

Патогенетические комплексы в лечении пациентов с респираторными вирусными инфекциями

Е.Н. Попова, Л.А. Пономарева, А.А. Чинова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
ela12@yandex.ru

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, на долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приходится около 70–90% всех инфекционных заболеваний. Несмотря на относительно кратковременное течение, они несут значительный экономический ущерб из-за высокой обращаемости среди населения и временной утраты нетрудоспособности. Особенно с конца 2019 г., когда инфекция SARS-CoV-2 заняла приоритетное значение и внимание всего мирового медицинского сообщества. ОРВИ – разнородная группа инфекционных заболеваний органов дыхания, вызываемая огромным числом вирусов (их насчитывается более 200, среди них: вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, коронавирус и др.). Симптомы и патогенез заболевания во многом схожи (лихорадка, кашель, боль в грудной клетке, миалгии, астения, головные боли, anosmia и другие), но есть и различия. В статье подробно рассматриваются симптомы ОРВИ (в том числе COVID-19) и лекарственные средства, их компоненты, наиболее широко применяемые в эпидемический период, также приводится патогенетическое обоснование применения. В эпидемический период (в России он длится с октября по март–апрель) традиционно повышается спрос на различные лекарственные средства у населения. Поскольку ОРВИ относятся к группе заболеваний, по отношению к которым велика доля самоназначений лекарственных средств и случаев самолечения, то представляет интерес более подробное рассмотрение различных препаратов и компонентов препаратов с точки зрения патогенеза заболевания.

Ключевые слова: парацетамол, аскорбиновая кислота, фенилэфрин, COVID-19, острые респираторные заболевания.

Для цитирования: Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинова А.А. Патогенетические комплексы в лечении пациентов с респираторными вирусными инфекциями. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 25–32. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00123

Pathogenetic complexes in treatment of patients with viral respiratory infections

Elena N. Popova, Liubov A. Ponomareva, Alina A. Chinova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
ela12@yandex.ru

Abstract

According to WHO, the share of acute respiratory infections (ARVI) is about 70–90% of all infectious diseases. Despite their relatively short-term course, they suffer significant economic damage due to high turnover among the population and temporary disability. Especially since the end of 2019, when SARS-Cov-2 infection has taken priority and the attention of the entire global medical community. ARVI is a heterogeneous group of infectious diseases of the respiratory system caused by a huge number of viruses (there are more than 200 of them, among them: influenza virus, parainfluenza, respiratory syncytial virus, adenovirus, coronavirus and others). The symptoms and pathogenesis of the disease are similar in many ways (fever, cough, chest pain, myalgia, asthenia, headaches, anosmia and others), but there are also differences. The article discusses in detail the symptoms of acute respiratory viral infections (including COVID-19) and medicines, their components, which are most widely used in the epidemic period, and also provides a pathogenetic justification for the use. During the epidemic period (in Russia it lasts from October to March-April), the demand for various medicines (drugs) among the population traditionally increases. Since ARVI belong to a group of diseases, in relation to which a large proportion of self-prescribing drugs and cases of self-medication, it is of interest to consider in more detail the various drugs and components of drugs from the point of view of the pathogenesis of the disease.

Key words: paracetamol, ascorbic acid, phenylephrine, COVID-19, acute respiratory infections.

For citation: Popova E.N., Ponomareva L.A., Chinova A.A. Pathogenetic complexes in treatment of patients with viral respiratory infections. Clinical review for general practice. 2022; 2: 25–32. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00123

Пандемия SARS-CoV-2 серьезно повлияла на клинические проявления острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в целом, приведя к резкому нарастанию числа пациентов с более выраженной интоксикацией, риносинусопатией, затяжным периодом восстановления. Сохраняющиеся после острого периода вирусной инфекции разнообразные симптомы, проявляющиеся астенией, неврологическими нарушениями, субфебрильной лихорадкой, респираторными и

когнитивными расстройствами, в последнее время стали обозначать как постковидный синдром. Как в острую стадию заболевания, так и при наличии остаточных расстройств, связанных с COVID-19, не исключается одновременное присутствие у больного различных, в том числе и непандемических, штаммов вирусов [1, 3].

Лечение респираторных заболеваний, вызванных как SARS-CoV-2, так и другими вирусными агентами, основано на контроле симптомов, обусловленных молеку-

лярной активностью клеток воспаления, индуцированной вирусным материалом. Реакции вирусного повреждения эпителия дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта универсальны и не зависят от этиологического фактора. Элементы «цитокинового шторма», отнесенного, прежде всего, к определенному временному периоду COVID-19 (условно в течение недели от начала болезни), обнаруживаются и при других вирусных инфекциях, что стирает нозологические границы заболеваний и обосновывает необходимость подбора симптоматических средств, ингибирующих выброс медиаторов воспаления и купирующих острые проявления болезни [7, 8].

Провоспалительные цитокины, среди которых в цепи межклеточных взаимодействий лидируют интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-1, накапливаясь в легких, повреждают аэрогематический барьер, вызывая нарушение диффузии газов и респираторные проявления, включая кашель, одышку, повышение температуры тела. Недавние исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 вызывает накопление железа, способствуя увеличенной экспрессии гепсидина – пептидного гормона, системного регулятора метаболизма железа, действие которого приводит к снижению уровня железа в плазме [3]. Изучение вируса SARS-CoV-2 показало, что он стимулирует экспрессию гепсидина, тем самым увеличивая содержание ферритина. Инфекция COVID-19 приводит к воспалительному процессу, включая цитокиновый шторм, при котором ИЛ-6 стимулирует синтез ферритина и гепсидина. Как увеличение уровня гепсидина, так и подавление ферритина значительно препятствует выведению железа, что приводит к его переизбытку и ферроптозу в клетках [1]. Гиперферритинемия усиливает окислительный стресс и перекисное окисление липидов, что увеличивает митохондриальную аутофагию и приводит к ферроптозу [1, 4]. Сверхэкспрессия гепсидина и избыток железа играют критическую роль при развитии инфекции COVID-19. В связи с этим гепсидин был предложен в качестве специфического биомаркера для контроля эффективности проводимой терапии [1]. Другими органами-мишенями, кроме легких, при COVID-19 являются сердце и почки. Исследования показали, что большое количество окисленных фосфолипидов накапливается в клетках миокарда и почек у пациентов с COVID-19. Это свидетельствует об участии ферроптоза в повреждении данных органов и развитии реперфузионного повреждения [6, 7].

Вызванные вирусной инвазией повреждение эндотелия, повышение свертываемости крови, коагулопатия (тромбоваскулит, тромботическая микроангиопатия) и тромбоэмболические осложнения, повреждение микроциркуляторного русла создают замкнутый круг воспаления в дыхательных путях и, как следствие, определяют длительность симптомов, таких как повышенная температура тела, желудочно-кишечные расстройства, кашель в разгар заболевания и на постковидном этапе. Гипертермия при коронавирусной инфекции обуслов-

лена повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и накоплением в центральной нервной системе пирогенных субстанций, что усиливает и поддерживает симптомы, связанные с интоксикацией (рис. 1).

Основным источником как сезонных ОРВИ, так и COVID-19 является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем [2].

Согласно временным рекомендациям по лекарственной терапии ОРВИ, в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 основным методом этиологической диагностики ОРВИ и COVID-19 является исследование биологического материала из верхних и нижних дыхательных путей с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот, наиболее распространенным из которых является ПЦР-метод [1, 6].

В соответствии с определением, любой случай острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5 °C и как минимум один из следующих признаков: кашель – сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом, по данным пульсоксиметрии, $\leq 95\%$, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза, считается подозрительным на COVID-19 [1, 2].

Необходимо дифференцировать COVID-19 с гриппом, острыми инфекциями, вызываемыми вирусами из группы ОРВИ (риновирус, аденовирус, РС-вирус, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV, парагрипп), вирусными гастроэнтеритами, бактериальными возбудителями респираторных инфекций [2].

Инкубационный период большинства ОРВИ, как правило, не превышает 3 дней, тогда как длительность инкубационного периода COVID-19 может колебаться от 1 до 14 дней, однако в среднем составляет 5 дней. При гриппе заболевание начинается остро, при COVID-19 и ОРВИ, как правило, выраженность симптоматики нарастает постепенно. Как при COVID-19, так и при гриппе может отмечаться высокая температура, кашель, слабость. Однако при гриппе и ОРВИ одышка и затрудненное дыхание отмечаются реже и выражены в меньшей степени, чем при COVID-19. Типичным признаком COVID-19 считается десатурация, регистрируемая даже при отсутствии типичных для вирусной инфекции повышения температуры тела, кашля [1, 2, 6].

Основным проявлением респираторных вирусных заболеваний является повышение температуры тела (70–90% случаев), достигающее при коронавирусной инфекции фебрильного уровня, сопровождающееся ознобом, у части больных одышкой (53–80%) и сухим кашлем (60–86%). Другие симптомы – астения (38%), миалгии (15–44%), тошнота/рвота или диарея (15–39%), головная боль, слабость (25%) и ринорея (7%), anosmia (10–15% больных, у 3% описывается как единственный симптом) – встречаются реже, но могут сохраняться

длительное время, создавая наряду с когнитивными расстройствами, фибромиалгиями и широким спектром других нереспираторных проявлений своеобразный симптомокомплекс постковидного синдрома, или длинного ковида (рис. 2).

Кашель при коронавирусной инфекции может сохраняться длительное время, и тогда заболевание трактуют как постковидный синдром. Были предложены различные механизмы для объяснения кашля, вызванного длительной гиперчувствительностью кашлевого рефлекса после вирусных инфекций, и в частности при SARS-CoV-2 [8, 9]. Клинические исследования, включавшие провокацию капсаицином при кашле (распространенный метод измерения чувствительности кашлевого рефлекса), продемонстрировали, что чувствительность кашлевого рефлекса повышается в острую стадию ОРВИ и остается таковой в течение 1 мес или более после исчезновения вирусного синдрома [10].

В исходе коронавирусной инфекции, особенно осложнившейся пневмонией, в легких возможно развитие фиброзных изменений [11]. При этом кашель приобретает признаки заболеваний из группы нозологий с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом, определяемых также как легочный фиброз.

Общие лабораторные отклонения при вирусных инфекциях, и прежде всего при COVID-19, включают лимфопению (83%), повышенные воспалительные маркеры (например, СОЭ, С-реактивный белок, ферритин, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) и аномальные параметры свертывания крови. Например, пролонгированное протромбиновое время, тромбоцитопению, повышенный уровень D-димера (46% пациентов), низкий уровень фибриногена [1, 7].

Установлено, что снижение общего количества лимфоцитов, особенно CD4+ и CD8+ Т-клеток, коррелирует с тяжестью заболевания, а также с развитием критических осложнений [9]. Точно так же роль интерферонов (INF) типа I в COVID-19 была подчеркнута, когда наблюдения показали, что 10% пациентов с опасной для жизни пневмонией имеют нейтрализующие аутоантитела против INF типа I, что предполагает потенциальную терапевтическую роль INF [10]. Кроме того, исследования показали, что неблагоприятные исходы можно прогнозировать в случаях снижения уровня CD8+ Т-клеток и В-клеток или увеличения соотношения CD4+/CD8+ [11, 12]. Сообщалось, что усиление ответа Т-клеток на инфекции SARS-CoV-2 коррелирует с тяжестью заболевания и возрастом больных [16].

У пожилых пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, значительно реже, чем у молодых могут проявляться такие типичные симптомы, как лихорадка или кашель [17]. Лихорадка у пожилых пациентов может быть замаскирована, а инфекция COVID-19 может проявляться только в виде когнитивного или функционального снижения, особенно у больных с ранее существовавшими когнитивными расстройствами [18, 19]. Кроме того, у пожилых пациентов с COVID-19 в клинической картине могут преобладать астенические проявления, миалгии

и желудочно-кишечные расстройства, включая анорексию, рвоту без лихорадки или кашель [20]. Таким образом, атипичные проявления инфекции SARS-CoV-2 у пожилых пациентов являются частыми и могут отсрочить диагностику заболевания. Кроме того, у них, как правило, чаще наблюдаются госпитальные осложнения.

Многоцентровые исследования показали, что в группах у пожилых пациентов с доказанным COVID-19 острый респираторный дистресс-синдром, острое почечное повреждение, сепсис и пневмоторакс, сердечно-сосудистые события наблюдаются значительно чаще (до 40%), чем у более молодых пациентов (14,1%), искусственная вентиляция легких (ИВЛ) также чаще используется у пожилых пациентов, чем у лиц более молодого возраста [16, 20].

Тяжесть прогноза нарастает с возрастом, что обусловлено:

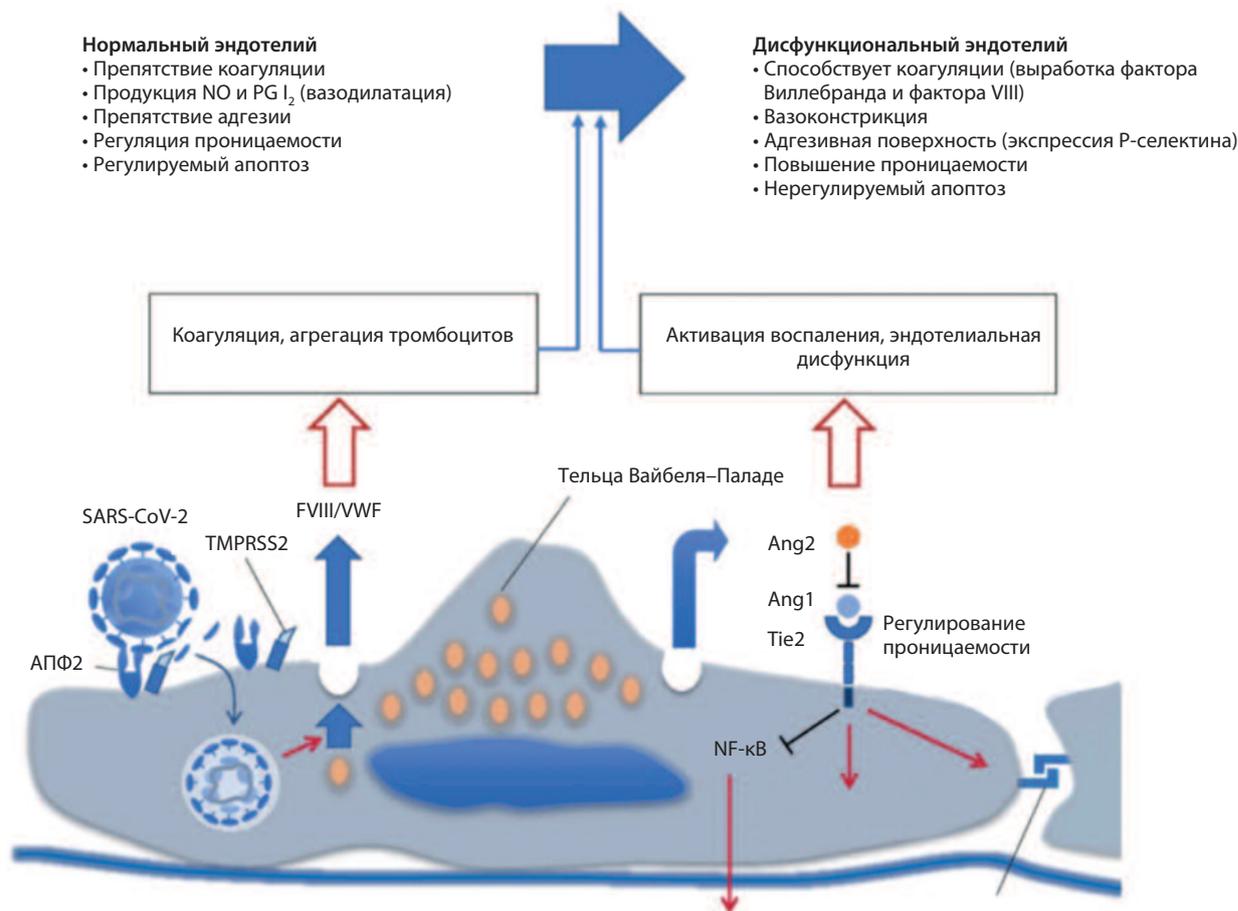
- наличием сопутствующих заболеваний, особенно гипертонии, диабета, ожирения и респираторных заболеваний;
- атипичными проявлениями болезни или отсутствием каких-либо специфических симптомов основного заболевания COVID-19 у пожилых людей, что затрудняет диагностику и раннее лечение этих пациентов;
- с возрастом происходит снижение врожденного иммунного ответа и сдвиг в субпопуляциях Т-клеток, что ограничивает ответ против новых инфекционных агентов.

Возрастные когнитивные расстройства также затрудняют организацию медицинской помощи [20, 21].

КТ-признаки поражения легких при респираторных инфекциях отличаются в зависимости от этиологического фактора. Типичными для COVID-19 изменениями считаются феномен «матового стекла», зоны консолидации, выявляемые в случае прогрессирования болезни, а у части пациентов – в ассоциации с фиброзом и уменьшением объема легких. Симптом «матового стекла» встречается и при других заболеваниях, связанных с воспалением в интерстиции легких. Альвеолит и признаки в виде матового стекла, сопровождающиеся респираторными симптомами, описывают как нежелательные эффекты лекарственных средств (например, кордарона), при системных заболеваниях (ревматоидном артрите), гиперчувствительном пневмоните и при других типах интерстициальных болезней легких. Эти варианты характеризуются нарушением функций легких по рестриктивному типу. В отличие от интерстициальной болезни легких при коронавирусной инфекции ФВД-показатели хотя и остаются в пределах нормы, но при долговременном наблюдении регистрируется снижение диффузионной способности легких и результатов нагрузочных тестов. Авторы объясняют затяжной характер симптомов и устойчивый дефицит функции легких в том числе и тем, что у пациентов, получавших респираторную поддержку, вне зависимости от способа доставки кислорода, отсутствовала возможность полноценного фармакологического контроля цитокиновой

Рис. 1. Функциональное изменение эндотелиоцитов через ангиопоэтин. Ангиопоэтин (Ang)-1 связывается с рецептором Tie2 и оказывает различные эффекты, в том числе противовоспалительные, путем ингибирования передачи сигналов ядерного фактора каппа В (NF-κB), апоптоза и поддержания проницаемости сосудов посредством регулирующей структуры цитоскелета и VE-кадгерина. Тяжелый острый респираторный синдром – инфекция CoV-2 стимулирует эндотелиоциты, а те, в свою очередь, вырабатывают накопленный Ang 2 из телец Вайбеля–Паладе в просвет сосуда. Ang 2 конкурентно противодействует передаче сигналов Ang 1/Tie2, таким образом, превращая антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эндотелиальных клеток в прокоагулянтные и провоспалительные [54].

Fig. 1. Functional change of the endothelial cell via angiopoietin pathways. Angiopoietin (Ang)-1 binds to Tie2 receptor and promotes variable actions including an anti-inflammatory through inhibiting the nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling, apoptosis, and maintain vascular permeability by through the regulating cytoskeletal architecture and VE-cadherin. Severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoV-2 infection stimulates endothelial cells to release stored Ang2 from Weibel Palade bodies into the circulation. Ang2 competitively antagonizes Ang1/Tie2 signaling, thus turns the anticoagulant, and anti-inflammatory features of endothelial cells to the opposite ways [54].



Примечание. NO – оксид азота, простагландин I₂ – PGI₂, ангиотензинпревращающий фермент – АПФ2, трансмембранная протеаза серин 2 – TMPRSS2.

активности, включая лечение глюкокортикостероидами и другими патогенетическими средствами [22].

На основании анализа большинства исследований, в том числе систематических обзоров, было установлено, что ни одно из лекарственных средств, за исключением глюкокортикостероидов, не имело достоверно подтвержденного влияния на продление жизни больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции, находящихся в стационаре и требующих респираторной поддержки. С другой стороны, не вызывает сомнения, что снижение температуры тела, поддержание неспецифических реакций иммунного ответа, облегчение кашлевого синдрома остается главной краткосрочной целью в лечении как на амбулаторной стадии, так и в стационаре, хотя единого мнения относительно необходимости дополнительного использования витаминов, деконгестантов, жаропонижающих средств так и не сложилось.

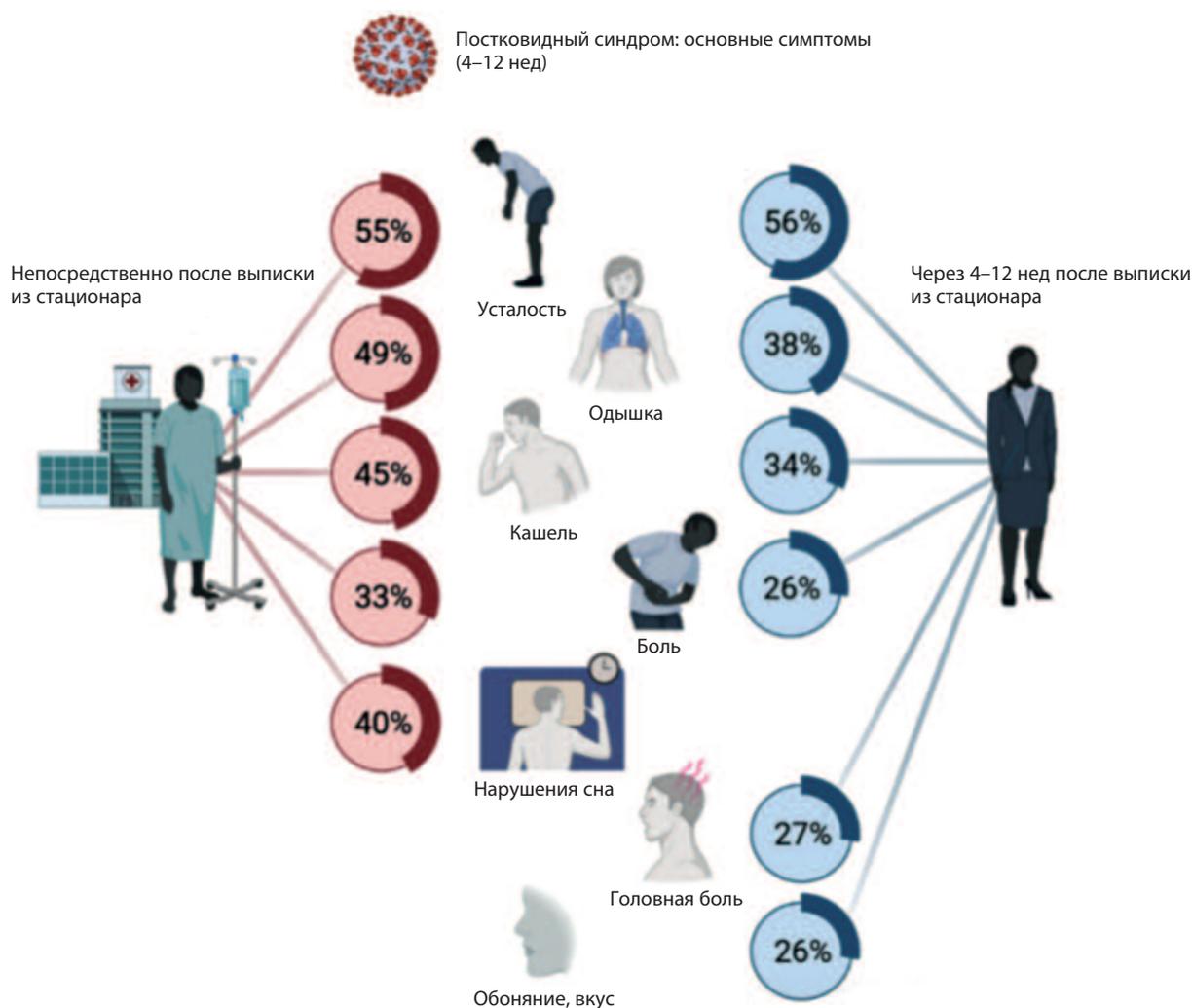
В период пандемии в лечении острых респираторных заболеваний все шире применяются комбинированные препараты, направленные на контроль клинических симптомов: лихорадки, проявлений ринита и/или ринофарингита (жаропонижающие препараты, например, парацетамол или ибупрофен, деконгестанты).

Кроме того, большое значение приобретает доставка биологически активных субстанций, витаминов, усиливающих резистентность организма к инфекции и обладающих противовирусными, иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными эффектами [23, 24].

Известно, что витамин С снижает оксидативный стресс, увеличивает продукцию интерферона, поддерживает противовоспалительное действие глюкокортикостероидов. Нормальный уровень витамина С в крови – 50 ммоль/л. Норма потребления с пищей, по рекомен-

Рис. 2. Распространенность основных симптомов при постковидном синдроме у госпитализированных или амбулаторных больных, оцениваемых между 4-й и 12-й неделями после постановки диагноза. Среднее значение проявления симптомов появляется с учетом всех исследований, которые вносят свой вклад [55].

Fig. 2. Prevalence of main symptoms in post-COVID-19 syndrome, hospitalized or outpatients, evaluated between 4 and 12 weeks after diagnosis. The mean of the presentation of symptoms appears considering all the studies that contribute [55].



дации Института питания РАМН (ныне ФГБНУ «ФИЦ питания и биотехнологий») и по нормам других стран, – 90–100 мг для мужчин и 80 мг для женщин [25]. Рекомендована суточная доза 200 мг в день, особенно для людей старше 65 лет. При респираторных инфекциях хорошо зарекомендовали себя высокие дозы витамина С в сутки (1000–2000 мг), установлено, что при тяжелых пневмониях и сепсисе они снижают продолжительность пребывания пациентов на ИВЛ и смертность [26].

В последних систематических обзорах и метаанализах содержатся данные о том, что употребление витамина С снижает в целом заболеваемость, длительность или тяжесть обычных простудных заболеваний при непрерывном регулярном ежедневном применении или курсом при первых симптомах простуды. Продолжительность простудных заболеваний снижалась на 8% (3–12%) при регулярном приеме витамина С (в качестве профилактики). У детей при применении 1–2 г/сут снижалась тяжесть и продолжительность заболевания на

18%. Авторы отмечают, что регулярное применение не обосновано, но может быть эффективно у людей, которые подвергаются непродолжительным усиленным физическим нагрузкам.

На результатах различных плацебо-контролируемых исследований было показано, что высокая доза витамина С – 3–4 г/сут – во время простудного заболевания уменьшает его продолжительность и облегчает симптомы (заложенность в грудной клетке, лихорадку, озноб) [28, 29].

Внутривенное введение витамина С снижало больничную смертность, уменьшало количество дней пребывания в клинике и к тому же не имело побочных эффектов со стороны почек. Предполагают, что аскорбиновая кислота как водорастворимый витамин, известный антиоксидантными свойствами, снижает интенсивность оксидативного стресса во время заболевания [30].

Применение витамина С снижало риск развития инфекции дыхательных путей и уменьшало продолжи-

тельность симптомов. Этот эффект аскорбиновой кислоты был сильнее выражен у мужчин в странах со средним уровнем доходов и у женщин в странах с высоким средним уровнем доходов [31].

С другой стороны, при анализе 8 систематических обзоров, включавших 31 рандомизированное исследование, убедительного доказательства влияния регулярного приема витамина С на заболеваемость и продолжительность ОРВИ найдено не было. Не отмечено разницы в длительности пребывания в клинике между контрольной группой и группой пациентов, получавших витамин С внутривенно в высоких дозах. Хотя у второй группы и была снижена внутрибольничная смертность, разница с контрольной группой была несущественной [28, 29, 32].

В 12 исследованиях с участием 1766 пациентов витамин С уменьшал время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в среднем на 7,8%. В 6 исследованиях при пероральном приеме аскорбиновой кислоты в дозах 1–3 г/сут (в среднем 2 г) уменьшалась длительность пребывания в ОРИТ на 8,6%. В 3 исследованиях витамин С сокращал продолжительность ИВЛ у тяжелых пациентов на 18,2% [33, 34].

Жаропонижающие назначают при температуре тела >38,0–38,5 °С. Но при плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие препараты используют и при более низких цифрах.

Несмотря на появление новых анальгетиков, парацетамол по-прежнему остается одним из наиболее используемых анальгетиков-антипиретиков [35]. У многих клиницистов парацетамол является препаратом 1-й линии для обезболивания и контроля лихорадки у различных пациентов, включая детей, беременных женщин, пожилых людей и пациентов с остеоартритом [36]. Клиницисты все чаще поддерживают идею замены парацетамола ибупрофеном в качестве препарата 1-й линии для лечения лихорадки у младенцев и детей [37].

Парацетамол эффективен при легкой и умеренной головной, зубной боли, при дисменорее и послеоперационной боли [38–40]. Он подходит для симптоматического облегчения боли в горле и лихорадки при инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП). В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с болью в горле, связанной с ИВДП, В. Schachtel и соавт. продемонстрировали, что однократная доза парацетамола 650 мг у 13 пациентов уменьшила боль в горле, не вызвав при этом побочных эффектов [41]. В аналогичном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании после однократного приема 1000 мг парацетамола у 40 пациентов значительно уменьшилась боль в горле, не спровоцировав побочного действия. В последнем исследовании было показано, что доза 1000 мг парацетамола обеспечивает облегчение боли в горле на срок до 6 ч [42].

Однократные дозы в 500 и 1000 мг парацетамола показали лучший эффект, чем плацебо в снижении температуры тела у пациентов с лихорадкой, связанной с ИВДП, и облегчении других симптомов: интоксикации, головной боли, слабости, озноба [43].

Парацетамол особенно эффективен при лечении боли и лихорадки у младенцев и детей, так как он более безопасен, чем аспирин, и не вызывает синдром Рея [36]. Большинство клинических данных об эффективности парацетамола при лечении лихорадки у детей было получено в ходе клинических испытаний, когда сравнивали эффективность ибупрофена и парацетамола [44]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием детей в возрасте 2–12 лет было показано, что однократная доза парацетамола 15 мг/кг лучше плацебо в лечении боли в горле и лихорадки при ОРВИ. Авторы обзора, охватившего первые 40 лет применения парацетамола у детей, заявляют, что «Парацетамол остается безрецептурным препаратом 1-й линии терапии как обезболивающее и жаропонижающее средство у детей» [45, 46].

В состав комбинированных средств от простуды и гриппа входит системный деконгестант фенилэфрин – единственный разрешенный для безрецептурного отпуска в Российской Федерации. Фенилэфрин эффективно улучшает носовое дыхание при инфекционном рините за счет устранения отека слизистой оболочки носа. В небольших дозах он не влияет на артериальное давление и не имеет центрального стимулирующего эффекта. Систематическое применение фенилэфрина не приводит к возникновению сухости слизистой оболочки носа и формированию медикаментозного ринита [47]. При простуде противодействует вазодилатации, особенно в зоне назальной слизистой оболочки, не снижая при этом активность реснитчатого эпителия. Кроме того, фенилэфрин снимает спастические явления в трахее, разжижает секрет, уменьшая концентрацию белка в нем [48].

По сравнению с типичными деконгестантами (α_2 -адреномиметиками) фенилэфрин обладает менее выраженным, более мягким анемизирующим действием и существенно не нарушает кровоток в слизистой оболочке носа. Его эффект развивается в течение 5 мин и длится до 6–7 ч. Кроме того, он значительно менее опасен в плане развития тахифилаксии и медикаментозного ринита [49].

В отличие от взрослых у детей осложнением применения назальных сосудосуживающих препаратов чаще является не развитие медикаментозного ринита, а острое отравление α_2 -адреномиметиками. По последним данным, в структуре причин госпитализации детей в педиатрические токсикологические отделения не менее 20–30% составляют случаи отравления нафазолином. Поэтому в детской практике широко применяют фенилэфрин [50].

Комбинация фенилэфрина и парацетамола при пероральном применении вызывает большее повышение артериального давления, чем отдельное применение

фенилэфрина. В исследовании было показано, что при совместном применении 10 мг фенилэфрина и 1000 мг парацетамола у пациентов с имеющейся артериальной гипертензией среднее артериальное давление повышается на 12,3 мм рт. ст., в то время как при отдельном применении 10 мг фенилэфрина – на 4,2 мм рт. ст. [51].

Фенилэфрин метаболизируется в энтероцитах путем присоединения сульфатной группы (реакция конъюгации), а парацетамол вмешивается в этот процесс и нарушает метаболизм фенилэфрина, что способствует большей концентрации второго в крови. В исследованиях показано, что при пероральном введении 5 мг фенилэфрина и 1000 мг парацетамола кривая «концентрация–время» была аналогична кривой при отдельном применении 10 мг фенилэфрина [51, 52].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало эффективность и безопасность совместного применения 400 мг парацетамола, 4 мг фенилэфрина, 4 мг хлорфенамина при симптомах простуды у взрослых [52].

Таким образом, комбинация парацетамола с витамином С и фенилэфрином, с учетом доказанного профиля их безопасности и эффективности, может применяться в качестве универсальной симптоматической и этиотропной терапии острых вирусных инфекций в период пандемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): клинические рекомендации. Минздрав России. Версия 15 (22.02.2022). URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): klinicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. Versiia 15 (22.02.2022). URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (in Russian).]
2. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России. 2021. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20OPVI.pdf> [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. 2021. URL: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KR_ORVI.pdf (in Russian).]
3. Xu X, Yu C, Qu J et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47 (5): 1275–80. DOI: 10.1007/s00259-020-04735-9
4. Hani C, Trieu NH, Saab I et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging* 2020; 101 (5): 263–8. DOI: 10.1016/j.diii.2020.03.014
5. Gül Ü. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci* 2020; 50 (8): 1751–9. DOI: 10.3906/sag-2005-182
6. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L et al. On Behalf Of The CAMFIC Long Covid-Study Group. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (8): 4350. DOI: 10.3390/ijerph18084350
7. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181 (7): 1489–1501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015
8. Larici AR, Cicchetti G, Marano R et al. Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. *Eur J Radiol* 2020; 131: 109217. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109217
9. Puzyrenko A, Felix JC, Ledebner NA et al. Cytotoxic CD8-positive T-lymphocyte infiltration in the lungs as a histological pattern of SARS-CoV-2 pneumonitis. *Pathology* 2021; 2022; 54 (4): 404–8. DOI: 10.1016/j.pathol.2021.09.005
10. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (8): 807–15. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
11. Wu LP, Wang NC, Chang YH et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 (10): 1562–4. DOI: 10.3201/eid1310.070576
12. Chen P, Nirula A, Heller B et al; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384 (3): 229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029849
13. Frieman M, Heise M, Baric R. SARS coronavirus and innate immunity. *Virus Res* 2008; 133 (1): 101–12. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.03.015
14. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370 (6515): eabd4585. DOI: 10.1126/science.abd4585
15. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020; 584 (7821): 457–62. DOI: 10.1038/s41586-020-2550-z
16. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X et al. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr* 2020; 174 (9): 902–3. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.3651
17. Smorenberg A, Peters EJ, van Daele P et al. How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity. *Eur J Intern Med* 2021; 83: 1–5. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.11.024
18. Poletti P, Tirani M, Cereda D et al; ATS Lombardy COVID-19 Task Force. Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (3): e211085. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1085
19. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (1): 148–51. DOI: 10.1086/313896
20. Guo T, Shen Q, Guo W et al. Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology* 2020; 66 (5): 467–75. DOI: 10.1159/000508734
21. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)* 2020; 12 (10): 9959–81. DOI: 10.18632/aging.103344
22. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013 (1): CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4
23. Pascarella G, Strumia A, Piliago C et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020; 288 (2): 192–206. DOI: 10.1111/joim.13091
24. Wu X, Liu X, Zhou Y et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med* 2021; 9 (7): 747–54. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0
25. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминно-минеральные комплексы в лечебном питании. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (12): 76–83. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.76-83 [Kodentsova V.M., Risnik D.V., Nikitiuk D.B., Tutel'ian V.A. Vitaminno-mineral'nye komplekсы v lechebno-m pitanii. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (12): 76–83. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.76-83 (in Russian).]
26. Gómez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza Á. Does vitamin C prevent the common cold? *Medwave* 2018; 18 (4): e7235. DOI: 10.5867/medwave.2018.04.7236
27. Quidel S, Gómez E, Bravo-Soto G, Ortigoza Á. What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold? *Medwave* 2018; 18 (6): e7261. DOI: 10.5867/medwave.2018.06.7260
28. Ran L, Zhao W, Wang J et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9

- Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 1837634. DOI: 10.1155/2018/1837634
29. Abioye AI, Bromage S, Fauzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176
 30. Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR et al. Vitamin C in Critically Ill Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021; 13 (10): 3564. DOI: 10.3390/nu13103564
 31. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; 11 (4): 708. DOI: 10.3390/nu11040708
 32. Kwak SG, Choo YJ, Chang MC. The effectiveness of high-dose intravenous vitamin C for patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2022; 64: 102797. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102797
 33. Rawat D, Roy A, Maitra S et al. Vitamin C and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15 (6): 102324. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102324
 34. Hemilä H. Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *Br J Nutr* 1997; 77 (1): 59–72. DOI: 10.1017/S000711450002889
 35. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31 (4): 309–19. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00754.x
 36. Brune K, Renner B, Teggs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain* 2015; 19 (7): 953–65. DOI: 10.1002/ejp.621
 37. Kantor TG. Ibuprofen. *Ann Intern Med* 1979; 91 (6): 877–82. DOI: 10.7326/0003-4819-91-6-877
 38. Hersh EV, Moore PA, Ross GL. Over-the-counter analgesics and antipyretics: a critical assessment. *Clin Ther* 2000; 22 (5): 500–48. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)80043-0
 39. Cooper SA. Comparative analgesic efficacies of aspirin and acetaminophen. *Arch Intern Med* 1981; 141 (3 Spec No): 282–5. DOI: 10.1001/archinte.141.3.282
 40. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1 (1): CD011888. DOI: 10.1002/14651858.CD011888.pub2
 41. Schachtel BP, Fillingim JM, Beiter DJ et al. Rating scales for analgesics in sore throat. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36 (2): 151–6. DOI: 10.1038/clpt.1984.154
 42. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR et al. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44 (6): 704–11. DOI: 10.1038/clpt.1988.215
 43. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R et al. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. *Clin Ther* 2005; 27 (7): 993–1003. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.06.002
 44. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158 (6): 521–6. DOI: 10.1001/archpedi.158.6.521
 45. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53 (5): 593–601. DOI: 10.1038/clpt.1993.75
 46. Cranswick N, Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am J Ther* 2000; 7 (2): 135–41. DOI: 10.1097/00045391-200007020-00010
 47. Зайцева О.В. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных заболеваний. *PMЖ*. 2011; 19 (23): 1458–61. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_20168443_81663491.pdf [Zaitseva O.V. Sovremennye vozmozhnosti profilaktiki i lecheniia ostrykh respiratornykh zabolevaniy. *RMZh*. 2011; 19 (23): 1458–61. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_20168443_81663491.pdf (in Russian).]
 48. Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Лучшева Ю.В. и др. Некоторые аспекты лечения остро го ринита местными комплексными препаратами. *Лечебное дело*. 2017; 3: 37–43. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_30538680_39422433.pdf [Kunel'skaia N.L., Turovskii A.B., Luchsheva Yu.V. et al. Nekotorye aspekty lecheniia ostrogo rinita mestnymi kompleksnymi preparatami. *Lechebnoe delo*. 2017; 3: 37–43. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_30538680_39422433.pdf (in Russian).]
 49. Atkinson HC, Potts AL, Anderson BJ. Potential cardiovascular adverse events when phenylephrine is combined with paracetamol: simulation and narrative review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71 (8): 931–8. DOI: 10.1007/s00228-015-1876-1
 50. Atkinson HC, Stanescu I, Anderson BJ. Increased phenylephrine plasma levels with administration of acetaminophen. *N Engl J Med* 2014; 370 (12): 1171–2. DOI: 10.1056/NEJM1313942
 51. Picon PD, Costa MB, da Veiga Picon R et al. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 556. DOI: 10.1186/1471-2334-13-556
 52. Atkinson HC, Stanescu I, Salem II et al. Increased bioavailability of phenylephrine by co-administration of acetaminophen: results of four open-label, crossover pharmacokinetic trials in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71 (2): 151–8. DOI: 10.1007/s00228-014-1788-5
 53. Gelotte CK. An open-label, randomized, four-treatment crossover study evaluating the effects of salt form, acetaminophen, and food on the pharmacokinetics of phenylephrine. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018; 95: 333–8. DOI: 10.1016/j.yrtph.2018.04.008
 54. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res* 2020; 69 (12): 1181–9. DOI: 10.1007/s00011-020-01401-6. PMID: 32918567; PMCID: PMC7486586.
 55. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (10): 5329. DOI: 10.3390/ijerph18105329. PMID: 34067776; PMCID: PMC8156194.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ela12@yandex.ru

Elena N. Popova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ela12@yandex.ru

Пономарева Любовь Андреевна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

E-mail: liubaponomareva18@yandex.ru

Liubov A. Ponomareva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: liubaponomareva18@yandex.ru

Чинова Алина Александровна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Alina A. Chinova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.04.2022