



# Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций

Е.Н. Попова<sup>1</sup>✉, Л.А. Пономарева<sup>1</sup>, А.А. Чинова<sup>2</sup>, А.И. Андрианов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

✉ elai2@yandex.ru

## Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 70–85% от всех случаев инфекционных заболеваний в мире приходится на острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Широкое распространение ОРВИ, гриппа и COVID-19 требует поиска новых методов профилактики, лечения и контроля эпидемий. При этом наблюдается значительный экономический ущерб из-за высокого уровня заболеваемости и временной нетрудоспособности. ОРВИ – это группа неоднородных инфекционных заболеваний органов дыхания, вызываемых большим количеством различных вирусов, включая грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, коронавирус и многие другие. Симптомы при различных ОРВИ схожи и включают лихорадку, кашель, боли в груди, головные боли, мышечные боли, слабость, потерю обоняния и другие. Особенности диагностического поиска и лечебной тактики при сезонных ОРВИ, а также обоснованность профилактических мероприятий – предмет обсуждения настоящей статьи. На основании данных метаанализов и систематических обзоров последних лет определено значение включения цинка, селена, витамина С, витамина А, витамина Е для комплексной профилактики и лечения бронхолегочных заболеваний у взрослых.

**Ключевые слова:** цинк, селен, бета-каротин, витамин С, витамин Е, витамин А, острые респираторные заболевания, вирус гриппа, парагрипп.

**Для цитирования:** Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинова А.А., Андрианов А.И. Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 42–45. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00330

## Multifaceted approach to treatment of acute respiratory viral infections

Elena N. Popova<sup>1</sup>✉, Liubov A. Ponomareva<sup>1</sup>, Alina A. Chinova<sup>2</sup>, Aleksandr I. Andrianov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉ elai2@yandex.ru

## Abstract

According to the World Health Organization, acute respiratory viral infections (ARVIs) account for 70–85% of all cases of infectious diseases in the world. High prevalence rates of ARVIs, influenza and COVID-19 require the search for new methods to prevent, treat, and control epidemics. Furthermore, there are significant economic losses due to high incidence and temporary disability rates. ARVIs constitute a heterogenous group of the infectious respiratory tract disorders caused by numerous viruses, such as influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, adenovirus, coronavirus, and many other viruses. Symptoms of various ARVIs have much in common and include fever, cough, chest pain, headache, myalgia, asthenia, anosmia, etc. The paper discusses the features of diagnostic search and treatment tactics in seasonal ARVIs, as well as feasibility of preventive measures. The data of meta-analyses and systematic reviews are used to explore the role and potential of zinc, selenium, vitamin C, vitamin A, and vitamin E for prevention and treatment of bronchopulmonary diseases in adults.

**Key words:** zinc, selenium, beta-carotene, vitamin C, vitamin E, vitamin A, acute respiratory infections, influenza virus, parainfluenza.

**For citation:** Popova E.N., Ponomareva L.A., Chinova A.A., Andrianov A.I. Multifaceted approach to treatment of acute respiratory viral infections. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 42–45 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00330

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают значительную долю среди инфекционных заболеваний как у взрослых, так и у детей. Клиническая картина варьируется от легкой формы до тяжелого течения с осложнениями (например, вирусная пневмония и тяжелый острый респираторный синдром). В большинстве случаев ОРВИ заканчиваются самопроизвольным выздоровлением, однако высокая заболеваемость приводит к значительным расходам на здравоохранение и широким экономическим затратам [1–4].

Применение микроэлементов и витаминов в терапии и для профилактики заболеваний регулярно привлекает внимание. Как в странах с высоким, так и в странах с низким уровнем дохода наблюдается рост использования и продаж биологически активных добавок, содержащих микроэлементы и витамины [2, 5–7].

Работа врожденного и приобретенного иммунитета зависит от множества факторов, в частности от образа жизни, питания и окружающей среды. Витамины и микроэлементы отнесены к группе иммунонутриентов, поскольку выполняют широкий спектр функций для иммунной системы. Считается, что именно пищевые факторы определяют корректный ответ иммунной системы при инфекциях, а их дополнительное поступление становится необходимым для поддержания оптимального уровня врожденного и приобретенного иммунитета и, следовательно, патогенетически обосновано для профилактики и лечения ОРВИ [1, 3, 5, 8, 9].

**Селен, Se** – один из ключевых микроэлементов, участвующий в регуляции звеньев иммунитета. Потребность в микроэлементе легко обеспечивается за счет широкого спектра пищевых источников, включая зерновые, овощи, морепродукты, мясо, молочные про-

дукты и орехи, потому что селен необходим практически в следовых количествах [8, 10].

Селен стимулирует образование антител и активность Т-хелперов наряду с цитотоксическими Т- и НК-клетками. Он также участвует в стимуляции миграции фагоцитов и непосредственно фагоцитозе. Выработка простагландинов PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> и PGF<sub>2a</sub> была ниже в эндотелиальных клетках с дефицитом селена [8, 11, 12].

В исследовании М. Вае и Н. Ким сообщается, что у пациентов, заболевших COVID-19, наблюдается дефицит Se в крови, наряду с низкими концентрациями переносчика Se (Селенопротеина Р) и низкой ферментативной активностью секретируемого GPx3 (глутатион-пероксидаза-3) [7]. Примечательно, что дефицит этих трех биомаркеров был достаточно значимым по сравнению со здоровыми взрослыми европейцами. Тот факт, что дефицит Se был более выраженным у пациентов, не болевших COVID-19, по сравнению с теми, кто переболел COVID-19, что может свидетельствовать об участии микроэлемента в реакциях борьбы с вирусом и успешном выздоровлении [13].

**Цинк, Zn** – микроэлемент, играющий важную роль во многих физиологических процессах в организме человека [14, 15]. Цинк определяет активность фермента NADPH-оксидазы нейтрофильных гранулоцитов. Исследования *in vivo* показали, что дефицит Zn вызывает снижение адгезии и хемотаксиса моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов, а также нарушение созревания и активности макрофагов, естественных киллеров (NK)-клеток [16]. Являясь кофактором фермента супероксиддисмутазы, подавляющего окислительный стресс, он оказывает важное влияние на формирование, созревание и функцию Т-лимфоцитов. Zn входит в состав гормона тимулина, который вырабатывается клетками тимуса и способствует созреванию пре-Т-лимфоцитов в Т-лимфоцитов. При дефиците микроэлемента снижается созревание Т-клеток в тимусе, что приводит к атрофии тимуса и снижению количества пре-Т-лимфоцитов в экспериментах у животных. Дефицит Zn может привести к снижению способности к пролиферации Т-лимфоцитов или выработке цитокинов, а также к снижению созревания В-лимфоцитов и к снижению гуморального звена иммунитета [8, 17, 18].

По данным метаанализа [19], прием цинка в дозе 75 мг/сут значительно сокращал продолжительность простудных заболеваний. В группе исследования прием 45 мг Zn-глюконата в день в течение 12 мес был связан со снижением частоты вирусных заболеваний у пациентов в возрасте 55–87 лет. При этом происходило увеличение концентрации Zn в плазме и снижение образования фактора некроза опухоли-α и маркеров окислительного стресса [20]. Результаты *in vitro* также свидетельствуют о том, что катионы Zn ингибируют РНК-полимеразу коронавируса SARS (РНК-зависимую РНК-полимеразу), уменьшая репликацию вируса [21]. Существуют противоречивые результаты, показывающие, что высокие дозы Zn 100–300 мг в день ухудшают иммунный ответ. В связи с чем, Deuster ссылается на допустимый верхний предел

содержания Zn, составляющий 40 мг/сут, что, однако, требует дальнейшего изучения [22].

При лечении ОРВИ цинк сокращает продолжительность симптомов и уменьшает их тяжесть на 3-й день, но не влияет на общую тяжесть симптомов в течение дня [18]. Согласно метаанализу 2022 г., на основе данных наблюдательных исследований и рандомизированных контролируемых исследований, прием добавок цинка был связан с более низким уровнем смертности у пациентов с COVID-19 [15].

Во многих систематических обзорах и метаанализах содержатся данные о том, что прием **витамина С** снижает заболеваемость, длительность или тяжесть ОРВИ при непрерывном регулярном ежедневном применении или при приеме курсом при первых симптомах простуды [23–25].

Концентрация витамина С в плазме и лейкоцитах быстро снижается во время инфекций и стресса. При добавлении витамина С улучшаются компоненты иммунной системы человека: антимикробная активность и активность естественных клеток-киллеров, пролиферация лимфоцитов, хемотаксис и гиперчувствительность замедленного типа [9, 26]. Аскорбиновая кислота способствует поддержанию окислительно-восстановительной целостности клеток и тем самым защищает их от активных форм кислорода, образующихся во время респираторного выброса и при воспалительной реакции. Суточные дозы витамина С варьируются в зависимости от пола и возраста: 90 мг/сут – для взрослых мужчин и 75 мг/сут – для взрослых женщин. Адекватное потребление витамина С и цинка облегчает симптомы и сокращает продолжительность инфекций дыхательных путей, включая обычную простуду [14, 24, 25].

Метаболиты **витамина А** также участвуют в работе иммунной системы. Ретиноевая кислота усиливает цитотоксичность и пролиферацию Т-клеток, последняя, вероятно, опосредована, по крайней мере частично, усилением секреции интерлейкина (ИЛ)-2 и передачи сигналов в Т-клетках. Так мыши с гиповитаминозом А имеют дефекты в активности Т-клеток. Кроме того, ретиноевая кислота ингибирует апоптоз В-лимфоцитов [27–29].

В дыхательных путях при дефиците витамина А увеличивается количество поврежденных эпителиоцитов, что ухудшает прогноз и выздоровление, иногда приводя к плоскоклеточной метаплазии в альвеолах и дыхательных путях после воздействий различных патогенов, в том числе вирусов [30].

**Витамин Е** – жирорастворимый антиоксидант, основными пищевыми источниками которого являются растительные масла и орехи. При приеме витамина Е в ряде работ сообщалось об увеличении пролиферации лимфоцитов, уровней иммуноглобулина, реакции антител, активности естественных киллеров (NK) и продукции ИЛ-2 [31].

Многие исследования подтвердили, что иммуностимулирующее действие витамина Е повышает устойчивость к инфекциям, при этом выраженность эффекта была довольно умеренной и чаще ассоциировалась с

эффектами в группе исследования [29]. Предполагаемые механизмы активации иммунитета – снижение продукции PGE2 путем ингибирования активности COX2, опосредованное снижением продукции NO; активация наивных Т-клеток и модуляция равновесия Th1/Th2. При применении витамина Е наблюдались увеличение активности NK и изменения в функции дендритов, такие как снижение продукции ИЛ-12, что нуждается в дальнейшем изучении [26, 31–33].

По данным доклинических и ряда недавно завершённых клинических исследований, прием витамина Е связан со снижением риска заражения вирусными инфекциями, особенно инфекциями верхних дыхательных путей, в том числе у пожилых людей [33].

Анализ публикаций показывает, что биологически активные добавки (Zn, Se, витамин С, витамин Е, бета-каротин) с микроэлементами могут быть умеренно эффективны в профилактике и улучшении клинического течения ОРВИ, включая инфекцию SARS-CoV-2. Неясно, является ли величина воздействия этих микроэлементов клинически значимой. Достаточное количество цинка, селена и витаминов С, Е, А необходимо для формирования устойчивости к вирусным инфекциям, улучшения иммунной функции и уменьшения клинических проявлений ОРВИ. Однако эффектив-

ность и безопасность микронутриентов, предоставляемых в тех диапазонах доз, при которых их действие наиболее выражено, необходимо проверить в рандомизированных исследованиях среди пациентов с COVID-19 и другими респираторными инфекциями.

Один из примеров продукта для профилактики ОРВИ – комбинированный витаминно-минеральный комплекс Селцинк Плюс® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Одна таблетка препарата содержит: Se – 50 мкг; Zn – 8 мг; бета-каротин – 4,8 мг; витамина Е – 23,5 мг; витамина С – 200 мг. Клинические эффекты Селцинк Плюс® обусловлены свойствами входящих в состав препарата микроэлементов: Se и Zn, а также витаминов А, С и Е, обладающих антиоксидантной активностью. В составе комплексной терапии при сезонных ОРВИ и гриппе перспективно применение нового продукта в линейке Селцинк® компании PRO.MED.CS Praha a. s. – Селцинк Ультра Флю®. Особенность Селцинк Ультра Флю®, выпущенного на российский рынок в декабре 2022 г., – увеличенное содержание цинка и витамина С: в составе 1 таблетки Se – 50 мкг; Zn – 20 мг; витамин С – 225 мг.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература / References

1. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2021. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20OP-VI.pdf>
2. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021; 11 (11): e047474. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047474
3. Abioye AI, Bromage S, Fawzi 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
4. Mousa HA. Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017; 22 (1): 166–74. DOI: 10.1177/2156587216641831
5. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R, Agostoni C et al. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022; 77 (5): 1373–88. DOI: 10.1111/all.15136
6. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev*. 2021; 79 (4): 382–93. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa067
7. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*. 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
8. Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell L. The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*. 2022; 14 (3): 644. DOI: 10.3390/nu14030644
9. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021; 143: 1–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
10. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012; 16 (7): 705–43. DOI: 10.1089/ars.2011.4145
11. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufresne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. 2013; 18 (3): 3292–311. DOI: 10.3390/molecules18033292
12. Bermano G, Méplán C, Mercier DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr*. 2021; 125 (6): 618–27. DOI: 10.1017/S0007114520003128
13. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098
14. 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 (1): 236. DOI: 10.3390/nu12010236
15. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022; 27 (1): 70. DOI: 10.1186/s40001-022-00694-z
16. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *J Nutr*. 2003; 133 (5 Suppl. 1): 1457S–9S. DOI: 10.1093/jn/133.5.1457S
17. Saper RB, Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician*. 2009; 79 (9): 768–72.
18. Kim B, Lee WW. Regulatory Role of Zinc in Immune Cell Signaling. *Mol Cells*. 2021; 44 (5): 335–41. DOI: 10.14348/molcells.2021.0061
19. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J*. 2011; 5: 51–8. DOI: 10.2174/1874306401105010051
20. Prasad AS, Beck FW, Bao B et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (3): 837–44. DOI: 10.1093/ajcn/85.3.837
21. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC et al. Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010; 6 (11): e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176
22. Maijō M, Clements SJ, Ivory K et al. Nutrition, diet and immunosenescence. *Mech Ageing Dev*. 2014; 136–7: 116–28. DOI: 10.1016/j.mad.2013.12.003
23. Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинова А.А. Патогенетические комплексы в лечении пациентов с респираторными вирусными инфекциями. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3 (2): 25–32. Попова ЕН, Пonomareva LA, Chernova AA. Pathogenetic complexes in the treatment of patients with respiratory viral infections. Clinical review for general practice. 2022; 3 (2): 25–32. (in Russian).
24. Keya TA, Leela A, Fernandez K et al. Effect of Vitamin C Supplements on Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2022; 17 (3): 205–15. DOI: 10.2174/2772432817666211230100723
25. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M et al. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11: 574029. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574029
26. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2550. DOI: 10.3390/nu12092550
27. Bendich A. Beta-carotene and the immune response. *Proc Nutr Soc*. 1991; 50 (2): 263–74. DOI: 10.1079/pns19910036

28. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8 (9): 685–98. DOI: 10.1038/nri2378
29. Oliveira LM, Teixeira FME, Sato MN. Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 3067126. DOI: 10.1155/2018/3067126
30. Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br J Nutr.* 2021; 126 (11): 1663–72. DOI: 10.1017/S0007114521000246
31. Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients.* 2018; 10 (11): 1614. DOI: 10.3390/nu10111614
32. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (1): 52–9. Litvitsky PF, Sinelnikova TG. Innate immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes. *Issues of Modern Pediatrics.* 2009; 8 (1): 52–9 (in Russian).
33. Meydani SN, Han SN, Hamer DH. Vitamin E and respiratory infection in the elderly. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1031: 214–22. DOI: 10.1196/annals.1331.021
34. Pecora F, Persico F, Argentiero A et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients.* 2020; 12 (10): 3198. DOI: 10.3390/nu12103198
35. 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
36. Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life.* 2019; 71 (4): 487–94. DOI: 10.1002/iub.1976
37. Li R, Wu K, Li Y et al. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020; 12 (15): 15784–96. DOI: 10.18632/aging.103888

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**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: elai2@yandex.ru

**Пономарева Любовь Андреевна** – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: liubaropomareva18@yandex.ru

**Чинова Алина Александровна** – ординатор, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Андрианов Александр Игоревич** – ординатор, каф. терапии и полиморбидной патологии им. М.С. Вовси, ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0009-0005-4463-8844

Поступила в редакцию: 09.10.2023

Поступила после рецензирования: 17.10.2023

Принята к публикации: 19.10.2023

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Elena N. Popova** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elai2@yandex.ru

**Liubov A. Ponomareva** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: liubaropomareva18@yandex.ru

**Alina A. Chinova** – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University

**Aleksandr I. Andrianov** – Medical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0009-0005-4463-8844

Received: 09.10.2023

Revised: 17.10.2023

Accepted: 19.10.2023