

ПОСТКОВИДНЫЙ АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Л.П. Соколова^{1,3*}, И.В. Кукес^{2,5}, К.С. Терновой⁴, В.Г. Лим⁴,
Э.Ю. Соловьева¹, С.А. Черняев³, К.А. Иванцов⁴

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

³ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

⁵ АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», Москва

POSTCOVID ASTHENIC SYNDROME: METABOLIC AND BIOCHEMICAL ASPECTS

L.P. Sokolova^{1,3*}, I.V. Kukes^{2,5}, K.S. Ternovoy⁴, V.G. Lim⁴,
E.Yu. Solovieva¹, S.A. Chernyaev³, K.A. Ivantsov⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

³ Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

⁴ Sechenov University, Moscow, Russia

⁵ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Moscow, Russia

* E-mail: sokolova@yandex.ru

Аннотация

Изучен патогенез основных клинических проявлений постковидного синдрома: астенического синдрома и функциональных когнитивных расстройств.

Цель исследования – выявление особенностей биохимических метаболических (метаболомических) изменений на фоне постковидного астенического синдрома.

Материалы и методы. С помощью метода масс-спектрометрии оценивали показатель фумаровой кислоты в моче, орнитина, цитруллина, аргинина в плазме крови.

Результаты. Выявлены закономерности изменений уровня ключевых участников цикла метаболизма мочевины (орнитинового цикла): аминокислот (цитруллин, орнитин, аспартат, аргинин), а также фумарата из цикла трикарбоновых кислот.

Заключение. Полученные данные имеют возможность практического приложения, они позволяют рассматривать возможность применения патогенетической терапии – коррекции дефицита отдельных участников орнитинового цикла наряду с симптоматической терапией астении и функциональных когнитивных нарушений.

Ключевые слова: астения, постковидный синдром, метаболомика, когнитивное снижение.

Abstract

The article discusses pathogenesis of basic clinical manifestations in the post-COVID syndrome: asthenic syndrome and functional cognitive disturbances.

Purpose. To identify features of biochemical metabolic (metabolomic) changes in patients with post-covid asthenic syndrome.

Materials and methods. Indices of fumaric acid in the urine and ornithine, citrulline, arginine in the blood plasma were tested with the mass spectrometry technique.

Results. The results obtained revealed certain patterns of changes in levels of key participants in the urea metabolism cycle (ornithine cycle): amino acids (citrulline, ornithine, aspartate, arginine), as well as fumarate in the tricarboxylic acid cycle.

Conclusion. Results obtained in the performed trial may find their application in practical medicine; they also can promote implementation of the pathogenetic therapy so as to correct deficit of individual participants in the ornithine cycle in combination with symptomatic therapy of asthenia and functional cognitive disturbances.

Key words: asthenia, post-COVID syndrome, metabolomics, cognitive decline.

Ссылка для цитирования: Соколова Л.П., Кукес И.В., Терновой К.С., Лим В.Г., Соловьева Э.Ю., Черняев С.А., Иванцов К.А. Постковидный астенический синдром: метаболические и биохимические аспекты. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 21–25

В рамках постковидного синдрома, развивающегося у пациентов, перенесших COVID-19, повсеместно встречаются жалобы на повышенную утомляемость, снижение мотивации, усталость, общую слабость, трудности в концентрации внимания, другие когнитивные нарушения [1]. Следует сказать, что одним из наиболее частых симптомов в структуре постковидного синдрома является астения [2, 3]. Изучение особенностей биохимических, метаболических изменений на фоне постковидной астении необходимо для лучшего понимания механизмов ее формирования с целью выстраивания эффективной патогенетической терапии.

Нарушения цикла мочевины (орнитиновый цикл) зачастую рассматриваются как группа редких врожденных заболеваний, вызванных дефицитом ферментов или транспортных белков, необходимых для выведения аммиака из организма [4]. Установлено, что данные нарушения универсальны, они возникают и при заболеваниях, не ассоциированных с генетическими особенностями пациента, а провоцируемыми инфекционными агентами, в том числе новой коронавирусной инфекцией.

Диагностика нарушений цикла мочевины основывается на клинических симптомах и специфическом скрининге крови ключевых участников цикла мочевины: аминокислот (цитруллин, орнитин, аспартат, аргинин), а также фумарата из цикла трикарбоновых кислот [5].

В результате ряда биохимических последовательных процессов азот, являющийся побочным продуктом белкового обмена, удаляется из крови и превращается в мочевину.

Следствием этих нарушений является гипераммониемия, приводящая к дисфункции центральной нервной системы с изменениями психического статуса (развитию выраженных невротических расстройств и когнитивному дефициту), отеку головного мозга, судорогам, коме и, возможно, смерти [6].

Острая и хроническая гипераммониемия обуславливает изменения нейротрансмиттерных систем. При острой гипераммониемии активация рецептора NMDA приводит к эксайтотоксической гибели клеток, изменениям энергетического метаболизма и нарушению экспрессии белков астроцитов, что влияет на регуляцию объема и способствует отеку. Нейропатологическая оценка демонстрирует изменения в морфологии астроцитов. Визуализирующие исследования, в частности 1H-MRS, могут выявить маркеры нарушения метаболизма, такие как повышение уровня глутамина и снижение уровня миоинозитола. Напротив, хроническая гипераммониемия приводит к адаптивным реакциям рецептора NMDA и нарушениям пути «глутамат – оксид азота – цГМФ», в результате чего снижается способность к познанию и обучению [7]. Астения, функциональные когнитивные нарушения, психоэмоциональные расстройства оказывают дезадаптирующее влияние на качество жизни больных, приводят к тяжелой социальной дезадаптации и инвалидизации, что определяет прогноз выздоровления и восстановления трудоспособности [8, 9].

Материалы и методы

В исследование было включено 24 пациента, 11 женщин (45.8%) и 13 мужчин (54.2%). Средний возраст женщин составил 60 лет

Таблица 1

Анализ основных метаболомных показателей, оцененных по шкалам (n = 24)

Показатель	M ± SD / Me	Min	Max	Диапазон значений, мин. — макс.
Возраст	59 ± 11	31	80	—
Орнитин (Orn), мкмоль/л	95*	64	156	30.4–184.3
Цитруллин (Cit), мкмоль/л	34*	9	57	17.5–41.1
Фумаровая кислота, ммоль/моль креатинина	5*	0	126	0.153–1.312

Примечание. M – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение для среднего; * значение медиан.

(54–67), мужчин – 59 лет (56–64). Пациенты включались в исследование с диагнозом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное», в период от 1 до 3 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Период наблюдения составил 14–18 дней, проводился анализ клинических и метаболомных показателей в первый день включения в исследование и на 14–18-й день. Пациенты в течение этого времени получали различную лекарственную терапию, согласованную с лечащим врачом, по текущим показаниям и анамнезу заболевания.

Критерии включения: наличие документально подтвержденной перенесенной COVID-19-инфекции; возраст 18–69 лет; симптомы, связанные с астенией, нарушением когнитивной сферы, повышенной физической утомляемостью, тяжелым психологическим состоянием. **Критерии исключения:** наличие хронических неврологических и иных заболеваний в стадии обострения; использование лекарственных препаратов, влияющих на орнитинный цикл. Клиническую оценку состояния проводили с применением шкалы MFI-20 и шкалы Бартел.

С помощью метода масс-спектрометрии оценивали показатель фумаровой кислоты в моче, орнитина, цитрулина, аргинина в плазме крови. Полученные результаты представлены далее в виде наименований «Показатель 1» и «Показатель 2», где цифра где говорит о начальной (1) или конечной (2) точке исследования.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имею-

щие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии по формулам, указанным в разделе «Результаты». При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовали парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Уилкоксона.

Результаты

Результаты метаболомического и клинического скрининга в выборке пациентов по шкалам представлены в табл. 1. Анализ шкалы оценки астении (MFI-20) показал следующие результаты (медиана и разброс): общая астения – 14, 7–20; пониженная активность – 14, 10–19; снижение мотивации – 18, 11–39; физическая астения – 15, 9–17; психическая астения – 13, 6–14. Анализ шкалы Бартел – 18, 5–56.

В результате анализа динамики изменений уровня орнитина у пациентов в зависимости от половой принадлежности (фактор – пол) отмечено снижение уровня орнитина в период реабилитации после ковида в течение 14 дней наблюдения (табл. 2).

Анализ динамики группы «Орнитин» в зависимости от пола

Пол	Этапы наблюдения				p
	Орнитин 1		Орнитин 2		
	Me	Q–Q	Me	Q–Q	
Ж (n=11)	102	84–107	76	58–101	0.206
М (n=13)	89	69–112	95	66–115	0.735
p	0.434		0.235		–

Диапазон нормы (мин. – макс.) 30.4–184.3 мкмоль/л

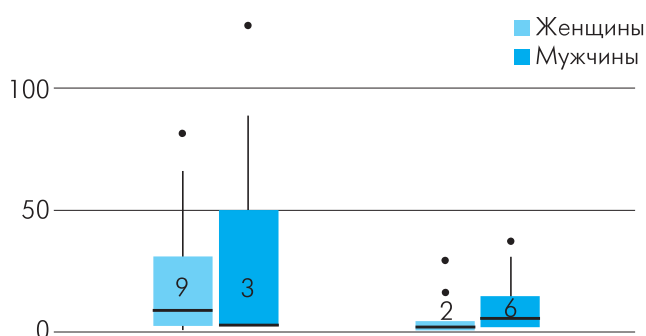


Рис. 1. Динамика показателя «фумаровая кислота» в зависимости от пола

Отмечается тенденция в снижении уровней и цитруллина, и орнитина в период постковидной реабилитации. Об этом свидетельствуют результаты анализа этих показателей в общей выборке без привязки к полу. Так, медиана для орнитина в точках 1 и 2 составила $95 (80–110)$ и $88 \pm 36 (73–103)$ мкмоль/мл, а для цитруллина – $29 \pm 13 (24–35)$ и $25 (18–30)$ мкмоль/мл.

Дальнейший анализ изменений в цикле мочевины связан с определением уровня фумаровой кислоты (фумарат), так как фумарат является предшественником орнитина в цикле. Анализ изменений динамики фумарата по точкам 1 и 2 в зависимости от половой

принадлежности пациентов достоверных различий не выявил. В ходе анализа было отмечено повышение уровня фумаровой кислоты, особенно в группе женщин (статистически значимые изменения, $p = 0.019$) (рис. 1).

Результаты сравнительного анализа динамики медианы показателей «фумарат», «аргинин», «орнитин», «цитруллин» между двумя точками наблюдения и в зависимости от половой принадлежности представлены на рис. 2 и 3.

Анализ динамики изменения последовательных процессов в цикле мочевины выявил, что исходно повышенный уровень фумарата в группе женщин в период реабилитации активно снижался и приближался к верхним значениям нормы (1.312 мкмоль/мл). Вместе с этим снижались уровни аргинина, орнитина и цитруллина. При этом уровень цитруллина приближался к нижней границе нормы.

У мужчин отмечается обратная динамика – происходит накопление фумарата, что свидетельствует о сохраняющемся воспалительном статусе. Вместе с тем растет уровень аргинина, который является ключевым участником метаболизма NO. Дальнейшие исследования корреляции цикла мочевины

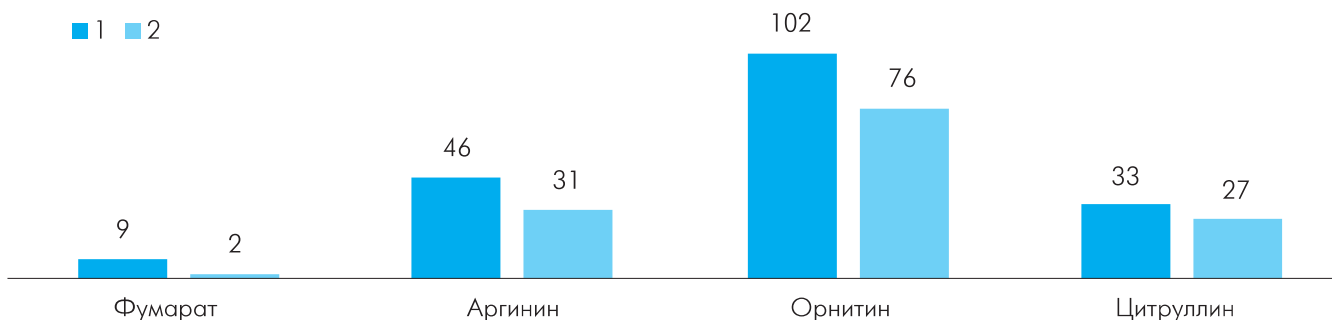


Рис. 2. Динамика показателей «фумарат», «аргинин», «орнитин», «цитруллин» в группе женщин (1 – первое измерение, 2 – второе измерение)

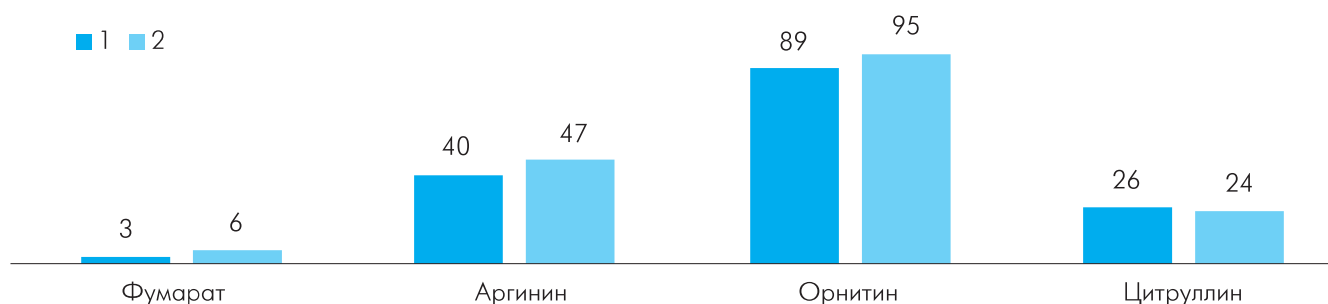


Рис. 3. Динамика показателей «фумарат», «аргинин», «орнитин», «цитруллин» в группе мужчин (1 – первое измерение, 2 – второе измерение)

и метаболизма аргинина могут выявить дополнительные факторы риска для нервной, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. На фоне выраженного воспалительного статуса повышается уровень орнитина, а уровень цитруллина снижается и приближается к нижней границе нормы.

Заключение

Общая и физическая астения, снижение мотивации и пониженная активность у пациентов после перенесенного COVID-19 имеют под собой патогенетическое основание в виде нарушения метаболических (метаболических) процессов. Зарегистрированы особенности и закономерности изменений уровня ключевых участников цикла метаболизма мочевины (орнитинового цикла): аминокислот (цитруллин, орнитин, аспартат, аргинин), а также фумарата из цикла трикарбоновых кислот. Полученные данные позволяют рассматривать возможность и целесообразность применения патогенетической терапии – коррекции дефицита отдельных участников орнитинового цикла, например цитруллина и орнитина, наряду с симптоматической терапией астении и функциональных когнитивных нарушений.

Литература

1. Garg P. et al. The «post-COVID» syndrome: how deep is the damage? // *J Med Virol.* – 2020. – V. 93. – № 2. – P. 673–674.
2. Lopez-Leon S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* – 2021. – V. 11. – № 1. – P. 1–12.
3. Townsend L. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // *PloS One.* – 2020. – V. 15. – № 11. – P. e0240784.
4. Gropman A.L. et al. Neurological implications of urea cycle disorders // *J Inher Metab Dis.* – 2007. – V. 30. – № 6. – P. 865–879.
5. Izumi Y. et al. Ammonia-mediated LTP inhibition: effects of NMDA receptor antagonists and L-carnitine // *Neurobiol Dis.* – 2005. – V. 20. – № 2. – P. 615–624.
6. Machado M.C.C. et al. Hyperammonemia due to urea cycle disorders: a potentially fatal condition in the intensive care setting // *J Intensive Care.* – 2014. – V. 2. – № 1. – P. 1–5.
7. Nettesheim S. et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders-cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland // *Orphanet J Rare Dis.* – 2017. – V. 12. – № 1. – P. 111.
8. Соколова Л.П. и др. Астенический синдром в общетерапевтической практике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122. – № 4. – С. 31–38. [Sokolova L.P. et al. Asthenic syndrome in general therapeutic practice // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* – 2022. – V. 122. – № 4. – P. 31–38. In Russian].
9. Самушия М.А. и др. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2021. – Т. 121. – № 4–2. – С. 49–54. [Samushia M.A. et al. Psychoemotional disorders and sleep disorders in patients with COVID-19 // *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* – 2021. – V. 121. – № 4–2. – P. 49–54. In Russian].