



Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан¹, Е.Л. Давыдов², Н.А. Чусова³

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Красноярский Государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

В представленном обзоре рассмотрены вопросы неспецифической профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с использованием витаминно-минеральных комплексов, пробиотиков и ребамипида. Приводятся данные о возможностях витаминов А, С, Е и микроэлементов селена и цинка в профилактике и в процессе лечения пациентов с инфекцией COVID-19. Обсуждается возможное применение витаминно-минеральных комплексов в реабилитационном периоде, при развитии постковидного синдрома.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), профилактика, лечение, реабилитация, постковидный синдром, нутрицевтики, селен, цинк, витамин А, витамин С, витамин Е, пробиотики, ребамипид.

Для цитирования: Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085

Nutriceutics in prevention, treatment and at the stage of rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19)

Dmitry I. Trukhan¹, Evgeny L. Davydov², Natalia A. Chusova³

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

This review addresses the issues of non-specific prevention of new coronavirus infection (COVID-19) using vitamin and mineral complexes, probiotics and rebamipide. The data on the possibilities of vitamins A, C, E and microelements selenium and zinc in the prevention and treatment of patients with COVID-19 infection are presented. The possible use of vitamin and mineral complexes in the rehabilitation period, with the development of post-COVID syndrome, is discussed.

Key words: new coronavirus infection (COVID-19), prevention, treatment, rehabilitation, post-COVID-19 syndrome, nutraceuticals, selenium, zinc, vitamin A, vitamin C, vitamin E, probiotics, rebamipide.

For citation: Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A. Nutriceutics in prevention, treatment and at the stage of rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19). Clinical review for general practice. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира [1]. Приобретенный за прошедший год мировой клинический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет отметить определенную позитивную роль нутрицевтиков (витаминно-минеральных комплексов) в профилактике, комплексной терапии инфекции COVID-19 и комплексе реабилитационных мероприятий.

Острые респираторные заболевания

Общеизвестно, что острые респираторные заболевания, в первую очередь острые респираторные вирусные инфекции, относятся к массовым заболеваниям, кото-

рыми, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно заболевает каждый третий-четвертый житель планеты. Острые респираторные инфекции являются плохо контролируемыми инфекциями и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом [2]. Известно около 300 возбудителей респираторных инфекций, более 200 из них – вирусы – представители 4 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пикорнавирусы и коронавирусы) и 2 семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы и герпесвирусы) [3].

В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [4]. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы – интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому

респираторному дистресс-синдрому и прогрессирующей дыхательной недостаточности [1, 4, 5]. Однако для этого заболевания характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней [1].

Профилактика ОРВИ

Многообразие возбудителей ОРВИ делает практически невозможным проведение столь масштабных профилактических мероприятий, как это делается в отношении вируса гриппа. [6, 7].

Исключением является новая коронавирусная инфекция COVID-19, так в настоящее время в Российской Федерации для вакцинации против COVID-19 зарегистрированы следующие вакцины: комбинированные векторные вакцины («Гам-КОВИД-Вак» и «Гам-КО-ВИД-Вак-Лио»), вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона»), вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная («КовиВак»), вакцина для профилактики COVID-19 («Спутник Лайт») [8].

Современный подход к неспецифической профилактике и лечению ОРВИ заключается в применении препаратов, повышающих защитные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса [9, 10]. Традиционно с этой целью используются нутрицевтики (витаминно-минеральные комплексы и пробиотики), а также ряд других препаратов различных групп, обладающих иммуномодулирующими эффектами. Они проявляют неспецифическое действие при ОРВИ, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности [11].

Нутрицевтики в профилактике COVID-19

Актуальность применения нутрицевтиков в профилактике и даже в лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 демонстрирует проведенный литературный поиск в базе данных MEDLINE. На 18.07.2021 на запрос «nutrition covid-19» найдено 3088 источников, «diet covid-19» – 930, «nutrient covid-19» – 540, «nutraceuticals covid-19» – 440 источников.

Внедрение оптимального питания с добавлением питательных микроэлементов и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот является рентабельной и эффективной стратегией, помогающей снизить бремя инфекционных заболеваний во всем мире, включая новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [12, 13].

Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) оценило и считает шесть витаминов (A, C, D, B₆, B₉, B₁₂) и четыре минерала – цинк (Zn), селен (Se), железо (Fe) и медь (Cu) необходимыми для нормального функционирования иммунной системы и

роли этих питательных веществ в контексте пандемии COVID-19 [14, 15].

Ключевые диетические компоненты, такие как витамины C, D, E, Zn, Se и жирные кислоты омега-3, обладают хорошо зарекомендовавшим себя иммуномодулирующим действием, которое помогает при инфекционных заболеваниях [16–18] и могут иметь потенциальную терапевтическую эффективность в борьбе с угрозой пандемии SARS-CoV-2/COVID-19 [19].

К числу наиболее изученных в рамках стратегии улучшения иммунной системы для борьбы с болезнью COVID-19 относятся микроэлементы Zn и Se, витамины C и D [15, 20]. В нескольких клинических исследованиях подтвердили, что недостаточность Se, Zn и Cu изменяет иммунную систему и увеличивает уязвимость к вирусным инфекциям [21]. Достаточное количество Zn и Se необходимо для устойчивости к другим вирусным инфекциям, иммунной функции и уменьшения воспаления. В ряде исследований показаны прямые доказательства связи между Zn и Se с COVID-19 [22].

Низкий статус витаминов и микроэлементов, например, таких как витамин A или цинк, связан с повышенным риском инфицирования [23]. Госпитализированные пациенты с COVID-19 имеют недостаточность питания и дефицит витаминов C, D, B₁₂, Se, Zn, Fe, омега-3, а также средне- и длинноцепочечных жирных кислот [24].

Дефицит питательных микроэлементов, особенно витаминов A, B, C и D, Se, Zn и Fe, широко распространен среди уязвимых групп населения в целом и среди пациентов с COVID-19 в частности и может значительно повысить риск смерти [25]. За счет мощного иммуномодулирующего действия, нутрицевтики способны изменить восприимчивость к инфекции COVID-19, прогрессирование симптомов, вероятность тяжелого заболевания и выживаемость [26].

Ряд нутрицевтиков обладает доказанной иммуностимулирующей, противовирусной, антиоксидантной и противовоспалительной способностью [27, 28]. Некоторые из них могут взаимодействовать с факторами транскрипции, такими как транскрипционные факторы NF-κB и Nrf-2, что связано с противовоспалительным и антиоксидантным действием соответственно [23].

В систематическом обзоре британских исследователей подчеркивается потенциально полезная роль витаминов от A до E в борьбе с COVID-19 за счет антиоксидантных эффектов, иммуномодуляции, усиления естественных барьеров и локальной паракринной передачи сигналов [29]. Zn, Se и другие микроэлементы жизненно важны для запуска клеток Th1 и цитокинопосредованного иммунного ответа для существенного производства провоспалительных цитокинов. Противовирусная активность некоторых микроэлементов объясняется их ингибирующим действием на проникновение вирусов, репликацию и другие последующие процессы. Микроэлементы, обладающие антиоксидантной активностью, не только регулируют иммунные ответы хозяина, но также модифицируют вирусный геном [30].

В проведенном анализе диетических рекомендаций, представленными диетологами и специалистами в области здравоохранения в разных странах отмечено, что добавление селена, цинка, витаминов С и D рассматривается как потенциально полезное для людей с респираторными вирусными инфекциями или находящихся в группе риска, или для тех, у кого обнаружен дефицит питательных веществ [31]. Не является исключением и отечественный сайт «Стопкоронавирус. РФ», на котором отмечается, что среди пожилых людей с сахарным диабетом (СД), ожирением, частыми простудами и хроническими болезнями легких, печени или злоупотребляющих алкоголем дефицит цинка и селена наблюдается у 60–80%, в этой связи рекомендуется для профилактики инфицирования и тяжелого течения COVID-19 принимать в течение 3 мес в умеренных дозах микроэлементы Zn (5–10 мг/сут) и Se (50 мкг) [32].

Витаминно-минеральные комплексы

По запросам по микроэлементам и витаминам в базе данных MEDLINE на 19.07.2021 получены следующие результаты: «zinc covid-19» – 363, «selenium covid-19» – 99, «ferrum/iron covid-19» – 213, «vitamin A covid-19» – 55, «vitamin C covid-19» – 223, «vitamin D covid-19» – 714, «vitamin E covid-19» – 27 источников.

Рассмотрим основные микроэлементы и витамины, в рамках их свойств, предполагающих их потенциальную связь с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Селен. Se замедляет процессы старения, обладает цитопротекторными свойствами, участвует в регуляции эластичности тканей, способствует повышению активности факторов неспецифической защиты организма и препятствует развитию вторичных инфекций у пациентов. Является существенной частью ферментной системы глутатионпероксидазы, влияет на активность фермента. Глутатионпероксидаза защищает внутриклеточные структуры от повреждающего действия свободных кислородных радикалов, которые образуются как при обмене веществ, так и под влиянием внешних факторов, в том числе ионизирующего излучения.

Se является важным микроэлементом, имеющим большое значение для здоровья человека и особенно для сбалансированного иммунного ответа. Риск смерти от тяжелого заболевания, такого как сепсис или поли травма, обратно пропорционален статусу Se [33]. Se усиливает функцию цитотоксических эффекторных клеток. Кроме того, Se важен для поддержания созревания и функций Т-клеток, а также для производства антител, зависимых от Т-клеток [34].

Исследования на людях и животных показали, что статус Se является ключевым фактором, определяющим реакцию хозяина на вирусные инфекции. Предполагается, что Se влияет на реакцию хозяина на РНК-вирусы, а также на молекулярные механизмы, с помощью которых Se и селенопротеины модулируют взаимосвязанный окислительно-восстановительный гомеостаз, стрессовую реакцию и воспалительную реакцию. Таким образом, статус Se является важным фактором в

определении ответа хозяина на вирусные инфекции [35]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) статус Se предлагается рассматривать как один из нескольких факторов риска, которые могут повлиять на исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2, особенно в тех группах населения, где потребление селена неоптимально или низко [35].

Окислительный стресс является характерной чертой заболевания COVID-19, которое связано с иммунопатологическим расстройством, наблюдаемым у людей с тяжелой формой COVID-19 [36]. Нарушение антиоксидантной защиты было продемонстрировано при тяжелом остром респираторном синдроме из-за инфекции SARS-CoV. Se играет важную роль в снижении активных форм кислорода, продуцируемых в ответ на различные вирусные инфекции [37].

Селенопротеиновые ферменты необходимы для борьбы с окислительным стрессом, вызванным чрезмерным образованием активных форм кислорода. Se также играет роль в ингибировании активации NF-κB, тем самым облегчая воспаление. Было также обнаружено, что при вирусных инфекциях селенопротеины ингибируют ответы интерферона I типа, модулируют пролиферацию Т-клеток и окислительный взрыв в макрофагах, а также ингибируют вирусные активаторы транскрипции. Потенциально кодируемые вирусами селенопротеины были идентифицированы с помощью компьютерного анализа в различных вирусных геномах, таких как вирус иммунодефицита (ВИЧ-1), вирус японского энцефалита (JEV) и вирус гепатита С [37]. Таким образом, адекватное потребление Se помогает предотвратить некоторые нарушения обмена веществ и обеспечивает защиту от вирусных инфекций [38].

Исследования, проведенные в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), показали наличие дефицита селена почти у половины пациентов с COVID-19 [34, 39].

Немецкие исследователи [33] указывают на диагностическую и прогностическую информативность определения содержания Se при COVID-19, на основании анализа образцов сыворотки (n=166) пациентов с COVID-19 (n=33) на общий Se с помощью рентгеновской флуоресценции и селенопротеин Р (SELENOP) с помощью ELISA. Оба биомаркера показали ожидаемую сильную корреляцию ($r=0,7758$, $p<0,001$), указывая на недостаточную доступность Se для оптимальной экспрессии селенопротеина. По сравнению со справочными данными из европейского поперечного анализа (EPIC, n=1915), пациенты показали выраженный дефицит общего сывороточного Se (среднее $\pm$ SD, $50,8\pm15,7$ против $84,4\pm23,4$ мкг/л) и SELENOP ($3,0\pm1,4$ против $4,3\pm1,0$ мг/л). Статус Se ниже 2,5-го перцентиля эталонной популяции, то есть [Se] $<45,7$ мкг/л и [SELENOP] $<2,56$ мг/л, присутствовал в 43,4% и 39,2% образцов COVID-19 соответственно. Статус Se был значительно выше в образцах от выживших пациентов с COVID-19 по сравнению с умершими (Se; $53,3\pm16,2$ против $40,8\pm8,1$ мкг/л, SELENOP; $3,3\pm1,3$ против $2,1\pm0,9$ мг/л).

Снижение уровня Se у пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми людьми продемонстрировали иранские исследователи ($77,8 \pm 13,9$ мкг/л и $91,7 \pm 16,7$ мкг/л соответственно) [40]. Обнаружена значимая положительная линейная связь между частотой излечения китайских пациентов с COVID-19 и региональным селеновым статусом [41].

Хотя повышенная концентрация Se в крови может быть достигнута с помощью различных фармакологических препаратов, только одна химическая форма (селенит натрия) может обеспечить истинную защиту. Селенит натрия, но не селенат, может окислять тиоловые группы в дисульфидизомеразе вирусного белка, делая его неспособным проникнуть через мембрану здоровой клетки. Таким образом, селенит препятствует проникновению вирусов в здоровые клетки и снижает их инфекционность [42].

Цинк. Zn – микроэлемент который участвует в метаболизме и стабилизации клеточных мембран. Входит в состав основных ферментов, участвует в различных биохимических реакциях. Zn помогает регулировать транскрипцию генов, такую как репликация ДНК, транскрипция РНК, деление клеток и активация клеток в биологической системе человека. Впоследствии Zn вместе с естественными клетками-мусорщиками и нейтрофилами также участвует в развитии клеток, ответственных за регулирование неспецифического иммунитета. Более ранние исследования документально подтвердили, что дефицит Zn предрасполагает пациентов к вирусной инфекции, такой как простой герпес, простуда, гепатит С, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), ВИЧ из-за снижения противовирусного иммунитета [43].

Установлено, что добавки цинка существенно сокращают продолжительность симптомов ОРВИ [разница в процентах: -47% (95% доверительный интервал – ДИ от -73% до -21%; $p=0,0004$)]. В дозе элементарного цинка 50 мг в день отмечены положительные результаты в отношении уровня С-реактивного белка [44].

Zn обладает множеством прямых и косвенных противовирусных свойств, которые реализуются посредством различных механизмов. Введение добавки Zn может усилить противовирусный иммунитет, как врожденный, так и гуморальный, а также восстановить истощенную функцию иммунных клеток или улучшить нормальную функцию иммунных клеток, в частности у пациентов с ослабленным иммунитетом или пожилых пациентов. Zn также может действовать синергетически при совместном применении со стандартной противовирусной терапией, как было продемонстрировано на пациентах с гепатитом С, ВИЧ и SARS-CoV-1. Эффективность Zn против ряда видов вирусов в основном реализуется через физические процессы, такие как прикрепление вируса, инфицирование и снятие оболочки. Zn может также защищать или стабилизировать клеточную мембрану, что может способствовать блокированию проникновения вируса в клетку. С другой стороны, было продемонстрировано, что Zn может инги-

бировать вирусную репликацию путем изменения протеолитического процессинга полипротеинов репликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) в риновирусах, вирусах гепатита С и гриппа, а также снижать РНК-синтезирующую активность нидовирусов, к которому относится SARS-CoV-2. Таким образом, можно предполагать, что добавление Zn может иметь потенциальную пользу для профилактики и лечения COVID-19 [45].

Zn модулирует противовирусный и антибактериальный иммунитет, а также регулирует воспалительный ответ. Эксперименты *in vitro* демонстрируют, что Zn^{2+} обладает противовирусной активностью за счет ингибирования РНК-полимеразы SARS-CoV. Косвенные данные также указывают на то, что Zn^{2+} может снижать активность ангиотензинпревращающего фермента 2, который, как известно, является рецептором SARS-CoV-2 [46].

Повышение противовирусного иммунитета за счет Zn также может происходить за счет усиления выработки интерферона α и увеличения его противовирусной активности. Цинк обладает противовоспалительной активностью, подавляя передачу сигналов NF- κ B и модулируя функции регуляторных Т-клеток, которые могут ограничивать цитокиновый шторм при COVID-19. Улучшение статуса Zn может также снизить риск сочетанной бактериальной инфекции за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и барьерной функции респираторного эпителия, а также прямого антибактериального действия против *Streptococcus pneumoniae* [46].

Zn – микроэлемент с мощными иммунорегуляторными и противовирусными свойствами, который используется при лечении коронавирусной болезни (COVID-19) [47]. Статус Zn также тесно связан с факторами риска тяжелой формы COVID-19, включая старение, иммунную недостаточность, ожирение, диабет и атеросклероз, поскольку они являются известными группами риска дефицита цинка [46, 48]. Современные пищевые привычки часто способствуют дефициту цинка. Таким образом, у многих пациентов с COVID-19, поступивших в больницы, часто диагностируется дефицит цинка [43].

Индийские исследователи провели сравнительный анализ уровня Zn у пациентов с COVID-19 и здоровыми людьми из контрольной группы. Пациенты с COVID-19 ($n=47$) показали значительно более низкие уровни Zn по сравнению со здоровым контролем ($n=45$): медиана 74,5 (межквартильный размах 53,4–94,6) мкг/дл против 105,8 (межквартильный размах 95,65–120,90) мкг/дл ($p<0,001$). Среди пациентов с COVID-19 у 27 (57,4%) был обнаружен дефицит Zn. Было обнаружено, что у этих пациентов выше частота осложнений ($p=0,009$), острого респираторного дистресс-синдрома – ОРДС (18,5% против 0%, $p=0,06$), терапии кортикостероидами ($p=0,02$), длительного пребывания в больнице ($p=0,05$) и повышенная смертность (18,5% против 0%, $p=0,06$). Отношение шансов (ОШ) развития осложнений составляло 5,54 для пациентов с дефицитом Zn.

Таким образом, у пациентов с дефицитом Zn развилось больше осложнений, и этот дефицит был связан с более длительным пребыванием в больнице и повышенной смертностью [47]. Австралийские ученые также отметили, что госпитализированные пациенты с COVID-19 демонстрируют дефицит Zn [45].

Немецкие исследователи проверили гипотезу о том, что статус цинка дает прогностическую информацию. Zn в сыворотке определяли в образцах сыворотки ($n=171$), собранных последовательно у пациентов, переживших COVID-19 ($n=29$) или не выживших ($n=6$). Для сравнения использовались данные Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC). Концентрации Zn в образцах пациентов были низкими по сравнению со здоровыми субъектами (среднее $\pm$ стандартное отклонение; $717,4 \pm 246,2$ против $975,7 \pm 294,0$ мкг/л, $p < 0,0001$). Большинство образцов сыворотки, собранных в разные моменты времени у не выживших (25/34, т.е. 73,5%), и почти половина образцов, отобранных у выживших (56/137, т.е. 40,9%), были ниже порогового значения для дефицита цинка, т.е. ниже 638,7 мкг/л (2,5-й процентиль в когорте EPIC) [49].

Zn может обладать защитным действием в качестве профилактической и адъювантной терапии COVID-19 за счет уменьшения воспаления, улучшения мукоцилиарного клиренса, предотвращения вызванного искусственной вентиляцией повреждения легких, модуляции противовирусного и антибактериального иммунитета [46].

Zn обладает способностью повышать врожденный и адаптивный иммунитет в ходе вирусной инфекции [50], и добавление Zn может быть полезной стратегией для снижения глобального бремени инфекции среди пожилых людей и других групп риска [51].

В настоящее время Zn используется в некоторых клинических испытаниях против COVID-19 [52]. На начало 2021 г. проводятся 12 клинических испытаний, подчеркивающих актуальность цинка в качестве профилактического или вспомогательного средства для лечения COVID-19 и для других глобальных пандемий [53].

Целесообразно напомнить, что дополнительный прием Se и Zn ассоциирован и со снижением риска развития ряда онкологических заболеваний [54–56].

Витамины. Витамины (A, D, E и C) могут сдвигать провоспалительный Th17-опосредованный иммунный ответ, возникающий при аутоиммунных заболеваниях, в сторону регуляторного фенотипа Т-клеток. Возможная активность витаминов A, D, E и C в восстановлении нормальной функции противовирусной иммунной системы предполагает их потенциальную терапевтическую роль в рамках терапевтической стратегии против инфекции SARS-CoV-2 [57].

Витамин А. Витамин А относится к жирорастворимым витаминам. Оказывает многообразное влияние на жизнедеятельность организма. Играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах (вследствие большого количества ненасыщенных связей), участвует в синтезе мукополисахаридов, белков, липи-

дов. При кори связанный с ней дефицит витамина А увеличивает тяжесть заболевания, а своевременное введение добавок во время выздоровления снижает смертность и ускоряет выздоровление [58].

Витамин А может играть аналогичную роль в COVID-19. Во-первых, витамин А важен для поддержания врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя избавлению от первичной инфекции, а также минимизируя риски вторичных инфекций. Во-вторых, витамин А играет уникальную роль в дыхательных путях, сводя к минимуму повреждающее воспаление, поддерживая восстановление респираторного эпителия и предотвращая фиброз. В-третьих, дефицит витамина А может развиваться во время COVID-19 из-за специфического воздействия на запасы легких и печени, вызванного воспалением и нарушением функции почек, что позволяет предположить, что для восстановления адекватного статуса могут потребоваться добавки. В-четвертых, добавка витамина А может противодействовать побочным эффектам SARS-CoV-2 на ангиотензиновую систему, а также сводить к минимуму побочные эффекты некоторых методов лечения COVID-19. Таким образом, оценка взаимодействия инфекции SARS-CoV-2 с метаболизмом витамина А может обеспечить более эффективную терапию COVID-19 [58].

Китайскими и японскими исследователями проведен биоинформатический анализ и вычислительные анализы с использованием метода сетевой фармакологии для изучения и раскрытия терапевтических целей и механизмов витамина А для лечения COVID-19. Полученные результаты показывают, что механизмы действия витамина А против SARS-CoV-2 включают усиление иммунореакции, ингибирование воспалительной реакции и биологические процессы, связанные с активными формами кислорода. Кроме того, были идентифицированы семь основных мишеней витамина А против COVID-19, включая MAPK1, интерлейкин (ИЛ)-10, EGFR, ICAM1, MAPK14, CAT и PRKCB [59].

В немецком проспективном многоцентровом наблюдательном перекрестном исследовании анализировались уровни витамина А в плазме у лиц, инфицированных SARS-CoV-2. 40 госпитализированных пациентов. Из них у 22 развилось критическое заболевание (ОРДС/экстракорпоральная мембранная оксигенация), у 9 развилось тяжелое заболевание (кислородная добавка) и у 9 развилось умеренное заболевание (отсутствие кислородной добавки). В контрольную группу вошли 47 выздоравливающих лиц того же возраста, которые ранее были инфицированы SARS-CoV-2. Сниженные уровни витамина А в плазме значительно коррелировали с повышенными уровнями воспалительных маркеров (С-реактивный белок, ферритин) и с маркерами острой инфекции SARS-CoV-2 (снижение количества лимфоцитов, лактатдегидрогеназы). Уровни витамина А у госпитализированных пациентов были значительно ниже, чем у выздоравливающих ($p < 0,01$). Среди госпитализированных пациентов у тех, кто был в кри-

тическом состоянии, уровень витамина А был значительно ниже, чем у тех, кто был больным средней тяжести ($p < 0,05$). Уровни витамина А в плазме ниже 0,2 мг/л были достоверно связаны с развитием ОРДС [относительный риск – ОР 5,54 (1,01–30,26); $p = 0,048$] и смертностью [ОР 5,21 (1,06–25,5), $p = 0,042$]. Авторы пришли к выводу, что уровни витамина А в плазме у пациентов с COVID-19 снижаются во время острого воспаления и что сильно сниженные уровни витамина А в плазме в значительной степени связаны с ОРДС и смертностью [60].

Витамин С. Витамин С участвует в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению устойчивости организма к инфекциям; улучшает абсорбцию железа. Обладает антиоксидантными свойствами. В метаанализе показано, что добавки витамина С снижают риск ОРВИ (ОР 0,96; 95% ДИ от 0,93 до 0,99; $p = 0,01$) и сокращают продолжительность симптомов (разница в процентах: -9%; 95% ДИ от -16% до -2%; $p = 0,014$) [61].

Введение витамина С увеличивало выживаемость пациентов с COVID-19 за счет ослабления чрезмерной активации иммунного ответа. Витамин С увеличивает противовирусные цитокины и образование свободных радикалов, снижая выход вирусов. Он также ослабляет чрезмерные воспалительные реакции и гиперактивацию иммунных клеток [40]. Кроме того, прием витамина С помогает нормализовать уровень витамина С как в сыворотке крови, так и в лейкоцитах. Витамин С обладает множеством фармакологических характеристик, противовирусным, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, что делает его потенциальным терапевтическим вариантом при лечении COVID-19, что обосновывает целесообразность его добавления в протоколы ведения пациентов с COVID-19 [62].

Витамин Е. Витамин Е оказывает антиоксидантное действие и взаимодействует с фактором транскрипции Nrf-2, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена [23]. Для поддержания иммунитета в период пандемии новой коронавирусной инфекции необходим и прием витамина Е [63, 64].

Выбор витаминно-минерального комплекса

В качестве препарата выбора среди нутрицевтиков можно рассмотреть комбинированный витаминно-минеральный Селцинк Плюс® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic), в состав таблетки которого входит комплекс микроэлементов и витаминов, обладающий антиоксидантной активностью, в частности: Se – 0,05 мг, Zn – 8,0 мг, β-каротин – 4,8 мг, витамин Е – 23,5 мг, витамин С – 180 мг. Эффекты Селцинк Плюс® обусловлены свойствами, входящих в состав препарата микроэлементов: Se и Zn, а также важных витаминов А, С и Е.

Селцинк Плюс® – источник ключевых микроэлементов и витаминов, он содержит 8 мг Zn и 50 мкг Se, т.е. именно те дозы, которые рекомендованы для защиты организма в период пандемии: для снижения вероятности заражения и снижения вероятности тяжелого течения, если заражение произошло [32]. Основными полезными эффектами Se и Zn в период пандемии являются: прямое противовирусное действие, иммуномодулирующее действие, противовоспалительный эффект, антиоксидантные эффекты.

Селцинк Плюс® более 20 лет присутствует на фармацевтическом рынке России. Селцинк Плюс® длительное время успешно применяется в составе дополнительной терапии для профилактики и лечения эректильной дисфункции, лечения мужского бесплодия, хронических заболеваний органов мочевыделительной системы и для профилактики онкологических заболеваний (рак простаты, карцинома шейки матки, рака молочных желез), облегчает симптомы урогенитальной атрофии у женщин в климактерии. В урологической практике были проведены исследования по терапии нарушений фертильности при хроническом простатите и туберкулезе простаты [65, 66]. Селцинк Плюс® также востребован в эндокринологической [67], гастроэнтерологической [68] и пульмонологической [69] практике.

В Национальном консенсусе 2020 г. «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [1] отмечается, что считается целесообразным назначение пациентам с СД «антиоксидантных комплексов», содержащих микроэлементы (например, селен, цинк и др.) и витамины А, Е, С [1]. Сходная рекомендация приводится и в метаанализе статей из информационных баз данных PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus и Google Scholar databases с 2000 г. по декабрь 2020 г., посвященном нутритивной поддержке пациентов с СД, в котором указывается, что адекватное потребление диетического белка, клетчатки, незаменимых жирных кислот и некоторых питательных компонентов, особенно Zn и Se, витаминов С, D, B₁₂, фолиевой кислоты оказывает благотворное влияние на профилактику и лечение COVID-19 у пациентов с СД за счет модуляции, врожденных и адаптивных иммунных ответов или прямого воздействия на вирусные ферменты или скорость проникновения вируса в клетки [70].

Пробиотики и ребамипид в профилактике COVID-19

В настоящее время пробиотики рассматриваются не только как средства коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, но и как перспективные инструменты иммуномодуляции. В последние десятилетия существенно увеличилась доказательная база их эффективности в профилактике и лечении иммуноассоциированных заболеваний, уточнены описанные ранее и раскрыты новые механизмы иммунокорректирующего действия пробиотических бактерий. Показано, что пробио-

тики могут модулировать иммунные реакции не только на уровне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и за его пределами – на уровне всего организма в целом [71, 72]. В педиатрической и терапевтической практике важным мероприятием у категории «часто болеющих пациентов» является профилактика и коррекция нарушений кишечного микробиоценоза [73–76].

Эксперты Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (США) предлагают рассматривать пробиотики как эффективный инструмент коррекции иммунных расстройств, а исследование взаимосвязей микробиоты и иммунной системы предполагает получение новой информации для разработки иммуномодуляторов [77, 78]. Базисные механизмы взаимодействия пробиотических бактерий с иммунной системой хозяина рассматриваются в настоящее время в контексте их влияния на баланс Th1/Th2/Th17/Treg-субпопуляций лимфоцитов [79, 80] и взаимодействия лиганд-рецепторных систем, обеспечивающих иммунную толерантность и противоинфекционный ответ макроорганизма [81].

У пациентов отделений интенсивной терапии без нарушений кишечного микробиоценоза на 25% ниже частота развития вентилятор-ассоциированной пневмонии и на 18% ниже уровень развития других инфекционных осложнений [82]. В ряде исследований показано снижение частоты общей заболеваемости респираторными инфекциями при профилактическом применении пробиотиков [72, 83–86].

Проведен литературный поиск в базе данных MEDLINE и на 19.07.2021 на запрос «probiotic covid-19» нами было найдено 158 источников. Микробиота кишечника играет решающую роль в созревании, развитии и функциях как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, а также способствует развитию фенотипа ожирения. Было показано, что микробиота кишечника влияет на здоровье легких посредством жизненно важного перекрестного взаимодействия между микробиотой кишечника и легких, называемого «осью кишечник – легкие». Эта ось взаимодействует посредством двунаправленного пути, по которому эндотоксины или микробные метаболиты могут влиять на легкие через кровь, а когда в легких возникает воспаление, это, в свою очередь, может повлиять на микробиоту кишечника [26].

В ряде обзоров обсуждаются исследования, в которых описаны противовоспалительные и противовирусные эффекты пробиотиков *in vitro*, на животных моделях и на людях, которые могут предоставить косвенные доказательства и/или основанный на гипотезах подход для исследования использования пробиотиков в качестве дополнительной терапии для профилактики и/или облегчения симптомов COVID-19 [87–89].

В четырех клинических исследованиях подтверждено использование пробиотиков в качестве дополнительного лечения COVID-19, еще шесть клинических испытаний, направленных на изучение положительных эффектов приема пробиотиков при лечении COVID-19, в настоящее время проводятся во всем мире [90].

Микробиоценоз кишечника пациентов с COVID-19 не возвращается к нормальному уровню даже через 6 мес после выздоровления, однако отмечено, что дополнительное лечение пробиотиками способствует его восстановлению [90]. Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (в основном, ИЛ-4 и ИЛ-10). Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов также определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток (в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов), что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа. Пробиотические штаммы, как и представители нормальной кишечной микрофлоры, разворачивают свое действие на поверхности слизистой оболочки ЖКТ. Они участвуют в молекулярном взаимодействии с кишечным эпителием и влияют на барьерную функцию кишечника [72].

Важным компонентом кишечного барьера является межклеточный соединительный комплекс, имеющий решающее значение для поддержания целостности барьера. Пробиотики способны уменьшать выраженность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, вызванного цитокинами. Однако на сегодняшний день из препаратов, доказано действующих на кишечную проницаемость, доступным является только ребамипид (Ребагит®). Применение ребамипида не только защищает слизистые оболочки от повреждающего воздействия различных агентов, но и способствует восстановлению эпителиоцитов и заживлению возникших повреждений. Этот эффект ребамипида может оказаться чрезвычайно востребованным и полезным для защиты слизистых оболочек не только ЖКТ, но и дыхательных путей от проникновения вируса в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1, 91, 92].

Результаты ранее выполненных исследований свидетельствуют о том, что ребамипид восстанавливает барьерные функции слизистой оболочки, что включает в себя нормализацию количественного и качественного состава слизи как ЖКТ, так и дыхательных путей, обладает потенциалом для уменьшения интенсивности воспалительных процессов в легких путем ингибирования активации эпидермального фактора роста и снижения содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, MIP-1, ФНО-α), уровень которых повышен при COVID-19, а также способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоев [91, 93–95]. Также имеются данные о способности ребамипида восстанавливать саливацию [95], что может быть актуальным, с учетом возможности фекально-орального пути заражения коронавирусной инфекцией [96].

Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, указывает на

важную роль коморбидной патологии, соответственно важным моментом в профилактике COVID-19 является адекватная терапия коморбидных заболеваний.

Лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19

При лечении COVID-пневмонии особое значение приобретает не только купирование «цитокинового шторма», но и предупреждение прогрессирования легочных осложнений. В том числе уменьшение (ограничение) площади воспалительного поражения паренхимы легких, ускорение рассасывания воспалительных инфильтратов и предупреждение формирования избыточного пневмофиброза, неизбежно ухудшающего отдаленные функциональные результаты. Уменьшение повреждающего действия легочной ткани и быстрое рассасывание внутрилегочных инфильтратов является залогом предотвращения образования избыточного пневмофиброза [97].

К настоящему моменту установлено, что иммунный ответ на внедрение в организм нового коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего развитие заболевания COVID-19, происходит в две фазы. Первая фаза характеризуется активацией клеточного и гуморального иммунитета, вплоть до неконтролируемой гиперактивности иммунной системы с развитием «цитокинового шторма» и выраженным повреждением легких в форме острого респираторного дистресс-синдрома с дыхательной недостаточностью, развитием коагулопатии и тромботических осложнений, других полиорганных поражений [4]. Вторая фаза часто сопровождается резким снижением иммунореактивности в результате истощения иммунной системы, продолжительность которой точно не известна и, вероятно, характеризуется значительной вариабельностью [4].

В этой связи лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является сложной и неоднозначной задачей. В апреле 2021 г. был обновлен подробнейший метаанализ исследований эффективности препаратов, применяющихся для лечения COVID-19 [98]. По результатам метаанализа к категории «возможно эффективные» препараты при COVID-19 отнесены: кортикостероид дексаметазон, ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб), ингибиторы Янус-киназы (барицитиниб, руксолитиниб). Все остальные препараты оказались в группах «неэффективные» и «сомнительной эффективности» [110].

Безусловно, складывающаяся ситуация, побуждает к поиску новых терапевтических возможностей, в том числе для регуляции неадекватной реакции иммунного ответа, вызванного SARS-CoV-2, посредством применения нутрицевтиков и иммуномодуляторов, которые с одной стороны, стимулируют продукцию собственного (эндогенного) интерферона, нормализуют активность естественного иммунитета, а с другой – стабилизируют и корректируют адаптационный иммунитет [99].

Витамино-минеральные комплексы могут ослабить сосудистые и воспалительные проявления, связанные с

инфекционными заболеваниями, в значительной степени благодаря своим противовоспалительным и антиоксидантным свойствам [100].

В исследовании немецких ученых [49] проведена оценка комбинированного дефицита Se и Zn. Уровень Zn в сыворотке ниже 638,7 мкг/л и SELENOP в сыворотке ниже 2,56 мг/л. Этот комбинированный дефицит наблюдался в 0,15% образцов в когорте здоровых субъектов EPIC, в 19,7% образцов, собранных у выживших пациентов с COVID-19, и в 50,0% образцов у не выживших пациентов. Соответственно, композитный биомаркер (SELENOP и Zn с возрастом) оказался надежным индикатором выживаемости при COVID-19 с помощью анализа кривой рабочих характеристик приемника (ROC), давая площадь под кривой (AUC) 94,42%. Авторы считают, что статус Zn и SELENOP в пределах референсных диапазонов указывает на высокие шансы на выживание при COVID-19, и предполагают, что коррекция диагностически подтвержденного дефицита Se и/или Zn с помощью индивидуализированных добавок может способствовать выздоровлению [49].

В другом немецком одноцентровом ретроспективном исследовании [101] изучались уровни питательных микроэлементов при добавлении Se и Zn у пациентов в критическом состоянии с ОРДС, вызванным COVID-19, и возможные связи с иммунологическими и клиническими параметрами. В соответствии со стандартными операционными процедурами отделения интенсивной терапии пациенты ежедневно получали 1,0 мг Se внутривенно в дополнение к искусственному питанию, которое содержало различные количества Se и Zn. Микроэлементы, воспалительные цитокины, субпопуляции лимфоцитов и клинические данные сравнивались при поступлении и через 10–14 дней лечения. Были проверены на соответствие критериям отбора 46 пациентов, и 22 пациента были включены в исследование. От тяжелого ОРДС страдал 21 (95%) пациент и 14 (64%) пациентов дожили до выписки из отделения интенсивной терапии. При поступлении у большинства пациентов были низкие биомаркеры статуса Se и уровни Zn, а также повышенные воспалительные параметры. Прием добавок Se значительно повысил уровни Se ($p=0,027$) и селенопротеина P (SELENOP; $p=0,016$) до нормального диапазона. Соответственно, активность глутатионпероксидазы 3 (GPx3) со временем увеличивалась ($p=0,021$). Биомаркеры Se, в первую очередь SELENOP, обратно коррелировали с уровнем С-реактивного белка ($rs=-0,495$), ИЛ-6 ($rs=-0,429$), ИЛ-1β ($rs=-0,440$) и ИЛ-10 ($rs=-0,461$). Положительные ассоциации были обнаружены для CD8 + Т-клеток ($rs=0,636$), NK-клеток ($rs=0,772$), общего IgG ($rs=0,493$) и отношения PaO_2/FiO_2 ($rs=0,504$). Кроме того, у выживших, как правило, были более высокие уровни Se через 10–14 дней по сравнению с умершими ($p=0,075$). По мнению авторов, достаточные уровни Se и Zn потенциально могут иметь клиническое значение для адекватного иммунного ответа у тяжелобольных пациентов с тяжелым ОРДС COVID-19 [101].

Актуальные аспекты реабилитации после коронавирусной инфекции COVID-19. Постковидный синдром

В последнее время исследователи все больше внимания уделяют отдаленным последствиям перенесенной коронавирусной инфекции, которые отмечаются даже у пациентов, перенесших COVID-пневмонию в легкой форме, из-за медленной резорбции очагов консолидации в легочной паренхиме, прогрессирующего пневмофиброза и связанной с ним дыхательной недостаточностью [102, 103].

После завершения заболевания COVID-19, происходит постепенное восстановление нарушений иммунной системы, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, что клинически у части пациентов сопровождается некоторыми симптомами и неполным восстановлением состояния здоровья. Так, для большинства пациентов, переболевших COVID-19, полностью выздоровление происходит в течение нескольких недель. Вместе с тем, длительность периода восстановления после COVID-19 сильно варьирует и зависит от возраста, существующих сопутствующих заболеваний в дополнение к тяжести перенесенного заболевания. Но у части пациентов, даже после течения болезни в легкой форме, сохраняются некоторые симптомы или появляются новые симптомы после первоначального выздоровления, в течение недель или месяцев, вплоть до развития медицинских осложнений, которые могут иметь длительные неблагоприятные последствия для здоровья [102, 104].

Появились термины «Long Covid» или «Long-haul Covid», которые впервые появились в социальных сетях и СМИ, а начиная с августа 2020 г. стали использоваться ВОЗ и признаны научным сообществом в качестве обозначения постковидного синдрома (Post-COVID-19 syndrome). В руководстве британского национального института здравоохранения (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) даны два определения «постострого» (или «длительного») COVID-19: 1) продолжающийся симптоматический COVID-19 для пациентов, у которых все еще есть симптомы в период между 4 и 12 нед после начала острых симптомов; 2) постковидный синдром для людей, симптомы которых сохраняются более 12 нед после появления острых симптомов [104].

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) дополнена кодом U09.9 – «Состояние после COVID-19 неуточненное». Стойкий постковидный синдром представляет собой патологическое состояние, которое включает стойкие физические, медицинские и когнитивные последствия после COVID-19, включая стойкую иммуносупрессию, фиброз легких, сердца и сосудов [105, 106].

Постковидный синдром может иметь различные проявления: клинические, иммунологические, функциональные, рентгенологические и морфологические, которые могут быть взаимосвязаны, встречаться одновременно или отдельно у каждого конкретного пациента. Особое место занимает вопрос обострения сопут-

ствующей мультиморбидной соматической патологии после перенесенной коронавирусной инфекции [107].

Широкий спектр возможных проявлений постковидного синдрома позволяет рассматривать его в качестве междисциплинарной проблемы, и соответственно предполагает активное участие на реабилитационном этапе не только терапевта и пульмонолога, но и иммунолога, невролога, психотерапевта и врачей других специальностей.

Часто у пациентов в рамках постковидного синдрома отмечаются изменения со стороны органов дыхания [108]. Сохранение респираторных симптомов является следствием вирусной инфекции и связанных с ней серьезных нарушений со стороны иммунной системы [109].

Американские исследователи проанализировали базу данных Министерства по делам ветеранов США (73 435 переболевших COVID-19 и 4,9 млн человек, не перенесших это заболевание) и отметили, что у переболевших COVID-19 возникают проблемы с органами дыхания, сердечно-сосудистой и нервной системами, а также нарушение обмена веществ, психические расстройства и другие осложнения [110]. При этом тяжесть последствий зависит от течения заболевания, но осложнения и постковидный синдром были зафиксированы как у госпитализированных пациентов, так и прошедших амбулаторное лечение.

Так, через 6 мес после выздоровления у пациентов, которые не были госпитализированы, чаще всего возникают респираторные заболевания, а также фиксируются случаи дыхательной недостаточности и заболеваний нижних дыхательных путей. Это подтверждается ростом назначений противокашлевых, отхаркивающих, противоастматических лекарственных средств и глюкокортикоидов [110].

Второй по частоте в проведенном исследовании оказалась доля расстройств нервной системы, головная боль, нарушения сна, повышение тревожности. В этом случае увеличивалось применение пациентами опиоидных и опиоидных анальгетиков, антидепрессантов и седативных средств [110]. К проявлениям постковидного синдрома относятся психические симптомы (депрессия, тревога, посттравматические симптомы и когнитивные нарушения), которые могут быть связаны с психологическими факторами и нейробиологическими травмами. Неврологические симптомы включают аносмию, агевзию, головокружение, головную боль, судорожный синдром [111].

Британские ученые оценили частоту 14 неврологических и психиатрических исходов в течение 6 мес после подтвержденного диагноза COVID-19. В целом, среди 236 379 пациентов с диагнозом COVID-19 частота появления «мозговых или нервных» проблем в течение 6 мес после «выздоровления» составила 33,62%, при этом у 12,84% эти симптомы были диагностированы впервые. Среди пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии, частота неврологического/психиатрического диагноза была еще выше – 46,42% и 25,79% соответственно [112]. Вероятность по-

лучить дополнительный диагноз в течение полугода после COVID-19 составила для тревожного расстройства – 17,39%, для ишемического инсульта – 2,10%, для внутричерепных кровотечений – 0,56%, для паркинсонизма – 0,11%, для деменции – 0,67%. Для тех, кто проходил лечение в палате интенсивной терапии, все цифры были намного хуже – так вероятность геморрагического инсульта составила 2,66%, а ишемического – достигает 6,92% [112].

У людей, переболевших инфекцией COVID-19, также может наблюдаться стойкое повышение и нестабильность артериального давления, синусовая тахикардия в покое [141]. Кроме того, часто сообщается о плохом контроле диабета, стойком поражении почек и церебральных последствиях, таких как стойкие когнитивные и психоневрологические изменения [130, 131].

У большинства пациентов, выздоровевших после COVID-пневмонии, наиболее часто наблюдается синдром хронической усталости [132–134]. Для синдрома хронической усталости характерна крайняя степень усталости, при этом состояние ухудшается при физической или умственной активности, но не отмечается улучшения после отдыха.

Отмечено, что при постковидном синдроме микроэлементы, прежде всего Zn, позитивно влияют на баланс между продолжающимся плохим здоровьем («недомогание») или восстановлением оптимального физического и психического благополучия [135]. Отмечена и возможность применения витамина С при поствирусной, особенно при длительной COVID-усталости. В систематическом обзоре немецких ученых [136] были проанализированы 9 клинических исследований с 720 участниками. В трех из четырех контролируемых испытаниях наблюдалось значительное снижение показателей утомляемости в группе витамина С по сравнению с контрольной группой. Также часто уменьшались сопутствующие симптомы усталости, такие как нарушение сна, отсутствие концентрации, депрессия и боль [136].

В состав витаминно-минерального комплекса Селцинк Плюс® входят важнейшие витамины С, Е и А, наравне с Zn и Se необходимые для восстановления организма при постковидной астении и после других инфекций. Дополнительный прием Селцинк Плюс® в период реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции позволяет уменьшить явления постковидной астении и повысить уровень естественной иммунной защиты организма.

Заключение

Представленные в обзоре данные демонстрируют позитивную роль нутрицевтиков в неспецифической профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Витаминно-минеральные комплексы могут быть востребованы и на этапе реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции при развитии постковидного синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
- Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата галавит. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2013; 3 (21): 144–6. [Sologub T.V., Osinovets O.Yu. Immunomodulatory v kompleksnoi terapii ORVI: vozmozhnosti primeneniia preparata galavit. Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie. 2013; 3 (21): 144–6 (in Russian).]
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических симптомов и синдромов. СПб.: СпецЛит, 2019. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh pul'monologicheskikh simptomov i sindromov. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019 (in Russian).]
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10 (08.02.2021) Минздрава России. М., 2021. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)" versii 10 (08.02.2021) Minzdrava Rossii. M., 2021 (in Russian).]
- Tay MZ, Poh CM, Renia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol 2020; 20 (6): 363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. Врач. 2014; 8: 44–7. [Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. Врач. 2014; 8: 44–7 (in Russian).]
- Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. Клиническая инфектология и паразитология. 2015; 2 (13): 117–24. [Lytkina I.N., Malyshev N.A. Profilaktika i lechenie grippa i ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii sredi epidemiologicheskii znachimykh grupp naseleniia. Klinicheskai infektsiologiia i parazitologii. 2015; 2 (13): 117–24 (in Russian).]
- Временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19». М., 2021. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Porядок provedeniia vaktsinatsii vzroslogo naseleniia protiv COVID-19". M., 2021 (in Russian).]
- Трухан Д.И. Комплексная терапия воспалительных заболеваний дыхательных путей на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Болезни органов дыхания. Прил. к журналу Consilium Medicum. 2015; 1: 44–50. [Trukhan D.I. Kompleksnaia terapiia vospalitel'nykh zabolovaniy dykhatel'nykh putei na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Bolezni organov dykhanii. Pril. k zhurnalu Consilium Medicum. 2015; 1: 44–50 (in Russian).]
- Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речанова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. Терапевтический архив. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 [Trukhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. Ostrye respiratornye virusnye infektsii: aktual'nye voprosy diagnostiki, profilaktiki i lecheniia v praktike terapevta. Terapevticheskii arkhiv. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 (in Russian).]
- Трухан Д.И., Багисева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю. Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839 [Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nebesnaia E.Yu. Aminodigidroftalazindion natriia v profilaktike, lechenii i reabilitatsii patientov s zabolovaniiami organov dykhanii. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839 (in Russian).]
- 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
- 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
- Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. Nutrients 2020; 12 (9): 2738. DOI: 10.3390/nu12092738
- Cámara M, Sánchez-Mata MC, Fernández-Ruiz V et al. A Review of the Role of Micronutrients and Bioactive Compounds on Immune System Supporting to Fight against the COVID-19 Disease. Foods 2021; 10 (5): 1088. DOI: 10.3390/foods10051088
- Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. BMJ Nutr Prev Health 2020; 3 (1): 74–92. DOI: 10.1136/bmjnp-2020-000085
- 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
- Kumar P, Kumar M, Bedi O et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. Inflammopharmacology 2021; 1–16. DOI: 10.1007/s10787-021-00826-7
- Subedi L, Tchen S, Gaire BP et al. Adjunctive Nutraceutical Therapies for COVID-19. Int J Mol Sci 2021; 22 (4): 1963. DOI: 10.3390/ijms22041963
- Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE et al. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. Nutrients 2020; 12 (10): 2992. DOI: 10.3390/nu12102992
- Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? Beni Suef Univ J Basic Appl Sci 2021; 10 (1): 33. DOI: 10.1186/s43088-021-00123-w
- Alexander J, Tinkov A, Strand TA et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. Nutrients 2020; 12 (8): 2358. DOI: 10.3390/nu12082358
- 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
- Clemente-Suárez VJ, Ramos-Campo DJ, Nialgo-Ayuso J et al. Nutrition in the Actual COVID-19 Pandemic. A Narrative Review. Nutrients 2021; 13 (6): 1924. DOI: 10.3390/nu13061924
- Akhtar S, Das JK, Ismail T et al. Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. Nutr Rev 2021; 79 (3): 289–300. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa063
- 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
- Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R et al. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. Front Immunol 2020; 11: 570122. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570122
- Vahid F, Rahmani D. Can an anti-inflammatory diet be effective in preventing or treating viral respiratory diseases? A systematic narrative review. Clin Nutr ESPEN 2021; 43: 9–15. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.04.009
- 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

30. Dharmalingam K, Birdi A, Tomo S et al. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian J Clin Biochem* 2021; 1–11. DOI: 10.1007/s12291-021-00961-6
31. 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
32. Цинк, селен и витамин D. Как защищаться от COVID-19? Коронавирус COVID-19: Официальная информация о коронавирусе в России на портале – стопкоронавирус.рф. <https://xn--80aefpebagmfblcoa.xn--p1ai/news/20201024-1315.html> [Tsink, selen i vitamin D. Kak zashchishchat'sia ot COVID-19? Koronavirus COVID-19: Oftsial'naia informatsiia o koronavirusе v Rossii na portale – stopkoronavirus.rf. <https://xn--80aefpebagmfblcoa.xn--p1ai/news/20201024-1315.html> (in Russian).]
33. 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
34. 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
35. Bermanno G, Méplán C, Mercer 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
36. Khatiwada S, Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep* 2021; 10 (2): 125–36. DOI: 10.1007/s13668-021-00354-4
37. Tomo S, Saikiran G, Banerjee M, Paul S. Selenium to selenoproteins – role in COVID-19. *EXCLI J* 2021; 20: 781–91. DOI: 10.17179/excli2021-3530
38. Lima LW, Nardi S, Santoro V, Schiavon M. The Relevance of Plant-Derived Se Compounds to Human Health in the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic Era. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 (7): 1031. DOI: 10.3390/antiox10071031
39. Im JH, Je YS, Baek J et al. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 390–3. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018
40. Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res* 2021; 1–6. DOI: 10.1007/s12011-021-02797-w
41. Zhang J, Saad R, Taylor EW, Rayman MP. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol* 2020; 37: 101715. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101715
42. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses* 2020; 143: 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878
43. Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res* 2021; 14: 527–50. DOI: 10.2147/JIR.S295377
44. Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M et al. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1261. DOI: 10.3390/nu13041261
45. Patel O, Chinni V, El-Khoury J et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93 (5): 3261–7. DOI: 10.1016/j.jid.2020.09.014
46. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020; 46 (1): 17–26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575
47. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 343–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.014
48. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19. *Pathogenesis. Front Immunol* 2020; 11: 1712. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01712
49. Heller RA, Sun Q, Hackler J et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* 2021; 38: 101764. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101764
50. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res* 2021; 199 (2): 550–8. DOI: 10.1007/s12011-020-02194-9
51. de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN* 2020; 38: 65–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.06.003
52. Pal A, Squitti R, Picozza M, Pawar A et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199 (8): 2882–92. DOI: 10.1007/s12011-020-02437-9.
53. Joachimiak MP. Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. *PLoS Negl Trop Dis* 2021; 15 (1): e0008895. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008895
54. Pan SY, Zhou J, Gibbons L; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Antioxidants and breast cancer risk- a population-based case-control study in Canada. *BMC Cancer* 2011; 11: 372. DOI: 10.1186/1471-2407-11-372
55. Cui Z, Liu D, Liu C, Liu G. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (5): e5944. DOI: 10.1097/MD.0000000000005944
56. Terry PD, Qin B, Camacho F et al. Supplemental Selenium May Decrease Ovarian Cancer Risk in African-American Women. *J Nutr* 2017; 147 (4): 621–7. DOI: 10.3945/jn.116.243279
57. Fiorino S, Gallo C, Zippi M et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32 (10): 2115–31. DOI: 10.1007/s40520-020-01669-y
58. Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV-2. *Br J Nutr* 2021; 1–10. DOI: 10.1017/S0007114521000246
59. 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
60. Tepasse PR, Vollenberg R, Fobker M et al. Vitamin A Plasma Levels in COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. *Nutrients* 2021; 13 (7): 2173. DOI: 10.3390/nu13072173
61. 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
62. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep* 2020; 72 (6): 1517–28. DOI: 10.1007/s43440-020-00176-1
63. Ebrahimzadeh-Attari V, Panahi G, Hebert JR et al. Nutritional approach for increasing public health during pandemic of COVID-19: A comprehensive review of antiviral nutrients and nutraceuticals. *Health Promot Perspect* 2021; 11 (2): 119–36. DOI: 10.34172/hpp. 2021.17
64. Tavakol S, Seifalian AM. Vitamin E at a high dose as an anti-ferroptosis drug and not just a supplement for COVID-19 treatment. *Biotechnol Appl Biochem* 2021; 10.1002/bab.2176. DOI: 10.1002/bab.2176
65. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (7): 63–8. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68 [Borisov V.V. Microelements selenium and zinc in female and male body: problems and solutions. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (7): 63–8. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68 (in Russian).]
66. Борисов В.В. Российская демография, пути улучшения мужского и женского здоровья в аспекте фертильности. Мнение уролога и репродуктолога. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 10–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425 [Borisov V.V. Rossiiskaia demografiia, puti uluchsheniia muzhskogo i zhenskogo zdorov'ia v aspekte fertil'nosti. Mnenie urologa i reproduktologa. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 10–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425 (in Russian).]
67. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198 [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nefrologiia. Endokrinologiia. Gematologiia. Saint Petersburg: SpetsLit, 2017. www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198 (in Russian).]
68. Трухан Д. И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: СпецЛит, 2019. www.elibrary.ru/item.asp?id=41392560 [Trukhan D. I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019. www.elibrary.ru/item.asp?id=41392560 (in Russian).]

69. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни органов дыхания. СПб.: СпецЛит, 2013. www.elibrary.ru/item.asp?id=26002930 [Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Bolezni organov dykhaniia*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2013. www.elibrary.ru/item.asp?id=26002930 (in Russian).]
70. Mahluji S, Jalili M, Ostadrahimi A et al. Nutritional management of diabetes mellitus during the pandemic of COVID-19: a comprehensive narrative review. *J Diabetes Metab Disord* 2021; 20 (1): 1–10. DOI: 10.1007/s40200-021-00784-5
71. Wells JM. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact* 2011; 10 (Suppl. 1): S17. DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17
72. Трухан Д.И., Викторова И.А. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза в аспекте профилактики респираторных инфекций дыхательных путей: возможности *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2018; 2: 39–44. DOI: 10.26442/26583739.2018.2.180103 [Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Korreksiia narushenii kishechnogo mikrobiotsenoza v aspekte profilaktiki respiratornykh infektsii dykhatel'nykh putei: vozmozhnosti Lactobacillus rhamnosus GG*. *Gastroenterologiya. Khirurgiya. Intensivnaia terapiia. Consilium Medicum*. 2018; 2: 39–44. DOI: 10.26442/26583739.2018.2.180103 (in Russian).]
73. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. Пособие для врачей. Под ред. Н.А. Коровиной. М.: 2004. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29782362> [Ostrye respiratornye virusnye infektsii v ambulatornoi praktike vracha-pediatra. Posobie dlia vrachei. Ed. N.A. Korovinoi. Moscow: 2004. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29782362> (in Russian).]
74. Сурков А.Н. Возможности коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника у часто болеющих детей. Вопросы современной педиатрии. 2013; 2: 59–65. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19006300> [Surkov A.N. *Vozmozhnosti korrektsii i profilaktiki narushenii mikrobiotsenoza kishechnika u chasto boleyushchikh detei. Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013; 2: 59–65. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19006300> (in Russian).]
75. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речанова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 [Trukhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. *Ostrye respiratornye virusnye infektsii: aktual'nye voprosy diagnostiki, profilaktiki i lecheniia v praktike terapevta. Terapevticheskii arkhiv*. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 (in Russian).]
76. Трухан Д.И., Голошубина В.В. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача первого контакта: актуальные аспекты клиники, лечения и профилактики. *Справочник поликлинического врача*. 2016; 5: 6–11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29074224> [Trukhan D.I., Goloshubina V.V. *Ostrye respiratornye virusnye infektsii v praktike vracha pervogo kontakta: aktual'nye aspekty kliniki, lecheniia i profilaktiki. Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2016; 5: 6–11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29074224> (in Russian).]
77. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press, 2006. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19849/
78. Promising Approaches to the Development of Immunomodulation for the Treatment of Infectious Diseases. Report of a Workshop. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/
79. Cong Y, Feng T, Fujihashi K et al. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (46): 19256–61. DOI: 10.1073/pnas.0812681106
80. Smith PM, Garrett WS. The gut microbiota and mucosal T cells. *Front Microbiol* 2011; 2: 111. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00111
81. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr* 2011; 6 (3): 261–74. DOI: 10.1007/s12263-011-0218-x
82. Johnstone J, Meade M, Marshall J et al.; PROSPECT Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PROSPECT: protocol for a feasibility randomized pilot trial. *Pilot Feasibility Stud* 2015; 1: 19. DOI: 10.1186/s40814-015-0013-3
83. Kalima K, Lehtoranta L He L et al. Probiotics and respiratory and gastrointestinal tract infections in Finnish military conscripts – a randomised placebo-controlled double-blinded study. *Benef Microbes* 2016; 7 (4): 463–71. DOI: 10.3920/BM2015.0172
84. Tapiovaara L, Kumpu M, Mäkiuokko H et al. Human rhinovirus in experimental infection after peroral *Lactobacillus rhamnosus* GG consumption, a pilot study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6 (8): 848–53. DOI: 10.1002/alr.21748
85. Wang B, Hylwka T, Smieja M et al. Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (7): 1346–52. DOI: 10.1111/jgs.15396
86. Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr* 2018; 177 (7): 979–94. DOI: 10.1007/s00431-018-3167-1
87. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol* 2020; 71 (3): 229–34. DOI: 10.1111/lam.13334
88. Bottari B, Castellone V, Neviani E. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr* 2021; 72 (3): 293–9. DOI: 10.1080/09637486.2020.1807475
89. Parisi GF, Carota G, Castruccio Castracani C et al. Nutraceuticals in the Prevention of Viral Infections, including COVID-19, among the Pediatric Population: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (5): 2465. DOI: 10.3390/ijms22052465
90. Peng J, Zhang M, Yao G et al. Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. *Front Nutr* 2021; 8: 669808. DOI: 10.3389/fnut.2021.669808
91. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 176 (4): 3–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18. [Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko E.I. et al. *Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 176 (4): 3–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18 [in Russian].]
92. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 [Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. *Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).]
93. Wen X, Chen X, Zhou X. Rebamipide inhibited expression of TLR4 and TNF-alpha release in pulmonary epithelial cell line A549 induced by lipopolysaccharide. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009; 34 (5): 457–60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19483297/>
94. Yasuda T, Chiba H, Satomi T et al. Preventive effect of rebamipide gargle on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cancer: a pilot study. *J Oral Maxillofac Res* 2012; 2 (4): e3. DOI: 10.5037/jomr.2011.2403
95. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci* 2019; 5: 16. DOI: 10.1186/s40780-019-0146-2
96. Ye L, Yang Z, Liu J et al. Digestive system manifestations and clinical significance of coronavirus disease 2019: A systematic literature review. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36 (6): 1414–22. DOI: 10.1111/jgh.15323
97. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181 (5): 1036–1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
98. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2021; 373: n967. DOI: 10.1136/bmj.n967
99. Цветов В.М., Киселев Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения препарата, содержащего аминокислоты гидрофобного

- лазидион натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма». Качественная клиническая практика. 2020; S4: 4–7. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-4-7 [Tsvetov V.M., Kiselev Iu.Iu., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Vozmozhnost' primeneniia preparata, sodержashchego aminodigidroftalazindion natriia, u patsientov s COVID-19, v tom chisle dlia terapii "tsitokinovogo shorma". Kachestvennaia klinicheskaia praktika. 2020; S4: 4–7. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-4-7 (in Russian).]
100. Lotfi F, Akbarzadeh-Khiavi M, Lotfi Z et al. Micronutrient therapy and effective immune response: a promising approach for management of COVID-19. *Infection* 2021; 1–15. DOI: 10.1007/s15010-021-01644-3
 101. Notz Q, Herrmann J, Schlesinger T et al. Clinical Significance of Micronutrient Supplementation in Critically Ill COVID-19 Patients with Severe ARDS. *Nutrients* 2021; 13 (6): 2113. DOI: 10.3390/nu13062113
 102. Maxwell E. Living with Covid-19. A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid). NIHR CED 30 September 2020. NIHR Evidence – Living with Covid-19 – Informative and accessible health and care research. <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/>
 103. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med* 2021; 268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426
 104. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med* 2021; 9 (2): 29. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
 105. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)* 2021; 21 (1): e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
 106. Oronsky B, Larson C, Hammond TC et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
 107. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021; 372: n693. DOI: 10.1136/bmj.n693
 108. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В. и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Практическая пульмонология. 2020; 1: 78–81. [Zaitsev A.A., Savushkina O.I., Cherniak A.V. et al. Kliniko-funktsional'nai kharakteristika patsientov, perenesshikh novuiu koronavirusnuu infektsiu COVID-19. Prakticheskai pul'monologiya. 2020; 1: 78–81 (in Russian).]
 109. Vishnupriya M, Naveenkumar M, Manjima K et al. Post-COVID pulmonary fibrosis: therapeutic efficacy using with mesenchymal stem cells – How the lung heals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25 (6): 2748–51. DOI: 10.26355/eurrev_202103_25438
 110. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9
 111. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM*. 2021 Jan 24;hcab007. DOI: 10.1093/qjmed/hcab007
 112. Vishnupriya M, Naveenkumar M, Manjima K et al. Post-COVID pulmonary fibrosis: therapeutic efficacy using with mesenchymal stem cells – How the lung heals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25 (6): 2748–51. DOI: 10.26355/eurrev_202103_25438
 129. Türktas H, Oğuzülgen İK. Post-COVID-19 pulmonary sequela: longterm follow up and management. *Tuberk Toraks* 2020; 68 (4): 419–29. DOI: 10.5578/tt.70353
 130. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res* 2021; S0188-4409 (21) 00081–3. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010
 131. Saeed S, Tadic M, Larsen TH et al. Grassi G, Mancina G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *J Hypertens* 2021; 39 (7): 1282–1292. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002819
 132. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324 (6): 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
 133. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
 134. Townsend L, Dowds J, O'Brien K et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
 135. Butters D, Whitehouse M. COVID-19 and nutraceutical therapies, especially using zinc to supplement antimicrobials. *Inflammopharmacology* 2021; 29 (1): 101–5. DOI: 10.1007/s10787-020-00774-8
 136. Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1154. DOI: 10.3390/nu13041154

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии ФГБОУ ВО «Красноярский Государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID 0000-0001-7765-2726

Evgeny L. Davydov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: devgenii@bk.ru; ORCID 0000-0001-7765-2726

Чусова Наталья Андреевна – клин. ординатор каф. клинической функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: natchusova2@list.ru; ORCID 0000-0003-3401-3267

Natalia A. Chusova – Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: natchusova2@list.ru; ORCID 0000-0003-3401-3267

Статья поступила в редакцию/The article received: 20.07.2021

Статья принята к печати/The article approved for publication: 14.10.2021