Krylov^{1, 2}, I.V. Vedenina¹, M. Rubanes³

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

Background. Nutritional insufficiency and decreased muscle mass of patients diagnosed with COVID-19 leads to prolonged respiratory support, stay in ICU and hospital, as well as reduced muscle strength and quality of life in the recovery period after a viral pneumonia caused by COVID-19. **Aims:** To study the effects of oral nutritional support on the physical health recovery of COVID-19 patients. **Materials and methods.** A prospective, open, multicenter, comparative observational study of two groups, observational study was initiated to evaluate the effects of oral nutritional support (ONS) by Nutridrink® 200 ml on the ability of COVID-19 patients to recover. The patients with these criteria were included in the study: aged 18–69; a confirmed COVID-19 infection; requires respiratory support; ability to consume more than 60% of food from the total required; presence of a signed consent form. One group received supplementary oral nutritional support (ONS) everyday for 28 days from the day of inclusion. The other group received standard diet. The primary endpoint was the evaluation of quality of life using the SF-36 questionnaire and the changes in the hand grip strength between the 3rd and 1st visits. Secondary endpoints of the study were length of stay in hospital and duration of respiratory support in the hospital. **Results.** 205 patients with a COVID-19 infection were included in the study. The final number of patients included in the study was 185 patients. Median age was 55 years old. The majority of patients were male — 57.84% (107 patients). Upon evaluation of the physical component of quality of life using the SF-36 questionnaire, we obtained a statistically significant difference between the control and study groups on the 4th visit — 44.28 ± 5.45 and 46.58 ± 6.76 respectively ($p=0.012$). Muscle strength was statistically different in the control ($\Delta 4.01 \pm 1.15$ daN) and study ($\Delta 6.1 \pm 2.06$ daN) groups ($p < 0.0001$). The duration of respiratory support was significantly lower in the study group, 6.7 ± 1.30 days as opposed to 8.14 ± 1.52 days in the control group ($p < 0.0001$). Also, in the group with oral nutritional support, there was a statistically significant decrease in the length of stay in hospital. In the control group, the average length of stay in hospital was 16.47 ± 2.93 days, whereas in the study group it was 13.16 ± 2.69 days ($p < 0.0001$). **Conclusion.** Oral nutritional support given to oxygen dependent COVID-19 patients improves rehabilitation potential including preservation of muscle mass and function, reducing oxygen support requirements and length of stay in hospital.

Keywords: nutritional support; coronavirus infection; peroral nutritional support; recovery; hand grip strength.

For citation: Sviridov SV, Krylov KYu, Vedenina IV, Rubanes M. The Effects of Oral Nutritional Support on the Ability of the COVID-19 Patients to Recover: A Prospective, Open, Multicenter, Comparative in Two Groups, Observational Study. *Clinical nutrition and metabolism*. 2020;1(4):165–177. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr65103>

Received: 14.04.2021 **Accepted:** 02.06.2021 **Published:** 05.07.2021

Обоснование

Пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19, создает абсолютно новые и неизученные проблемы для пациентов и здравоохранения во всем мире. Тяжелое течение заболевания, в том числе повреждение легких, требуют различных видов респираторной поддержки как в отделении реанимации и интенсивной терапии, так и в клинических инфекционных отделениях [1, 2].

Основной группой риска, в которой наблюдаются высокая частота неблагоприятных исходов и более высокий уровень смертности, — это пожилые, лица с выраженной сочетанной сопутствующей патологией, а также пациенты с белково-энергетической

Список сокращений

ИПК — индивидуальная регистрационная карта COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) — коронавирусная инфекция 2019 года
NIS (Nutritional Impact Symptom) — шкала симптомов нутриционного воздействия
PCFS Scale (Post-COVID-19 Functional Status) — шкала функционального статуса после COVID-19
SF-36 (Short Form-36) — неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента

недостаточностью. Зависимость от респираторной поддержки, выраженный иммунный ответ организма, сопутствующая патология, пожилой возраст обычно связаны с высоким риском развития недостаточности питания, что само по себе является фактором риска развития дополнительных инфекционно-воспалительных осложнений, увеличения времени пребывания на респираторной поддержке, в отделении реанимации и интенсивной терапии, в стационаре.

Рекомендации по нутриционной поддержке пациентов с коронавирусной инфекцией от Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) предлагают использовать дополнительную нутриционную поддержку в виде сиппинга там, где это возможно [3].

Это особенно актуально для пациентов, которые восстанавливаются после тяжелого течения заболевания и пребывания на респираторной поддержке, поскольку они наиболее подвержены развитию катаболизма и потере мышечной массы.

Недостаточность питания и снижение мышечной массы у данной категории пациентов обуславливает более длительную респираторную поддержку, увеличение времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре, а также снижение мышечной силы и, соответственно, качества жизни, увеличение сроков астенизации у пациентов в периоде восстановления после вирусной пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией.

Таким образом, применение дополнительной нутриционной поддержки пациентам с респираторной терапией на этапе перевода их на самостоятельное питание может ускорить восстановление, улучшить качество жизни пациентов, перенесших вирусную пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Цель исследования — изучить влияние дополнительной нутриционной поддержки на восстановление физического здоровья пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проспективное открытое мультицентровое сравнительное обсервационное исследование с участием двух групп, инициированное исследователем для оценки влияния специализированной пищевой смеси (ONS) Nutridrink® 200 мл на способность пациентов с COVID-19 к восстановлению здоровья.

Врачи-исследователи проводят скрининг пациентов в соответствии с критериями включения/

исключения, информируют пациентов о целях и методах исследования, получают информированное согласие пациентов и включают пациентов в исследование. Пациенты рандомизируются в исследовательскую и контрольную группы по сквозному алгоритму с использованием генератора случайных чисел «вихрь Мерсенна». Независимо от центра и врача-исследователя следующий зарегистрированный пациент автоматически назначается в ту или иную группу, после того как врач-исследователь принимает решение о включении пациента. Информация о распределении пациента становится известна врачу и пациенту. Если пациента исключают из исследования, его номер рандомизации возвращается в общий пул чисел.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включают пациентов, одновременно соответствующие всем критериям включения, указанным ниже:

- возраст 18–69 лет;
- наличие подтвержденной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (на основании данных лабораторной диагностики и/или компьютерной томографии);
- необходимость респираторной поддержки (инсуффляция кислорода, неинвазивная вентиляция легких, искусственная вентиляция легких (при условии сохранения возможности самостоятельного приема пищи, в том числе в прон-позиции);
- способность самопроизвольно принимать пищу в количестве 60% и более от потребности в энергии и белке (возможность самопроизвольного приема пищи определяется методом трехглотковой пробы; потребляемая пища контролируется методом «четверти тарелки»);
- наличие подписанного пациентом информированного согласия на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критерии невключения. Если пациент соответствует хотя бы одному из критериев невключения, указанных ниже, он не включается в исследование:

- сахарный диабет;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- системное заболевание;
- онкологическое заболевание в активной фазе;
- плохой прогноз выживаемости.

Критерии исключения. Если в процессе исследования пациент соответствует хотя бы одному из нижеперечисленных критериев исключения, то он исключается из исследования:

- ухудшение состояния пациента, требующее его перевода на энтеральное зондовое и/или парентеральное питание;
- возникновение осложнений, требующих хирургических вмешательств;
- перевод пациента для лечения в другой стационар;
- осложнения применения препарата для дополнительной нутриционной поддержки (диарея, тошнота, рвота);
- отзыв пациентом информированного согласия на включение в исследование и обработку персональных данных.

Условия проведения

В исследование было включено 5 центров из 4 регионов Российской Федерации:

- ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 ДЗМ, Москва;
- СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург;
- СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница, Санкт-Петербург;
- БУЗОО «Городская клиническая больница № 11, Омск;
- МАУ «Центральная городская клиническая больница № 24, Екатеринбург.

Продолжительность исследования

Всего исследование включало скрининг и 4 визита: В0 (скрининг) и В1–В4 (наблюдение).

Скрининговый визит проводился в день поступления пациента в отделение интенсивной терапии или когда пациенту назначали респираторную кислородную поддержку в инфекционном отделении.

Визит 1 проводился в тот же день, что и визит скрининга.

Визит 2 проводился в день перевода пациента из отделения интенсивной терапии в инфекционное отделение или в день прекращения респираторной поддержки (7–14-й дни с даты первого визита).

Визит 3 проводился в день выписки пациента из медицинской организации для последующего долечивания или амбулаторного наблюдения (примерно 14–21-й день с даты первого визита).

Визит 4 производился через 28 дней после Визита 1.

Методы регистрации исходов

Врачи-исследователи использовали электронные формы индивидуальных регистрационных карт (ИРК) и электронные отчеты о нежелательных явлениях, которые автоматически создавались в об-

щей электронной ИРК для сбора данных. Врачи заполняли также электронные анкеты качества жизни по номеру визита со слов пациентов.

В исследовании использованы следующие параметры эффективности вмешательства.

1. Показатели качества жизни на основе опросника качества жизни SF-36 [4].

ИРК-анкеты SF-36 заполнялись врачом-исследователем со слов пациентов во время личного (визиты 1–3) и удаленного (визит 4) контакта:

- общий балл индикатора качества жизни (балл);
- показатель качества жизни «физическая составляющая здоровья» (балл);
- показатель качества жизни «психическая составляющая здоровья» (балл).

2. Изменение кистевого усилия.

Абсолютные значения силы рук пациента измерялись врачом-исследователем с использованием динамометра DK-50 (Китай) на визитах 1–3. Далее для оценки изменений был рассчитан составной показатель, представляющий разницу в силе сжатия кисти пациента на визите 3 и на визите 1.

3. Продолжительность респираторной поддержки.

Показатель измерялся врачом-исследователем как период времени (дни) между датой назначения пациенту респираторной кислородной поддержки (визит 1) и датой ее прекращения (визит 2).

4. Продолжительность пребывания в больнице.

Показатель измерялся врачом-исследователем как период времени (в днях) между датой госпитализации пациента (согласно истории болезни) и датой выписки из стационара (визит 3).

5. Изменения тяжести состояния пациента по шкале функционального статуса после COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status, PCFS) [5].

Оценка степени тяжести по стандартизированной шкале от 0 до 4 проводилась врачом-исследователем со слов пациентов во время личного (визиты 1–3) и удаленного (визит 4) контакта.

6. Изменения шкалы симптомов нутриционного воздействия (Nutritional Impact Symptom NIS).

Чек-лист включает 12 симптомов и шкалу тяжести каждого симптома от 1 до 4. Таким образом, минимальный общий балл чек-листа составляет 12 (при отсутствии симптомов), максимальный — 48. Для оценки изменений для каждого пациента на каждом визите (визиты 1–4) сумма баллов имеющихся симптомов рассчитывалась как разница между фактическим и минимальным баллом. Дополнительно для каждого визита рассчитывалась дисперсия шкалы значений >1.

В ходе исследования оценивались первичные и вторичные конечные точки.

Описание медицинского вмешательства

Исследуемая группа получала дополнительную пероральную нутриционную поддержку методом сиппинга препаратом Нутридринк ОНС 200 мл, по 2 флакона (400 мл) ежедневно в течение 28 дней с даты включения. В условиях стационара дополнительная пероральная нутриционная поддержка была добавлена к стандартной лечебной диете пациента. После выписки из стационара пациент получал в свое распоряжение необходимое количество Нутридринк ОНС 200 мл в расчете 400 мл/сут и принимал его в дополнение к своему обычному и привычному питанию. Нутридринк ОНС 200 мл рекомендовалось принимать между основными приемами пищи. В другой группе пациенты получали стандартную больничную диету, а при выписке из больницы — обычную привычную диету.

Исходы исследования

Основной исход исследования:

- оценка качества жизни «Компонент физического здоровья» по опроснику SF-36;
- оценка качества жизни «Компонент психического здоровья» по опроснику SF-36;
- оценка качества жизни «Общее качество жизни» по опроснику SF-36;
- изменение кистевого усилия (деканьютон) между визитами 3 и 1.

Дополнительные исходы исследования:

- продолжительность (дней) пребывания пациента на респираторной поддержке или в отделении интенсивной терапии между визитом 2 и визитом 1;
- общая продолжительность (дней) госпитализации пациента вплоть до визита 3;
- показатель тяжести состояния пациента по шкале функционального статуса после COVID-19 (PCFS) на каждом визите;
- показатель шкалы симптомов нутриционного воздействия (NIS) на каждом визите.

Конечная точка «Смертность от всех причин» не могла быть проанализирована во время исследования, поскольку пациенты, у которых наблюдались ухудшение состояния и потребность в искусственной вентиляции легких с невозможностью самостоятельного приема пищи, не были включены или были исключены из исследования. Согласно информации, полученной от врачей-исследователей, с начала наблюдения по разным причинам умерло 6 пациентов, которые ранее дали свое информированное согласие на участие в исследовании, но были исключены из-за ухудшения их состояния: 3 пациента из исследовательской группы и 3 пациента из контрольной группы. Дополнительно по результатам исследова-

ния была проанализирована частота нежелательных явлений и побочных реакций.

Анализ в подгруппах

Для каждого параметра эффективности анализ проводился для всей популяции, в подгруппах мужчины/женщины и моложе 55 лет/55 лет и старше.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено решением Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований (Выписка из протокола № 11 заседания от 19 июня 2020 г.).

Информационный листок пациента и информированное согласие создавались автоматически при регистрации нового пациента. Документ содержит исходные данные, включая указание даты, времени и IP, с которого происходило подписание. Документ подписывался либо простой электронной подписью с двухфакторной аутентификацией на экране мобильного устройства, либо на бумаге с последующим сканированием или фотографированием подписанного документа.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ проводился под руководством ответственного биостатистика в соответствии с применимыми требованиями с использованием подходящего программного обеспечения для статистического анализа.

В статистический анализ вошли данные всех пациентов, для которых есть оценка эффектов вмешательства по крайней мере для одного визита. Восполнение недостающих данных производилось методом отдельных подстановок с использованием подхода LOCF (last observation carried forward) в предположении, что для показателей ожидается положительная динамика изменений.

Нулевая гипотеза отражала отсутствие различий между группами, альтернативная — наличие различий по показателю между группами вмешательства и контрольной.

Для анализа данных по опроснику качества жизни SF-36 и его компонентам проведен двухфакторный дисперсионный анализ. Кроме того, дополнительно проводились попарные сравнения по визитам в группах с использованием соответствующего варианта *t*-критерия Стьюдента.

Для остальных переменных, данные которых не рассматривались как непрерывные, предусматривалось использование непараметрических критериев (критерия Вилкоксона для сравнения динамики из-

менений внутри групп и Манна–Уитни для анализа значений между группами на визитах). Кроме того, для оценки изменения тяжести состояния пациента по шкале функционального статуса после инфицирования COVID-19 и изменения индекса симптомов нутриционного воздействия для пациентов с истощением был проведен анализ с использованием критерия Манна–Уитни для разностей значений на визитах 1 и 4.

Для каждой переменной был проведен анализ в подгруппах по полу и возрасту (<55 и ≥55 лет). Анализ в подгруппах проведен с использованием того же метода, что и в основной совокупности.

В исследовании использован двусторонний уровень значимости, равный 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 205 человек, инфицированных коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии или получающих респираторную кислородную поддержку в инфекционных отделениях исследовательских центров в соответствии с критериями включения/исключения. По причинам, связанным с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями, зафиксировано 6 летальных исходов среди пациентов, которые ранее дали свое информированное согласие на участие в исследовании, но были до начала наблюдений исключены в связи с ухудшением их состояния здоровья: 3 пациента из исследовательской группы и 3 пациента из контрольной группы.

После оценки качества заполнения ИРК под наблюдением остались 185 человек. Распределение по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Основные результаты исследования

При оценке пациентов по физическому компоненту шкалы качества жизни SF-36 были получены

статистически достоверные отличия между контрольной и исследовательской группами на 4-м визите — $44,28 \pm 5,45$ и $46,58 \pm 6,76$ соответственно ($p=0,012$). Не получено статистически достоверных отличий в целом по выборке между двумя группами при оценке качества жизни по шкале SF-36 и ее психологическому компоненту (табл. 2).

Изменение силы мышц, измеренное путем кистевой динамометрии, статистически достоверно отличалось в контрольной ($44,01 \pm 1,15$ даН) и исследовательской ($46,1 \pm 2,06$ даН) группах ($p < 0,0001$).

При анализе дополнительных исходов заболевания были также выявлены статистически достоверные отличия между группами. Так, сроки проведения респираторной поддержки были существенно ниже в исследовательской группе — $6,7 \pm 1,30$ против $8,14 \pm 1,52$ дней в контрольной группе ($p < 0,0001$). В группе с дополнительной нутриционной поддержкой также статистически достоверно снижались сроки госпитализации. В контрольной группе госпитализация продолжалась в среднем $16,47 \pm 2,93$ дней, тогда как в исследовательской — $13,16 \pm 2,69$ ($p < 0,0001$).

Дополнительные результаты исследования

При анализе основных исходов исследования в подгруппах, разделенных по половому признаку, были получены статистически достоверные различия между контрольной и исследовательской группами на визитах 3 и 4 в подгруппе мужчин по физическому компоненту шкалы качества жизни SF-36. На визите 3 в контрольной группе участниками было набрано $42,8 \pm 2,96$ балла, в исследовательской — $44,20 \pm 3,62$ балла ($p=0,037$), а на визите 4 — $45,39 \pm 3,38$ и $47,80 \pm 5,14$ баллов соответственно ($p=0,007$).

При анализе общего балла по шкале качества жизни SF-36 и ее психологическому компоненту

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по полу и возрасту

Table 1. Patients distribution into groups by sex and age

Параметры	Группа		Всего
	Исследовательская	Контрольная	
Число пациентов в группе, <i>n</i> , из них:	95	90	185
• мужчин, <i>n</i>	56	51	107
• женщин, <i>n</i>	39	39	78
• <55 лет, <i>n</i>	48	43	91
• ≥55 лет, <i>n</i>	47	47	94
Медиана по возрасту, лет	54	56	55
Минимальный возраст, лет	26	27	26
Максимальный возраст, лет	69	69	69

Таблица 2. Сравнение основных и дополнительных результатов исследования между группами сравнения
Table 2. Comparison of the main and additional research results between the control and study groups

Исследуемые параметры	Группа		p
	Исследовательская	Контрольная	
Общий балл по опроснику качества жизни SF-36			
Визит 1	79,84±9,85	80,29±10,45	NS
Визит 2	73,7±7,49	74,97±8,91	NS
Визит 3	69,23±7,03	68,45±7,14	NS
Визит 4	73,19±7,58	71,78±7,26	NS
Оценка физического компонента по опроснику качества жизни SF-36, общий балл			
Визит 1	35,09±5,45	35,86±4,92	NS
Визит 2	41,26±6,34	40,69±5,41	NS
Визит 3	43,35±5,27	41,94±4,70	NS
Визит 4	46,58±6,76	44,28±5,45	0,012
Оценка психологического компонента по опроснику качества жизни SF-36, общий балл			
Визит 1	44,74±8,47	44,44±8,75	NS
Визит 2	32,44±8,65	34,27±8,65	NS
Визит 3	25,88±8,10	26,51±7,58	NS
Визит 4	26,61±7,86	27,5±7,18	NS
Кистевое усилие, все пациенты, Δ даН	6,1±2,06	4,01±1,15	<0,0001
Респираторная поддержка, все пациенты, дни	6,7±1,30	8,14±1,52	<0,0001
Госпитализация, все пациенты, дни	13,16±2,69	16,47±2,93	<0,0001

Примечание. NS (not significant) — статистически незначимо.

Note. NS — not significant.

не было получено статистически достоверной разницы между группами в подгруппах мужчин и женщин (табл. 3).

Изменение кистевого усилия также статистически достоверно различалось между двумя группами в подгруппах мужчин и женщин. Мышечная сила, измеренная путем кистевой динамометрии, в подгруппе мужчин в контрольной группе составила $44,06 \pm 1,19$ даН, тогда как в исследовательской группе — $45,98 \pm 1,95$ даН ($p < 0,0001$). В подгруппе женщин показатель кистевого усилия в контрольной группе составил $43,94 \pm 1,11$ даН против $46,27 \pm 2,23$ даН в исследовательской группе ($p < 0,0001$).

При анализе дополнительных исходов исследования в подгруппах мужчин и женщин было получено статистически достоверное снижение сроков респираторной поддержки и сроков госпитализации в группе, получающей дополнительную нутриционную поддержку. Так, в подгруппе мужчин сроки респираторной поддержки в контрольной группе составили $8,12 \pm 1,66$ дней, в исследовательской группе — $6,68 \pm 1,42$ ($p < 0,0001$), а сроки госпитализации в контрольной и исследовательской группах составляли $16,58 \pm 3,05$ и $13,11 \pm 2,70$ дней

соответственно ($p < 0,0001$). В подгруппе женщин сроки респираторной поддержки в контрольной группе составили $8,17 \pm 1,34$ дней, в исследовательской — $6,72 \pm 1,13$ ($p < 0,0001$), а сроки госпитализации — $16,31 \pm 2,79$ и $13,22 \pm 2,71$ дней соответственно ($p < 0,0001$).

Оценка физического компонента шкалы качества жизни SF-36 показала статистически достоверное отличие между контрольной и исследовательской группами на визитах 3 и 4 в подгруппе лиц моложе 55 лет. На визите 3 в контрольной группе этот показатель составил $42,39 \pm 2,98$ балла, а в исследовательской — $44,34 \pm 3,59$ ($p = 0,010$). На визите 4 эти показатели составляли в контрольной и исследовательской группе $45,05 \pm 3,51$ и $48,08 \pm 5,10$ баллов соответственно ($p = 0,003$).

По остальным показателям шкалы качества жизни SF-36 в подгруппах лиц старше и моложе 55 лет не было получено статистически достоверных различий между контрольной и исследовательской группами (табл. 4).

Изменение мышечной силы, измеренное методом кистевой динамометрии, достоверно различалось между контрольной и исследовательской группами

Таблица 3. Сравнение основных и дополнительных результатов исследования в подгруппах мужчин и женщин между контрольной и исследовательской группами

Table 3. A comparison of key findings and additional results of the study in the male and female subgroups between the control and study group

Исследуемые параметры	Группа		p
	Исследовательская	Контрольная	
Общий балл по опроснику качества жизни SF-36, женщины			
Визит 1	80,82±8,69	79,98±9,69	NS
Визит 2	72,81±6,37	75,07±6,31	NS
Визит 3	68,94±5,04	68,76±6,31	NS
Визит 4	72,34±5,81	72,18±6,03	NS
Общий балл по опроснику качества жизни SF-36, мужчины			
Визит 1	80,86±8,96	82,69±8,96	NS
Визит 2	75,54±6,89	76,27±9,34	NS
Визит 3	70,31±7,63	68,63±6,79	NS
Визит 4	74,96±7,48	72,39±6,86	NS
Оценка физического компонента по опроснику качества жизни SF-36, женщины			
Визит 1	36,26±5,16	36±4,99	NS
Визит 2	41,75±5,89	41,16±4,77	NS
Визит 3	43,94±4,46	42,97±3,46	NS
Визит 4	46,98±5,47	45,44±3,93	NS
Оценка физического компонента по опроснику качества жизни SF-36, мужчины			
Визит 1	34,93±5,28	36,52±4,37	NS
Визит 2	42,03±5,51	41,81±4,30	NS
Визит 3	44,20±3,62	42,8±2,96	0,037
Визит 4	47,80±5,14	45,39±3,38	0,007
Оценка психологического компонента по опроснику качества жизни SF-36, женщины			
Визит 1	44,56±8,61	43,99±7,92	NS
Визит 2	31,06±8,16	33,90±8,60	NS
Визит 3	25±5,03	25,79±7,52	NS
Визит 4	25,36±4,62	26,73±7,06	NS
Оценка психологического компонента по опроснику качества жизни SF-36, мужчины			
Визит 1	45,93±7,75	46,17±8,75	NS
Визит 2	33,51±9,18	34,46±8,99	NS
Визит 3	26,11±9,79	25,84±7,03	NS
Визит 4	27,15±9,57	27±6,74	NS
Δ Кистевое усилие, женщины, даН	6,27±2,23	3,94±1,11	<0,0001
Δ Кистевое усилие, мужчины, даН	5,98±1,95	4,06±1,19	<0,0001
Респираторная поддержка, женщины, дни	6,72±1,13	8,17±1,34	<0,0001
Респираторная поддержка, мужчины, дни	6,68±1,42	8,12±1,66	<0,0001
Госпитализация, женщины, дни	13,22±2,71	16,31±2,79	<0,0001
Госпитализация, мужчины, дни	13,11±2,70	16,58±3,05	<0,0001

Примечание. NS (not significant) — статистически незначимо.

Note. NS — not significant.

Таблица 4. Сравнение основных и дополнительных результатов исследования в подгруппах старше и моложе 55 лет между контрольной и исследовательской группами

Table 4. A comparison of key findings and additional results of study in the subgroups of older and younger than 55 years of age between the control and study group

Исследуемые параметры	Группа		p
	Исследовательская	Контрольная	
Общий балл по опроснику качества жизни SF-36, <55 лет			
Визит 1	80,75±9,86	83,55±7,79	NS
Визит 2	74,73±7,20	76,64±10,42	NS
Визит 3	70,35±7,59	68,88±7,04	NS
Визит 4	75,34±7,28	72,65±7,24	NS
Общий балл по опроснику качества жизни SF-36, ≥55 лет			
Визит 1	80,71±7,76	79,86±10,2	NS
Визит 2	73,8±6,02	75,02±5,7	NS
Визит 3	68,73±4,88	68,53±6,19	NS
Визит 4	72,15±5,86	72,01±5,84	NS
Оценка физического компонента по опроснику качества жизни SF-36, <55 лет			
Визит 1	36,13±6,19	37,92±3,51	NS
Визит 2	42,74±5,73	41,94±4,83	NS
Визит 3	44,34±3,59	42,39±2,98	0,010
Визит 4	48,08±5,10	45,05±3,51	0,003
Оценка физического компонента по опроснику качества жизни SF-36, ≥55 лет			
Визит 1	34,82±4,19	34,98±5,03	NS
Визит 2	41,25±5,50	41,19±4,22	NS
Визит 3	44,04±4,20	43,26±3,29	NS
Визит 4	47,14±5,44	45,70±3,69	NS
Оценка психологического компонента по опроснику качества жизни SF-36, <55 лет			
Визит 1	44,62±9,36	45,64±8,04	NS
Визит 2	31,99±9,55	34,69±10,94	NS
Визит 3	26,01±8,97	26,49±7,87	NS
Визит 4	27,27±8,73	27,39±7,71	NS
Оценка психологического компонента по опроснику качества жизни SF-36, ≥55 лет			
Визит 1	45,9±6,69	44,88±8,78	NS
Визит 2	32,54±7,57	33,83±6,63	NS
Визит 3	24,69±6,14	25,27±6,64	NS
Визит 4	25,01±5,80	26,31±6,07	NS
Δ Кистевое усилие, <55 лет, даН	6,04±2,13	3,88±0,95	<0,0001
Δ Кистевое усилие, ≥55 лет, даН	6,16±2,01	4,13±1,30	<0,0001
Респираторная поддержка, <55 лет, дни	6,78±1,36	7,93±1,26	0,0001769
Респираторная поддержка, ≥55 лет, дни	6,6±1,25	8,33±1,71	<0,0001
Госпитализация, <55 лет, дни	13,33±2,72	16,8±3,01	<0,0001
Госпитализация, ≥55 лет, дни	12,98±2,68	16,17±2,86	<0,0001

Примечание. NS (not significant) — статистически незначимо.

Note. NS — not significant.

в подгруппах лиц старше и моложе 55 лет. Так, в подгруппе лиц моложе 55 лет изменение кистевого усилия в контрольной группе в среднем составляло $3,88 \pm 0,95$ даН, тогда как этот показатель был статистически достоверно выше в исследовательской группе — в среднем $6,04 \pm 2,13$ даН ($p < 0,0001$). В подгруппе лиц ≥ 55 лет показатель изменения мышечной силы в контрольной и исследовательской группах составляли $4,13 \pm 1,30$ и $6,16 \pm 2,01$ даН соответственно ($p < 0,0001$).

При оценке дополнительных исходов в подгруппах лиц старше и моложе 55 лет были получены статистически достоверные отличия между двумя группами. Так, в подгруппе лиц моложе 55 лет сроки респираторной поддержки в контрольной группе составили $7,93 \pm 1,26$ дня, а в исследовательской группе — $6,78 \pm 1,36$ дня ($p = 0,0001769$), сроки госпитализации — $16,8 \pm 3,01$ и $13,33 \pm 2,72$ дня соответственно ($p < 0,0001$). В подгруппе лиц ≥ 55 лет сроки респираторной поддержки в контрольной группе составили $8,33 \pm 1,71$ дня, а в исследовательской группе — $6,6 \pm 1,25$ дня ($p < 0,0001$), а сроки госпитализации — $16,17 \pm 2,86$ и $12,98 \pm 2,68$ дня соответственно ($p < 0,0001$).

Нежелательные явления

У пациентов обеих групп были отмечены потеря вкуса или обоняния, тошнота, диарея, боль, одышка и слабость, которые не отличались по группам. Таким образом, в ходе исследования не наблюдалось серьезных побочных эффектов, которые можно было бы отнести именно к исследуемому продукту.

Согласно информации, полученной от исследователей, с начала наблюдения по причинам, связанным с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями, произошло 6 смертей среди пациентов, которые ранее дали свое информированное согласие на участие в исследовании, но были до начала наблюдений исключены в связи с ухудшением состояния здоровья: 3 пациента из исследовательской группы и 3 пациента из контрольной группы. Ни одна из смертей не была связана с исследуемым продуктом.

Исследуемый продукт ожидаемо показал свою безопасность при использовании у пациентов, инфицированных COVID-19, на уровне, полностью соответствующем пищевой добавке.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование показало эффективность дополнительной пероральной нутриционной поддержки в отношении влияния на восстановление

здоровья у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Результаты исследования свидетельствуют об увеличении реабилитационного потенциала, снижении зависимости от кислородной поддержки и уменьшении времени пребывания больного в стационаре.

Обсуждение основного результата исследования

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, может приводить к развитию интерстициальной вирусной пневмонии (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома. У отдельных больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока, что в результате может закончиться развитием полиорганной недостаточности и смертью [1, 2, 6].

Поражение легких зачастую приводит к развитию временной зависимости от кислородной поддержки для обеспечения нормальной сатурации крови. Кислородная поддержка в большей степени требуется пациентам с более тяжелым течением коронавирусной инфекции. Иммобилизация, которая сопровождает пациентов на кислородной поддержке, в свою очередь может приводить к снижению мышечной функции и саркопении [7]. Нормальный индекс массы тела не всегда отражает потерю мышечной массы. Тощая масса тела и функциональность мышц являются важным условием хорошей реабилитации и восстановления пациента, в том числе и после новой коронавирусной инфекции.

Для таких пациентов необходимо проводить адекватную нутриционную поддержку, чтобы избежать развития белково-энергетической недостаточности, которая приведет к еще более выраженному снижению мышечной массы и ухудшению исходов. Известно, что чем тяжелее степень недостаточности питания, тем хуже прогноз у пациента с новой коронавирусной инфекцией [6].

Рекомендации ESPEN по проведению нутриционной поддержки у пациентов с SARS-CoV-2 диктуют, что пероральная нутриционная поддержка должна быть использована во всех случаях, когда это возможно, когда потребности пациенты не могут быть восполнены с помощью коррекции обычного рациона. При этом она должна обеспечивать по крайней мере 400 ккал и не менее 30 г белка, а эффект сле-

дует оценивать не ранее чем через 1 мес. Согласно этим рекомендациям, следует предотвращать развитие белково-энергетической недостаточности или проводить ее лечение с помощью пероральной нутриционной поддержки, что абсолютно применимо и к пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Нутриционную терапию следует начинать как можно ранее от момента госпитализации — в течение 24–48 ч, индивидуализировано. Следует также помнить, что увеличивать количество энергии и белка следует постепенно, особенно у полиморбидных и пожилых пациентов, с целью предотвращения синдрома возобновления питания. Пероральную нутриционную поддержку следует использовать в качестве альтернативы обычным приемам пищи или дополнения к обычной пище для достижения покрытия всех необходимых потребностей пациента в энергии, белке, витаминах и микроэлементах. Если у пациента приверженность к приему пищи снижена, то следует осуществлять постоянный контроль за ее приемом (например, 1 раз в неделю) для коррекции рациона и включения в терапию пероральной нутриционной поддержки. Необходимо продолжать нутриционную терапию и после выписки из стационара по составленному индивидуальному плану с использованием пероральной нутриционной поддержки. Это особенно важно, поскольку пациенты имеют дополнительные факторы риска недостаточности питания из-за тяжести заболевания, потребовавшего лечения в стационаре. Эти факторы риска могут ухудшать проявление белково-энергетической недостаточности и после выписки из стационара [3].

При планировании нашего исследования мы определили необходимость дополнительной нутриционной поддержки всем пациентам с зависимостью от кислородной поддержки и без снижения обычного рациона. Контроль за приемом достаточного количества обычной пищи осуществлялся методом «четверти тарелки». В исследование включались только те пациенты, которые принимали не менее 60% от обычного рациона. При этом мы расценивали всех пациентов с респираторной поддержкой как пациентов с высоким риском недостаточности питания по шкале NRS-2002 (>2 баллов) [8].

Обязательным условием успешной реабилитации является достаточное количество мышечной массы и ее функциональность, даже при проведении респираторной реабилитации [9]. В результате проведенного исследования получено статистически достоверное улучшение физического компонента здоровья по шкале SF-36, при этом были получе-

ны статистически достоверные отличия в подгруппах мужчин и пациентов более молодого возраста. Несмотря на это, во всех подгруппах пациентов было получено статистически достоверное увеличение мышечной силы, измеренной путем кистевой динамометрии. Шкала оценки качества жизни SF-36 хоть и является валидизированной, но имеет ряд недостатков, таких как сложность в применении и обработке, и может не учитывать важные клинические изменения. Возможно, что и по остальным показателям психологического статуса и общим баллом по шкале качества жизни SF-36 не было получено достоверных различий, что может быть также связано с величиной выборки и неизбежной неточностью интерпретации собственного состояния.

Возможно также, что для пациентов более пожилого возраста для появления субъективных ощущений улучшения, связанного с нутриционным вмешательством, следует проводить дополнительную пероральную нутриционную поддержку дольше, чем у более молодых. Измеренный шкалой SF-36 субъективный эффект по остальным показателям мог проявиться с увеличением продолжительности нутриционной поддержки.

Сила мышц кисти является более адекватным маркером мышечной функции, связанной в том числе и с проведением правильной нутриционной поддержки [10], чем субъективная шкала качества жизни SF-36. Во всех подгруппах было установлено увеличение мышечной силы, измеренной методом кистевой динамометрии в группе пероральной нутриционной поддержки.

Как следствие улучшения нутриционного статуса и сохранения достаточного объема и функциональности мышц у пациентов, которым проводили нутриционную поддержку препаратом Нутридринк 200 мл, было получено статистически достоверное снижение времени кислородной поддержки и времени пребывания больного в стационаре.

По данным литературы продемонстрировано, что недостаточность питания приводит к задержке заживления ран и увеличивает время госпитализации [11].

При анализе нежелательных и побочных явлений между группами не было получено статистически достоверных отличий.

Ограничения исследования

Исследование имело ряд ограничений, которые могли привести к изменению результатов. Выборка, использованная в исследовании, была взята произвольно, без статистического вычисления. При этом следует отметить, что к моменту планирова-

ния исследования нами не было найдено результатов исследований на данной когорте пациентов. Это могло привести в том числе и к тому, что не было получено достоверных отличий по шкале качества жизни SF-36.

В исследование не было включено ни одного пациента на искусственной вентиляции легких, как инвазивной, так и неинвазивной, а только пациенты на кислородной поддержке и высокопоточной кислородной терапии. Не было проведено анализа в данных подгруппах.

Пациентам не выполнялись сравнения лабораторных показателей при поступлении и при выписке. Не был проведен точный персонализированный расчет энергии и белка для каждого пациента, а использовался только метод оценки количества съеденной стандартной больничной пищи.

Все пациенты, включенные в исследование, расценивались как пациенты с высоким риском развития недостаточности питания по шкале NRS-2002 более 2 баллов.

Из исследования были исключены пациенты старше 69 лет, хотя именно у этой категории пациентов имеется повышенная чувствительность к адекватной нутриционной поддержке [12].

Заключение

Дополнительная пероральная нутриционная поддержка, проводимая у пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке, улучшает реабилитационный потенциал, в том числе за счет сохранения мышечной массы и функции мышц, косвенно подтвержденной исследованием силы сжатия кисти; снижает потребность в кислородной поддержке и сроки госпитализации. У пациентов с COVID-19 с дополнительной нутриционной поддержкой процесс восстановления идет быстрее.

Необходимо проведение дополнительных исследований с увеличением выборки и включением в исследование пациентов пожилого возраста.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом

обеспечении) компании «Нутриция».

Funding source. The study was completed with the financial support from Nutricia.

Конфликт интересов. Спонсор публикации не принимал участия в подготовке статьи, поиске первоисточников и анализе данных, написании и правке рукописи, формировании выводов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The sponsor of the publication did not participate in article preparation, literature review and data analysis, writing and editing of the manuscript, formulation of the conclusion. Authors declare the absence of apparent or potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Вклад авторов. С. В. Свиридов — планирование исследования, осуществление руководства исследованием, обработка полученных результатов; К. Ю. Крылов — информационно-аналитическая работа, участие в планировании исследования, обработка полученных результатов, подготовка материала к публикации; И. В. Веденина — подготовка материала к публикации, литературный поиск; Рубанес М. — литературный поиск, подготовка статьи к публикации. Все авторы подтверждают ответственность своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. S. V. Sviridov — study planning, research leadership, results analysis; K. Y. Krylov — information and analytical work, participation in study planning, preparation of materials for publication; I. V. Vedenina — preparation of materials for publication, literature review; M. Rubanes — Literature review, preparation of materials for publication All authors made significant contributions to the preparation and writing of the article, read and approved the final version before publication.

Список литературы / Referens

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 10; 08.02.2021. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19. Version 10; 08.02.2021. (In Russ).] Режим доступа: <https://base.garant.ru/400292418/>. Дата обращения: 15.07.2020.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al.; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with

- SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631–1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022
4. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473–483.
 5. Klok FA, Boon JA, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 56(1):2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020
 6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 7. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med.* 2020;52(4):jrm00046. doi: 10.2340/16501977-2678
 8. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al.; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003;22(4):415–421. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
 9. Wang TJ, Chau B, Lui M, et al.; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Physical Medicine and Rehabilitation and Pulmonary Rehabilitation for COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(9):769–774. doi: 10.1097/PHM.0000000000001505
 10. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, et al. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr.* 2011;30(2):135–142. doi: 10.1016/j.clnu.2010.09.010
 11. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al. Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):860–863. doi: 10.1038/s41430-020-0664-x
 12. Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, et al. Predictors of in hospital mortality in older patients with COVID-19: The COVID age study. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(11): 1546–1554.e3. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.014

Информация об авторах

Крылов Кирилл Юрьевич, к.м.н.; адрес: Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1807-7546>; eLibrary SPIN: 9435-0854; e-mail: kkrylov@nsi.ru

Свиридов Сергей Викторович, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>; eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Веденина Ирина Викторовна, к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-6767>; eLibrary SPIN: 6199-6980; e-mail: viv54@mail.ru

Рубанес Мохан;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5661-2706>;
eLibrary SPIN: 3342-9257;
e-mail: drrubanesmohan@gmail.com

Authors' Info

Kirill Yu. Krylov, MD, Cand. Sci. (Med.); address: 125047, 4-th Tverskaya-Yamskaya st., 16, Moscow 125047, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1807-7546>; eLibrary SPIN: 9435-0854; e-mail: kkrylov@nsi.ru

Sergey V. Sviridov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>; eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Irina V. Vedenina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-6767>; eLibrary SPIN: 6199-6980; e-mail: viv54@mail.ru

Mohan Rubanes, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5661-2706>;
eLibrary SPIN: 3342-9257;
e-mail: drrubanesmohan@gmail.com