

Влияние новой коронавирусной инфекции на мочеполовую систему. Иммунонутриенты как метод патогенетического воздействия при COVID-19

Е.В. Кульчавеня

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия
urotub@yandex.ru

Аннотация

12 декабря 2019 г. в китайском Ухане обнаружен новый коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного заболевания у людей (COVID-19), быстро распространившуюся по всему миру; 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения признала сложившуюся ситуацию пандемией. COVID-19 является системным заболеванием. Почки могут быть одной из мишеней, поскольку вирус проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента, который присутствует в почках. Инвазия вируса в клетки почек подтверждается большим количеством случаев ренальной дисфункции у пациентов с COVID-19. Этиотропного лечения COVID-19 не существует, антибиотики при этой инфекции не показаны. Целесообразно повышать невосприимчивость макроорганизма – в первую очередь путем вакцинации, а также за счет нормализации микробиоты кишечника и восстановления витаминно-минерального баланса. Витамины С и Е, микроэлементы селен и цинк существенно повышают устойчивость организма к вирусной инфекции. Ожидается скачок резистентности патогенов как результат широкомасштабного применения антибиотиков в лечении COVID-19. В полной мере последствия пандемии можно будет оценить позже. В настоящее время следует максимально строго подходить к назначению антибиотиков больным инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы. Если этиотропная антибактериальная терапия неизбежна – ее необходимо сопровождать патогенетической, назначать иммунонутрицевтики.

Ключевые слова: коронавирус, урологическая помощь, лечение, инфекции, урогенитальные инфекции.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Влияние новой коронавирусной инфекции на мочеполовую систему. Иммунонутриенты как метод патогенетического воздействия при COVID-19. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 2: 38–43. DOI: 10.47407/kr2021.2.2.00041

Impact of novel coronavirus infection on urogenital system. Immunonutrition as a method of pathogenetic therapy in patients with COVID-19

Ekaterina V. Kulchavenya

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia;
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
urotub@yandex.ru

Abstract

On December 12, 2019, the novel coronavirus was identified in Wuhan, China, which caused the outbreak of severe acute respiratory syndrome (COVID-19) in human population, spreading rapidly all over the world; on March 11, 2020 the World Health Organization declared the current situation a pandemic. COVID-19 is considered a systemic disease. Kidney may be one of the targets, since the virus enters the cells via angiotensin-converting enzyme receptor, which is present in kidney. The evidence of the kidney cells' viral invasion is provided by the large number of renal dysfunction cases in patients with COVID-19. Etiotropic therapy for COVID-19 has not been developed; antibiotics are not useful for this infection. It is advisable to improve the immunity of the microorganism, primarily by vaccination, but also by normalization of the intestinal microbiota and the micronutrients' balance recovery. Vitamins C and E, trace elements selenium and zinc significantly increase the body's resistance to viral infection. The rapid increase in the number of resistant pathogens is expected due to increased antibiotic use for treatment of COVID-19. The overall impact of the pandemic could be assessed later. Currently, the strictest approach is required to prescribing antibacterial drugs to patients with infectious and inflammatory diseases of the urogenital system. If etiotropic antibiotic therapy is unavoidable, it should be supported by pathogenetic therapy. The immune-stimulatory nutraceuticals should be prescribed.

Key words: coronavirus, urological care, treatment, infections, urogenital infections.

For citation: Kulchavenya E.V. Impact of novel coronavirus infection on urogenital system. Immunonutrition as a method of pathogenetic therapy in patients with COVID-19. Clinical review for general practice. 2021; 2: 38–43. DOI: 10.47407/kr2021.2.2.00041

Пандемия новой коронавирусной инфекции

12 декабря 2019 г. в китайском Ухане обнаружен новый коронавирус (SARS-CoV-2), вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного заболевания у людей (COVID-19) [1]. Коронавирусы представляют собой большую группу одноцепочечных РНК-вирусов, которые распространены среди млекопитающих и птиц. Коронавирусы вызывают респираторные и, реже, желудочно-кишечные заболевания [1, 2]. Респираторные симптомы, вызванные коронавирусом, могут варьироваться от простуды и легкой степени гриппа до симптомов тяжелой пневмонии. Новый коронавирус, обнаруженный в Ухане, называется SARS-CoV-2, потому что он генетически похож на SARS-CoV, который вызвал вспышку тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома в 2002 г. Фактически, SARS-CoV-2 является седьмым известным коронавирусом человека [3]. Однако SARS-CoV-2 является новым для иммунной системы человека, и поэтому естественного иммунитета против него не существовало. Вероятно, поэтому SARS-CoV-2 так быстро распространился. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. признала сложившуюся ситуацию пандемией [4].

Влияние пандемии на работу медицинских учреждений

Пандемия оказала колоссальное влияние на социальную и экономическую деятельность всех стран, но, разумеется, основной удар приняла на себя медицина. В первую очередь были задействованы инфекционисты, многие отделения были перепрофилированы [5]. Рикошетом эпидемия COVID ударила по всем медицинским специальностям, закономерно повлияла и на урологическую службу. В Имперском колледже Лондона амбулаторная деятельность была отменена с целью высвобождения ресурсов для пациентов с COVID-19, консультации проводили виртуально [6]. Авторы высказывают озабоченность по поводу подготовки студентов, ибо медицине все же следует учиться не виртуально, а у постели больного или у операционного стола. В клинике King's Health Partners, Лондон, Великобритания, с марта 2020 г. все плановые хирургические процедуры были отложены. Авторы полагают, что это негативно скажется и на психическом здоровье пациентов, которые не могут получить лечение урологических заболеваний, в том числе онкологических [7]. В Италии медицинская помощь по поводу доброкачественных заболеваний органов мочеполовой системы приостановлена [8]. Общемировая тенденция в оказании плановой урологической помощи близка к коллапсу [9–11].

Влияние коронавируса SARS-CoV-2 на мочевую систему

По мере накопления опыта было установлено, что COVID-19 является системным заболеванием. Почки могут быть одной из мишеней, поскольку вирус проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента, который присутствует в почках [12];

уже имеются данные, что ангиотензинпревращающий фермент используется коронавирусом для инициации инфекции [13]. Инвазия вируса в клетки почек подтверждается большим количеством случаев ренальной дисфункции у пациентов с COVID-19 [9].

В Китае проведена оценка распространенности острого повреждения почек у пациентов с COVID-19 и определена связь между маркерами дисфункции почек и смертью пациентов с COVID-19. В проспективное когортное исследование вошел 701 пациент с COVID-19, 113 (16,1%) из которых умерли в стационаре. При поступлении у 43,9% пациентов была протеинурия и у 26,7% – гематурия. Повышенный креатинин сыворотки крови, азотемия и расчетная клубочковая фильтрация ниже 60 мл/мин/1,73 м² выявлены у 14,4, 13,1 и 13,1% пациентов соответственно. Острая почечная недостаточность развилась у 5,1% пациентов [14].

Были проанализированы данные аутопсий 37 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте от 28 до 94 лет, у 35 из них обнаружена гиперкреатининемия (в среднем – 275 мкмоль/мл) [15]. У всех умерших пациентов преобладал воспалительный процесс в легких, сопровождавшийся микроангиопатией с тромбозом сосудов и кровоизлияниями, в ткани почек также выявлена ангиопатия. У всех пациентов отмечались признаки острого поражения канальцев почки разной степени выраженности, начиная от нарушения щеточной каемки, заканчивая фокусами некроза проксимальных канальцев. Авторы предполагают, что острое повреждение канальцев почки при COVID-19 имеет многофакторную природу – как результат гипоксии и недостаточности правого желудочка вследствие пневмонии, так и за счет снижения сердечного выброса вследствие дисфункции левого желудочка и, соответственно, гиперперфузии почек [15]. Не исключено и непосредственное воздействие SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки [16]. Также SARS-CoV-2 может вызывать митохондриальную дисфункцию, острый тубулoneкроз, формирование вакуолей из-за резорбции протеина, коллапсную гломерулопатию [17] и выход плазмы в капсулу Боумена–Шумлянского. Другой потенциальный механизм острого повреждения канальцев почки связан с SARS-CoV-2-ассоциированным иммунным ответом – цитокиновым штормом. В качестве возможных причин повреждения почек авторы указывают также рабдомиолиз, синдром активации макрофагов, микротромбоз и микроэмболия вследствие гиперкоагуляции и эндотелиита.

Таким образом, поражение почек у пациентов с коронавирусной болезнью является обычным явлением и может варьировать от протеинурии и гематурии до острого повреждения почек, что связано с высокой смертностью и служит независимым фактором риска госпитальной смерти от всех причин у пациентов с COVID-19. Патофизиология и механизмы повреждения почек у пациентов с COVID-19 до конца не выяснены и, по-видимому, имеют многофакторный характер [18].

Потенциальный риск избыточной антибиотикотерапии

Учитывая, что и в «доковидный» период лечение инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы было ограничено растущей лекарственной резистентностью патогенов [19, 20], широкомасштабное эмпирическое применение антибиотиков в лечении пациентов с COVID-19 может иметь поистине катастрофические последствия.

В настоящее время нет этиотропного лечения COVID-19. Предлагаемые стратегии направлены на ограничение распространения вируса путем предотвращения контактов между людьми. Создано несколько вакцин, но опыт применения их пока что мал, и не позволяет достоверно оценить их эффективность и безопасность. Поэтому сегодня следует принять меры для обеспечения хорошей поддержки иммунной системы человека, в первую очередь через сбалансированное питание.

Иммунонутриенты как метод патогенетического воздействия при COVID-19

Сегодня научное сообщество инвестирует все доступные ресурсы для победы над COVID-19. В этом контексте следует обратить внимание на иммунное питание, которое может играть ключевую роль в улучшении иммунного ответа против вирусных инфекций. Иммунное питание основано на концепции, согласно которой несбалансированное питание нарушает иммунную функцию. Для модуляции воспалительных реакций и поддержания приобретенного иммунного ответа предлагают обогащать пищу различными фармаконутриентами (омега-3 жирные кислоты, витамин С, аргинин, глутамин, селен, цинк, витамин Е и витамин D) [21]. В отсутствие средств этиотропного воздействия на коронавирус, многие авторы предлагают максимально повысить иммунорезистентность макроорганизма за счет иммунонутрицевтики [22–25].

Иммунонутриенты могут способствовать выздоровлению пациента, подавляя воспалительные реакции и регулируя иммунную функцию. Дисфункция иммунной системы увеличивает риск вирусных инфекций, в том числе SARS-CoV-2. У пациентов с ожирением развиваются серьезные последствия COVID-19 из-за высоких концентраций фактор некроза опухоли (ФНО)-α и интерлейкина (ИЛ)-6, вырабатываемых висцеральной и подкожной жировой тканью.

Полученные в последние годы новые знания по микробиому человека позволили сформулировать понятие кишечных осей: «ось микробиота кишечника – мозг», «ось микробиота кишечника – легкие». Последняя ось двунаправленна: эндотоксины или микробные метаболиты могут влиять на легкие через кровь, и воспаление легких, в свою очередь, может влиять на микробиоту кишечника [21].

Здоровая микробиота кишечника благотворно влияет также и на функцию щитовидной железы. Заболевания щитовидной железы и кишечника, как правило, сосуществуют – аутоиммунные тиреоидиты часто

сочетаются с непереносимостью глютена. Это можно объяснить увеличением кишечной проницаемости, в результате чего антигены попадают в кровеносное русло, активируют иммунную систему и перекрестно реагируют с внекишечными тканями [26]. Следует подчеркнуть, что сегодня эта проблема решаема: современный препарат ребамипид позволяет нормализовать кишечную проницаемость и предотвратить бактериальную транслокацию [27]. Состав микробиоты кишечника влияет на доступность основных микронутриентов, необходимых для нормального функционирования щитовидной железы. Йод, железо и медь имеют решающее значение для синтеза гормонов щитовидной железы, селен и цинк необходимы для преобразования тироксина (Т₄) в трийодтиронин (Т₃), а витамин D помогает регулировать иммунный ответ [26].

Установлено, что ряд витаминов (А, В₆, В₁₂, фолат, С, D и Е) и микроэлементов (медь, селен, цинк) играют ключевую роль в поддержке иммунной системы человека и снижении риска инфекций, в поддержке антибактериальной и противовирусной защиты [28].

Иммунная система человека активна всегда, но ее активность усиливается в момент внедрения вирусной или бактериальной инфекции. Повышенная активность сопровождается повышенным же метаболизмом, требующим источников энергии, субстратов для биосинтеза антител и регуляторных молекул [28, 29].

Слизистая оболочка кишечника является крупнейшим участком иммунной ткани у человека. Иммунная система функционирует постоянно, но клетки активируются присутствием патогенов. Эта активация приводит к значительному увеличению потребности иммунной системы в субстратах, дающих энергию (глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты) [28]. По сути, хорошее питание создает среду, в которой иммунная система способна надлежащим образом реагировать на вызов, независимо от характера проблемы. И наоборот, плохое питание создает среду, в которой иммунная система не может хорошо реагировать [30–36].

Сообщество микроорганизмов в определенном месте называется микробиотой. Микробиота кишечника демонстрирует высокую степень вариативности у разных людей, отражая различное воздействие факторов окружающей среды и влияние фенотипа хозяина (возраст, этническая принадлежность) [37].

Считается, что местные комменсальные бактерии в желудочно-кишечном тракте играют роль в иммунной защите хозяина, создавая барьер против колонизации патогенами. Прием антибиотиков может нарушить этот барьер, создавая среду, способствующую росту патогенных микроорганизмов. Много исследований посвящено влиянию различных пробиотиков на иммунную систему, инфекцию и воспалительные состояния у людей [38]. Некоторые пробиотические организмы, по-видимому, усиливают врожденный иммунитет (особенно фагоцитоз) и активность естественных клеток-киллеров, но они менее выражены в отношении приобретенного иммунитета [38].

В недавних систематических обзорах и метаанализах сообщается, что пробиотики снижают риск возникновения диареи, связанной с антибиотиками, у взрослых в возрасте от 18 до 64 лет, но не у пожилых людей (>65 лет), и диареи, связанной с *Clostridium difficile* [39, 40]. В недавно изданном Справочнике по профилактике и лечению COVID-19 указывается, что при COVID-19 возможны желудочно-кишечные симптомы (боль в животе и диарея) из-за прямого влияния вируса на слизистую оболочку кишечника или от воздействия противовирусных и противоифекционных препаратов [41]. Нарушение микробиоты кишечника, наблюдаемое у этих пациентов, может привести к бактериальной транслокации и вторичной инфекции, поэтому важно поддерживать баланс кишечной микроэкологии с помощью микроэкологического модулятора и нутритивной поддержки [42].

Микробиота кишечника, по-видимому, защищает от респираторных инфекций, поскольку ее истощение или отсутствие у мышей приводит к нарушению иммунных ответов и ухудшает исходы после бактериальной или вирусной респираторной инфекции [43, 44]. Эти наблюдения предполагают, что «ось кишечник – легкие» имеет определенное значение для поддержания дыхательной способности во время заражения респираторными инфекциями.

Витамин С необходим для биосинтеза коллагена и жизненно важен для поддержания целостности эпителия. Он также играет роль в нескольких аспектах иммунитета, включая миграцию лейкоцитов к участкам инфекции, фагоцитоз и уничтожение бактерий, активность естественных клеток-киллеров, функцию Т-лимфоцитов (особенно цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+) и выработку антител. Добавка витамина С снижает продолжительность и тяжесть инфекций верхних дыхательных путей, особенно у людей, находящихся в условиях повышенного физического стресса [45–47].

Экспериментально показано, что дефицит витамина Е снижает пролиферацию лимфоцитов, активность естественных клеток-киллеров, продукцию специфических антител после вакцинации и фагоцитоз нейтрофилами; повышает восприимчивость животных к инфекционным патогенам [48–50]. Ежедневный прием витамина Е в течение 5–8 лет снижал у курильщиков частоту внебольничной пневмонии, требующей госпитализации [51].

Недавно опубликован большой обзор, убедительно демонстрирующий роль цинка в противовирусном иммунитете [52]. Цинк подавляет РНК-полимеразу, необходимую для репликации РНК-вирусов, в том числе коронавирусов [53]. Цинк важен для поддержания количества Т- и В-лимфоцитов. Дефицит цинка нарушает многие аспекты врожденного и приобретенного иммунитета, включая фагоцитоз, и активность естественных клеток-киллеров [54, 55]. Цинк поддерживает пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, ключевых клеток противовирусной защиты [55].

Дефицит селена также увеличивает восприимчивость к инфекциям, причем есть наблюдения, что нехватка

селена в организме может привести к появлению более патогенных штаммов вируса [56–59].

Коронавирусы вызывают респираторные заболевания и могут привести к значительному повреждению легких [60]. Пытаясь справиться с этим повреждением, клетки иммунной системы проникают в легкие, вызывая значительную воспалительную реакцию. В ходе битвы между иммунной системой хозяина и коронавирусами может произойти чрезмерная стимуляция воспалительного ответа. Это проявляется в значительной выработке активных форм кислорода и воспалительных хемокинов и цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Это прооксидативное провоспалительное состояние называется «цитокиновый шторм»; поскольку мощный ответ врожденной иммунной системы становится повреждающим для тканей хозяина и фактически способствует повреждению легких и дыхательной недостаточности.

Интенсивность цитокинового шторма можно существенно уменьшить иммунонутрицевтиками: классическими антиоксидантами витамином С [61, 62] и токоферолом, а также микроэлементами, в первую очередь цинком и селеном [63, 64].

Заключение

Весь мир находится в экстремально тяжелом положении, вызванном пандемией вирусной инфекции COVID-19. В новых условиях возможность оказания полноценной урологической помощи резко ограничена.

Литература / References

1. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 44–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.004
2. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011; 81: 85–164.
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92: 418–23. DOI: 10.1002/jmv.25681
4. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020; 76: 71–6. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034
5. Кульчаев Е.В., Холтобин Д.П., Неймарк А.И. Работа урологического отделения во время эпидемии COVID-19. *Урологические ведомости*. 2020; 10 (4): 301–7. DOI: 10.17816/uroved52792 [Kulchavenya E.V., Holtobin D.P., Neimark A.I. The work of the urology department during the COVID-19 epidemic. *Urological statements* 2020; 10 (4): 301–7. DOI: 10.17816/uroved52792 (in Russian).]
6. Connor MJ, Winkler M, Miah S. COVID-19 pandemic – is virtual urology clinic the answer to keeping the cancer pathway moving? *BJU Int* 2020. DOI: 10.1111/bju.15061
7. Ahmed K, Hayat S, Dasgupta P. Global challenges to urology practice during the COVID-19 pandemic. *BJU Int*. 2020. DOI: 10.1111/bju.15082
8. Porpiglia F, Checcucci E, Amparore D et al. Slowdown of urology residents' learning curve during the COVID-19 emergency. *BJU Int* 2020; 125 (6): E15–E17. DOI: 10.1111/bju.15076
9. Puliaiti S, Eissa A, Eissa R et al. COVID-19 and urology: a comprehensive review of the literature. *BJU Int* 2020; 125 (6): E7–E14. DOI: 10.1111/bju.15071
10. Ficarra V, Novara G, Abrate A et al; Research Urology Network (RUN). Urology practice during the COVID-19 pandemic. *Minerva Urol Nefrol* 2020; 72 (3): 369–75. DOI: 10.23736/S0393-2249.20.03846-1
11. Dasgupta P. Covid-19 and urology. *BJU Int* 2020; 125 (6): 749. DOI: 10.1111/bju.15104
12. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med* 2020; 87 (10): 619–31. DOI: 10.3949/ccjm.87a.20072
13. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS et al. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epi-

Широкомасштабное применение антибиотиков, вероятно, нарушило микробиоту кишечника у миллионов переболевших COVID-19 и способствовало скачку резистентности патогенов. В полной мере последствия пандемии можно будет оценить позже. В настоящее время следует максимально строго подходить к назначению антибиотиков больным инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы. Если этиотропная антибактериальная терапия неизбежна – ее необходимо сопровождать патогенетической, назначать иммунонутрицевтики.

Этиотропного лечения COVID-19 не существует, антибиотики при этой инфекции не показаны. Целесообразно повышать невосприимчивость макроорганизма – в первую очередь, разумеется, путем вакцинации, а также за счет нормализации микробиоты кишечника и восстановления витаминно-минерального баланса. Витамины С и Е, микроэлементы селен и цинк существенно повышают устойчивость организма к вирусной инфекции и должны приниматься в виде добавок в период пандемии, а также при возникновении вторичной бактериальной инфекции. В Российской Федерации доступен витаминно-минеральный комплекс Селцинк Плюс (ПРО. МЕД. ЦС Прага, Чехия), который содержит витамины А, Е и С в сочетании с цинком и селеном в оптимальных пропорциях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

14. Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97 (5): 829–38. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
15. Ковылина М.В., Астахова О.И., Зайратьянц О.В. и др. Острое повреждение почек при COVID-19: клинко-морфологические сопоставления на основании данных аутопсийных исследований. *Урология*. 2020; 6: 5–10. DOI: 10.18565/urology.2020.6.5-10 [Kovylyina M.V., Astakhova O.I., Zayratyants O.V. et al. Acute kidney injury in COVID-19: clinical and morphological comparisons based on autopsy data. *Urology* 2020; 6: 5–10. DOI: 10.18565/urology.2020.6.5-10 (in Russian).]
16. Su H, Yang M, Wan C et al. Renal histopathological analysis of 26 post-mortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 98 (1): 219–27. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in Covid-19. *Lancet* 2020; 395 (10234): 1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
18. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16 (12): 747–64. DOI: 10.1038/s41581-020-00356-5
19. Кульчаев Е.В., Чередниченко А.Г., Неймарк А.И., Шевченко С.Ю. Частота встречаемости госпитальных уропатогенов и динамика их чувствительности. *Урология*. 2015; 2: 13–6. [Kulchavenya E.V., Cherednichenko A.G., Neimark A.I., Shevchenko S.Yu. Frequency of occurrence of hospital uropathogens and dynamics of their sensitivity. *Urologia*. 2015; 2: 13–6 (in Russian).]
20. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018». *Урология*. 2020; 1: 19–31. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. et al. The state of antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract

- infections in Russia, Belarus and Kazakhstan: results of the multicenter international study "Darmis-2018". *Urologiia*. 2020; 1: 19–31 (in Russian).]
21. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *J Transl Med* 2020; 18 (1): 415. DOI: 10.1186/s12967-020-02594-4
 22. Iddir M, Brito A, Dingeo G et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020; 12 (6): 1562. DOI: 10.3390/nu12061562
 23. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res* 2020; 285: 198018. DOI: 10.1016/j.virus-res.2020.198018
 24. Bold J, Harris M, Fellows L, Chouchane M. Nutrition, the digestive system and immunity in COVID-19 infection. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020; 13 (4): 331–40
 25. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (4): 367–82. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.015
 26. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients* 2020; 12 (6): 1769. DOI: 10.3390/nu12061769
 27. Кульчавеня Е.В. Новый подход к пониманию патогенеза и к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы. *Урология*. 2020; 5: 99–105. [Kulchavenya E.V. A new approach to understanding the pathogenesis and treatment of infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system. *Urologiia*. 2020; 5: 99–105 (in Russian).]
 28. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health* 2020; 3 (1): 74–92. DOI: 10.1136/bmjnp-2020-000085
 29. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 53–4. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.040
 30. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr. Soc* 2013; 72: 299–309. DOI: 10.1017/S0029665113001286
 31. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune System—Working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020; 12: E236. DOI: 10.3390/nu12010236
 32. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 301–23. DOI: 10.1159/000107673
 33. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr* 2007; 98 (Suppl 1): S29–35. DOI: 10.1017/S0007114507832971
 34. Maggini S, Pierre A, Calder P. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* 2018; 10: 1531. DOI: 10.3390/nu10101531
 35. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol* 2019; 9: 3160. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03160
 36. Alpert PT. The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Manag Pract* 2017; 29: 199–202. DOI: 10.1177/1084822317171300
 37. Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207–14. DOI: 10.1038/nature11234
 38. Lomax A, Calder P. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharmaceut Design* 2009; 15: 1428–518. DOI: 10.2174/138161209788168155
 39. Jafarnejad S, Shab-Bidar S, Speakman JR et al. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18–64 Years) but Not the Elderly (>65 Years): A Meta-Analysis. *Nutr Clin Pract* 2016; 31 (4): 502–13. DOI: 10.1177/0884533616639399
 40. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med* 2016; 9: 27–37. DOI: 10.2147/IJGM.S98280
 41. Llang T. Handbook of COVID-19 prevention and treatment, 2020. <https://covid19.alnap.org/help-library/handbook-of-covid-19-prevention-and-treatment>
 42. Xu K, Cai H, Shen Y et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49 (1): 147–57. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02
 43. Zhang N, He Q-S. Commensal microbiome promotes resistance to local and systemic infections. *Chin Med J* 2015; 128: 2250–5. DOI: 10.4103/0366-6999.162502
 44. Clarke TB. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via NOD-like receptor ligands. *Infect Immun* 2014; 82: 4596–606. DOI: 10.1128/IAI.02212-14
 45. Carr A, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017; 9: 1211. DOI: 10.3390/nu9111211
 46. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4
 47. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients* 2017; 9: 339. DOI: 10.3390/nu9040339
 48. Lee G, Han S. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients* 2018; 10: 614. DOI: 10.3390/nu10111614
 49. Meydani SN, Barklund MP, Liu S et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1990; 52 (3): 557–63. DOI: 10.1093/ajcn/52.3.557
 50. Chavance M, Herbeth B, Fournier C et al. Vitamin status, immunity and infections in an elderly population. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43 (12): 827–35.
 51. Hemilä H. Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1379–85. DOI: 10.2147/CIA.S114515
 52. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr* 2019; 10 (4): 696–710. DOI: 10.1093/advances/nmz013
 53. Kaushik N, Subramani C, Anang S et al. Zinc Salts Block Hepatitis E Virus Replication by Inhibiting the Activity of Viral RNA-Dependent RNA Polymerase. *J Virol* 2017; 91 (21): e00754-17. DOI: 10.1128/JVI.00754-17
 54. Kang S, Li R, Jin H et al. Effects of Selenium- and Zinc-Enriched Lactobacillus plantarum SeZi on Antioxidant Capacities and Gut Microbiome in an ICR Mouse Model. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 (10): 1028. DOI: 10.3390/antiox9101028
 55. Hasan R, Rink L, Haase H. Zinc signals in neutrophil granulocytes are required for the formation of neutrophil extracellular traps. *Innate Immun* 2013; 19: 253–64. DOI: 10.1177/1753425912458815
 56. Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI et al. Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression. *Biol Trace Elem Res* 1994; 41 (1–2): 103–14. DOI: 10.1007/BF02917221. Erratum in: *Biol Trace Elem Res* 1994; 46 (1–2): 183.
 57. Hawkes WC, Kelley DS, Taylor PC. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81: 189–213. DOI: 10.1385/BTER:81:3:189
 58. Peretz A, Nève J, Desmedt J et al. Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast. *Am J Clin Nutr* 1991; 53 (5): 1323–8. DOI: 10.1093/ajcn/53.5.1323
 59. Broome CS, McArdle F, Kyle JA et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (1): 154–62. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.154
 60. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *Rev Med Virol* 2020; 30: e2103. DOI: 10.1002/rmv.2103
 61. Fowler Ii AA, Kim C, Lepler L et al. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome. *World J Crit Care Med* 2017; 6 (1): 85–90. DOI: 10.5492/wjccm.v6.i1.85
 62. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *Pharma Nutrition* 2020; 100190. DOI: 10.1016/j.phanu.2020.100190
 63. Boudreaux F, Pinilla-Vera M, Englert JA et al. Zinc deficiency primes the lung for ventilator-induced injury. *JCI Insight* 2017; 2 (11): e86507. DOI: 10.1172/jci.insight.86507
 64. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Shadvar K et al. The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunol Invest* 2019; 48 (2): 147 et al. DOI: 10.1080/08820139.2018.1496098

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., ФГБУ ННИИТ, руководитель отдела урологии, проф. каф. туберкулеза НИМУ. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775
Ekaterina V. Kulchavenya – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk State Medical University. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.03.2021