© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-101-104

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА, L-АРГИНИНА И L-КАРНИТИНА ПРИ ПОСТКОВИДНЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ У ЛИЦ С КИСТОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИЕЙ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Балязина, А.Ю. Степанова, В.А. Балязин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

В качестве введения в статью представлен небольшой обзор литературы, посвящённый проблеме клинических вариантов постковидного синдрома и, в частности, головным болям и болям в спине. Приведено 6 наблюдений с различными головными болями и 1 наблюдение с болями в спине у больных с кистозной трансформацией шишковидной железы после перенесённой верифицированной инфекции COVID-19. У всех больных до курса лечения выявлен дефицит мелатонина, L-аргинина и L-карнитина. После проведённой заместительной терапии болевой синдром был купирован в течение 10 дней у всех больных, а через месяц после начала лечения вернулись к референсным значениям нормы показатели мелатонина, L-аргинина и L-карнитина.

Ключевые слова: постковидный синдром, мелатонин, L-аргинин, L-карнитин

Для цитирования: Балязина Е.В., Степанова А.Ю., Балязин В.А. Опыт успешного применения мелатонина, L-аргинина и L-карнитина при постковидных болевых синдромах у лиц с кистозной трансформацией шишковидной железы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(4): 101–104. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-101-104

Контактное лицо: Виктор Александрович Балязин, balyazin.victor@yandex.ru.

THE EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE OF MELATONIN, L-ARGININE AND L-CARNITINE IN TREATMENT POST-COVID-19 PAIN SYNDROMES IN PERSONS WITH CYSTIC TRANSFORMATION OF THE PINEAL GLAND

E.V. Balyazina, A.Y. Stepanova, V.A. Balyazin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

As an introduction, the article presents a small review of the literature devoted to the problem of clinical variants of post-ovoid syndrome and, in particular, headaches and back pain. There are 6 cases with various headaches and 1 case with back pain in patients with cystic transformation of the pineal gland after a verified COVID-19 infection. All patients were diagnosed with melatonin, L-arginine and L-carnitine deficiency before treatment. After the replacement therapy, the pain syndrome was stopped in all patients within 10 days, and a month after the start of treatment, the indicators of melatonin, L-arginine and L-carnitine returned to the reference values of the norm.

Keywords: post-COVID-19 syndrome, melatonin, L-arginine, L-carnitine

For citation: Balyazina E.V., Stepanova A.Y., Balyazin V.A. The experience of successful use of melatonin, L-arginine and L-carnitine in treatment post-COVID-19 pain syndromes in persons with cystic transformation of the pineal gland. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(4): 101–104. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-101-104

Corresponding author: Victor A. Balyazin, balyazin.victor@yandex.ru.

Введение

Пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на жизнь и здоровье людей по всему миру. В ходе наблюдения за течением новой коронавирусной инфекции становится ясно, что клиническая картина заболевания весьма разнообразна – от бессимптомной инфекции до развития тяжёлого заболевания с летальным исходом. Однако ряд симптомов может сохраняться длительное время после острой фазы заболевания. Постковидный синдром в широком смысле подразумевает под собой симптомы поражения дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной и опорно-двигательных систем, которые продолжают или развиваются после перенесённой инфекции COVID-19 и которые нельзя объяснить другим альтернативным диагнозом. Этот термин включает в себя продолжающийся симптоматический COVID-19 (период от 4 до 12 недель после заражения) и, собственно, постковидный синдром (период более 12 недель после первоначального инфицирования) [1]. Особенность постковидного синдрома заключается в том, что он развивается не только у пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции, но и при лёгких вариантах COVID-19, в том числе у молодых людей, которым не требовалась госпитализация, респираторная поддержка, интенсивная терапия [2]. По литературным данным, заболеваемость постковидным синдромом составляет 10–35%, а у госпитализированных пациентов может достигать 85%. Отмечено, что постковидные симптомы у пациентов, которые не были госпитализированы, могут сохраняться более 4 недель после острой фазы заболевания, а у госпитализированных – восемь или более недель [3]. К возможным факторам развития постковидного синдрома можно отнести возраст больше 50 лет, наличие хронических заболеваний (артериальная гипертензия, ожирение, состояние иммуносупрессии, психические расстройства), тяжесть острого периода коронавирусной инфекции [1].

К неврологическим проявлениям постковидного синдрома можно отнести болевые синдромы, хроническую усталость, снижение концентрации внимания и памяти, нарушение сна, потерю обоняния и вкуса. Также было выявлено, что COVID-19 может повышать риск развития таких неврологических заболеваний, как синдром Гийена-Барре, болезнь Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний [1]. Головная боль является не только самым частым симптомом острой фазы COVID-19, но и наиболее распространённым проявлением постковидного синдрома. Распространённость головной боли, согласно метаанализу, опубликованному в Европейском журнале неврологии, составила 8–15% в течение 6 месяцев после острой инфекции COVID-19

[4]. К основным типам постковидных цефалгий можно отнести эпизодическую или хроническую головную боль напряжения, компрессионную (от сдавления перикраниальных мышц, скальпа, мягких тканей средствами индивидуальной защиты), вторичную головную боль (при васкулите, тромбозе синусов и вен), головную боль вследствие активации тригеминоvascularной системы. Нужно отметить, что при COVID-19 цефалгия может быть и впервые выявленной, и в виде нарастания частоты и интенсивности приступов уже имеющейся формы головной боли по сравнению с периодом до пандемии [5].

Патогенез неврологических постковидных нарушений ещё недостаточно изучен. К возможным механизмам развития нарушений можно отнести гипоксическое поражение вследствие дыхательной недостаточности, повреждение эндотелия, вызванное вирусной инвазией, воспалением, гиперкоагуляцией, хроническую гипервоспалительную реакцию иммунной системы, в том числе за счёт повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера для цитокинов. Нейровоспаление может нарушать работу системы «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», изменять метаболизм нейромедиаторов, что приводит к активации микроглии, тем самым влияя на развитие структурных и функциональных изменений в головном мозге. Также вирус может напрямую инфицировать клетки нервной системы путем связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые экспрессируются в глиальных клетках, нейронах [1,6].

В последнее время широко исследуются метаболические изменения, которые могут повлиять на течение коронавирусной инфекции. Было выявлено, что у пациентов с COVID-19 значительно снижен уровень аргинина, донатора оксида азота, который необходим для восстановления эндотелия, поддержания иммунного гомеостаза, в том числе для активизации процессов пролиферации Т-лимфоцитов. Недостаток аргинина может являться одним из факторов долгосрочного неблагоприятного воздействия COVID-19 на здоровье [7, 8, 9, 10].

Учитывая гипоксическое поражение, развитие оксидативного стресса, гипервоспалительной реакции организма, исследуются возможности применения препаратов с антиоксидантными свойствами для реабилитации пациентов с постковидным синдромом. Как известно, L-карнитин – аминокислотовидная молекула, основная роль которой заключается в транспортировке жирных кислот в митохондриальный матрикс, делая их доступными для бета-окисления и выработки энергии посредством цикла Кребса. По данным литературы, L-карнитин обладает антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, снижает экспрессию рецептора АПФ-2 на поверх-

ности клеток. Установлено, что у пожилых людей и у людей с хроническими заболеваниями (например, с ожирением, сахарным диабетом, гипертонической болезнью) определяется пониженный уровень L-карнитина в сыворотке крови по сравнению со здоровым населением. Исследователи предполагают, что именно поэтому вышеуказанные группы населения более склонны к хроническому воспалению, которое можно подавить путём добавления L-карнитина к терапии [11]. В свою очередь изменение уровня L-карнитина у пациентов с постковидным синдромом требует более детального изучения. Противовоспалительными, антиоксидантными и иммуностимулирующими свойствами обладает и мелатонин. В исследованиях было выявлено, что гормон эпифиза снижает уровень провоспалительных цитокинов, активирует антиоксидантные ферменты (например, супероксиддисмутазу), способен напрямую взаимодействовать со свободными радикалами, связывая их [12]. Также ученые предполагают, что инфекция COVID-19 может негативно влиять на путь синтеза мелатонина, что может быть плохим прогностическим фактором для течения заболевания [13].

Нами проведена оценка эффективности применения L-аргинина, L-карнитина и мелатонина в комплексной терапии пациентов с постковидными болевыми синдромами. Предлагаем анализ нескольких клинических наблюдений.

В клинике РостГМУ за период пандемии наблюдались 7 пациентов в возрасте от 32 до 50 лет с постковидными болевыми синдромами: 2 пациента с кластерной головной болью, 2 пациента с мигренозноподобной болью, 2 пациента с головной болью напряжения, 1 пациент с болью в спине. Достоверность COVID-19 была подтверждена сведениями в медицинской документации о положительных ПЦР-тестах в момент заболевания. Давность перенесенной коронавирусной инфекции составила от 2 до 4 месяцев. Все больные перенесли инфекционное заболевание амбулаторно. Пациенты в анализируемых клинических случаях предъявляли жалобы на эпизоды интенсивной головной боли или боли в спине, которые возникли в период острой фазы COVID-19 и не регрессировали спустя 4 недели при исчезновении других симптомов COVID-19, несмотря на проводимую стандартную терапию (при кластерной головной боли – триптаны, при мигренозноподобной боли – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), триптаны, при головной боли напряжения – НПВС, при боли в спине – НПВС, миорелаксанты, антиконвульсанты). Всем пациентам было проведено исследование неврологического статуса, анамнеза, оценка боли по ВАШ, были выполнены лабораторно-инструментальные методы исследования, такие как спиральная компьютерная томография (СКТ)

органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, МРТ позвоночника, общий анализ крови (ОАК), коагулограмма (включая уровень Д-димера), анализ сыворотки крови на аминокислоты, L-карнитин, мелатонин. В ходе наблюдения больные получали медикаментозную терапию: L-аргинин, L-карнитин, мелатонин.

При оценке неврологического статуса у всех 7 больных не было выявлено очаговой симптоматики. Из анамнеза известно, что у одного обследуемого с кластерной головной болью уже наблюдался однократный болевой пароксизм с вегетативными симптомами задолго до развития COVID-19, однако он был меньшим по интенсивности и купировался стандартной терапией. Также было выяснено, что все пациенты в течение первого месяца после инфицирования начали предъявлять жалобы на нарушение сна: трудности при засыпании, частые пробуждения. При оценке боли по ВАШ – 8 ± 2 балла. По результатам МРТ головного мозга, у всех больных была выявлена кистозная трансформация шишковидной железы, на МРТ позвоночника отсутствовали клинически значимые признаки изменений дегенеративно-дистрофического характера. Во всех анализируемых клинических случаях были выявлены КТ-признаки интерстициальных изменений лёгких (вероятнее всего обратное развитие процесса, обусловленного вирусным поражением). В ОАК, коагулограмме (включая Д-димер) показатели были в пределах референсных значений у всех 7 больных. При исследовании аминокислотного состава сыворотки крови у всех исследуемых почти вдвое было отмечено снижение уровня L-аргинина (среднее значение – 34,6 мкмоль/л, референсные значения – 53–71 мкмоль/л). У всех пациентов почти в 5 раз был снижен уровень мелатонина (среднее значение – 3 пг/мл, референсные значения – 15–30 пг/мл). Также у всех пациентов L-карнитин был на уровне нижней границы нормы (среднее значение – 8,57 мкмоль/л, референсные значения – 9–52 мкмоль/л).

В качестве терапии пациентам был назначен L-аргинин 1000 мг 2 раза в день в течение 1 месяца, мелатонин 3 мг 1 раз в день перед сном в течение 1 месяца, L-карнитин 1000 мг 1 раз в день в течение 1 месяца. В результате у всех пациентов на 5-й день лечения отмечалось значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома (интенсивность боли по ВАШ – 4 ± 2 балла), на 10-й день лечения отмечался полный регресс болевого синдрома, через месяц после начала лечения пациенты отметили улучшение качества сна. Повторное исследование уровней мелатонина, L-аргинина, L-карнитина в сыворотке крови спустя месяц после начала терапии показало, что показатели достигли референсных значений у всех пациентов представленных клинических случаев.

Заключение

Таким образом, по результатам семи клинических наблюдений можно судить о высокой эффективности проведенного консервативного лечения. L-аргинин, L-карнитин, мелатонин можно считать препаратами выбора для терапии постковидных болевых синдромов. Однако необходимо дальнейшее изучение метаболиче-

ских изменений у пациентов с неврологическими проявлениями постковидного синдрома для оптимизации терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374: n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021;374: n1944. PMID: 34312178.
2. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;1–18. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
3. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021;52 (6):575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010
4. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021;28 (11):3820–3825. DOI: 10.1111/ene.15040.
5. Белопасов В. В., Журавлева Е. Н., Нугманова Н. П., Абдрашитова А. Т. Постковидные неврологические синдромы. *Клиническая практика*. 2021;12 (2):69–82. DOI: 10.17816/clinpract71137
6. Боголепова А.Н, Осинская Н.А, Коваленко Е.А, Махнович Е. В. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13 (4):88–93. DOI: 10.14412/2074–2711–2021–488–93
7. Fraser DD, Slessarev M, Martin CM, Daley M, Patel MA, Miller MR, et al. Metabolomics Profiling of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: Identification of Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Crit Care Explor*. 2020;2 (10): e0272. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000272.
8. Shen B, Yi X, Sun Y, Bi X, Du J, Zhang C, et al. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell*. 2020;182 (1):59–72.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.032.
9. Reizine F, Lesouhaitier M, Gregoire M, Pinceaux K, Gacouin A, Maamar A, et al. SARS-CoV-2-Induced ARDS Associates with MDSC Expansion, Lymphocyte Dysfunction, and Arginine Shortage. *J Clin Immunol*. 2021;41 (3):515–525. DOI: 10.1007/s10875–020–00920–5.
10. Lawler NG, Gray N, Kimhofer T, Boughton B, Gay M, Yang R, et al. Systemic Perturbations in Amine and Kynurenine Metabolism Associated with Acute SARS-CoV-2 Infection and Inflammatory Cytokine Responses. *J Proteome Res*. 2021;20 (5):2796–2811. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00052.
11. Bellamine A, Pham TNQ, Jain J, Wilson J, Sahin K, Dallaire F, et al. L-Carnitine Tartrate Downregulates the ACE2 Receptor and Limits SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients*. 2021;13 (4):1297. DOI: 10.3390/nu13041297.
12. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020;250:117583. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
13. Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE, Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:226. DOI: 10.3389/fmed.2020.00226.

Информация об авторах

Балязина Елена Викторовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9967-4405, e-mail: ebaliazina@yandex.ru

Степанова Анастасия Юрьевна, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1407-5885, e-mail: didnastya@yandex.ru

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8381-8876, e-mail: balyazin.victor@yandex.ru

Information about the authors

Elena V. Balyazina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9967-4405, e-mail: ebaliazina@yandex.ru

Anastasia Y. Stepanova, resident of the Department of Neurology and Neurosurgery of Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1407-5885, e-mail: didnastya@yandex.ru

Viktor A. Balyazin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery of Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8381-8876, e-mail: balyazin.victor@yandex.ru

Получено / Received: 09.10.2021

Принято к печати / Accepted: 19.10.2021