

О.М. Пархоменко¹, А.С. Шаламай², С.О. Фесенко²

¹Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені Д.М. Стражеска» НАМН України, Київ
²ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Київ

Засоби рослинного походження та можлива перспектива їх ефективного застосування у хворих на COVID-19

Пандемія коронавірусної інфекції COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2 (раніше 2019-nCoV), стала глобальною медико-соціальною проблемою світового масштабу. Стрімке поширення захворювання з розвитком численних ускладнень, які стали невід'ємною складовою інфекційного процесу на тлі відсутності специфічного лікування, супроводжується значною летальністю. Основною причиною летального кінця є розвиток тяжкої вірусної пневмонії, проявів гострого респіраторного дистрес-синдрому, кардіоваскулярних, неврологічних та нефрологічних ускладнень. Попри відсутність специфічних антивірусних препаратів або вакцин для лікування пацієнтів із цим тяжким життєво загрозованим захворюванням, завдяки застосуванню симптоматичного лікування разом із засобами традиційної китайської медицини медикам Китайської Народної Республіки вдалося в короткі терміни приборкати поширення захворювання країною. Узагальнений досвід може стати у нагоді лікарям широкої практики для боротьби із поширенням недуги.

COVID-19: епідемічна катастрофа і можлива протидія

Ситуація, що виникла у світі внаслідок несподіваного глобального поширення нового вірусного захворювання, спричиненого вірусом SARS-CoV-2, є екстремальним випадком щодо епідеміологічних закономірностей (Широбоків В.П., 2020). Попри досягнення, які демонструвала медична та біологічна наука, починаючи з середини минулого століття при подоланні низки інфекційних захворювань, людство стрімко наблизалося до прірви проблем, спричинених непродуманим втручанням у загальнобіологічні процеси. Стрімкий ріст антибіотикорезистентності та поява нових, раніше невідомих небезпечних інфекційних захворювань, які супроводжуються високою смертністю, — лише незначна частка лиха на цивілізаційному шляху. І цьому підтвердженням є нинішня пандемія. За короткий історичний період ми вкотре маємо справу з доволі небезпечним інфекційним захворюванням, залишаючись позбавленими імунного захисту. Тут варто було б пригадати епідемію 2002 р., спричинену розповсюдженням знову ж таки коронавірусу. І хоча коронавірусна інфекція — невід'ємна складова гострих респіраторних інфекцій у людей, зазвичай із сезонною формою активності, вони практично ніколи не супроводжувалися розвитком життєзагрозованих ускладнень, які стали ознакою останніх двох спалахів. При цьому характерною особливістю, зокрема останнього спалаху, виявилось стрімке розповсюдження інфекційного процесу із вражаючими показниками швидкості поширення та кількості померлих на тлі повної відсутності імунітету у населення до невідомої інфекції. Саме так трапилося при спалаху нової респіраторної коронавірусної інфекції, відомої на сьогодні як COVID-19. Станом на 24 червня 2020 р. у світі налічується понад 7 805 148 підтверджених випадків COVID-19, із них 431 192 з летальним кінцем (World Health Organization, 2020a).

Суттєво ситуація ускладнювалася відсутністю специфічної вакцини та ефективних ліків для боротьби із коронавірусною хворобою, викликаною вірусом SARS-CoV-2 (Huang Y.-F. et al., 2020). Тяжкий смертельно небезпечний перебіг захворювання відзначали у 5–10% пацієнтів, що потребувало нагальних заходів протидії та спонукало клініцистів застосовувати лікарські засоби, які зазвичай використовують при інших захворюваннях (McIntosh K. et al., 2020; Mehra M.R. et al., 2020). Чи є це виправданим кроком — запитання риторичне, оскільки стрімке поширення захворювання потребувало миттєвої протидії і знадобилося те, що хоч якимось чином забезпечувало антивірусну чи імуномодулювальну дію, мало доведений профіль безпеки і добре зарекомендувало себе при інших бета-коронавірусних інфекціях, перш за все гострого тяжкого респіраторного синдро-

му (SARS) та близькосхідного респіраторного синдрому (MERS). Зауважимо лише, що більшість пропозицій базувалася на результатах доклінічних випробувань на тваринах, з використанням ліній клітин або навіть віртуального моделювання. Всесвітня організація охорони здоров'я наголошує на тому, що наразі відсутня доказова база для застосування будь-яких обґрунтованих протоколів лікування COVID-19. А у схему лікування слід включати препарати з можливістю впливу на різні ланки патогенезу: препарати з антивірусною активністю, інгібітори ферментних систем, блокатори мембранних рецепторів до SARS-CoV-2, імуномодулятори, здатні зменшити цитокіновий шторм (McIntosh K. et al., 2020). На сьогодні відсутні чітко визначені напрямки лікувальної тактики та ефективні ліки (Patel A., Jernigan D.B., 2020). Фахівцям Китайської Народної Республіки вдалося досить швидко приборкати стрімке поширення епідемії країною, а введення у схему лікування хворих COVID-19 засобів традиційної китайської медицини (ТКМ) дозволило значно знизити летальність, особливо серед тяжкохворих (Ren J.L. et al., 2020). Практика ефективного застосування засобів ТКМ при різних захворюваннях, зокрема вірусної етіології, має багатовікову традицію (Lau J.T. et al., 2005). Ступінь її клінічної ефективності є досить високим, хоч і малозрозумілим за механізмом дії з точки зору фахівців Заходу, однак може стати в нагоді для застосування в інших країнах (World Health Organization, 2020b). Близько 85% хворих, інфікованих SARS-CoV-2, в Китаї отримують лікування ТКМ (Yang Y. et al., 2020), а загальний показник її ефективного застосування є досить високим і досягнув 90% серед 74 187 підтверджених випадків COVID-19 у Китаї, забезпечивши значний позитивний клінічний ефект та зниження летальності серед тяжкохворих (Hu K. et al., 2020; Yu J.Y., 2020).

COVID-19: патогенетичні передумови пошуку ефективного лікарського засобу

Особливості патогенетичного ланцюга захворювання, викликаного коронавірусом SARS-CoV-2 та спричиненого ним захворюванням гострого респіраторного синдрому, відомого як COVID-19, завдяки наполегливості медичного загалу вдалося значною мірою з'ясувати. Вірус, який став причиною нинішньої пандемії, має багато спільного із відомим збудником гострого тяжкого респіраторного дистрес-синдрому (SARS), геном якого на 79,6% зівставний із SARS-CoV (Широбоків В.П., 2020; Zhou P. et al., 2020), належить до роду *Betacoronavirus*, підродини *Orthocoronavirinae*, є оболонковим одноланцюговим РНК-вірусом, віріон якого має складну кулеподібну форму, представлену нуклеокапсидом, в середині якого міститься вірусна РНК. Зовні нуклеокапсид обліплений структурними білками. Виділений і розшифрований на сьогодні є чотири, головним серед

яких є паросткоподібний білковий пепломер — глікопротеїн S. Він виявляє високу адгезивну здатність до клітинної мембрани господаря, за рахунок високої тропності S-білка до серинових протеаз TMPRSS2 формуються дві його субодиниці S₁ та S₂, які відповідають за розпізнавання та подальше формування зв'язку із трансмембранним білковим рецептором ангіотензин-перетворювальним ферментом 2 (ACE-2) (Gao Y. et al., 2020), що становить основний механізм вірусного інфікування. Нещодавно відкрито ще один із можливих шляхів вірусного проникнення у клітину через взаємодію із мембранним рецептором CD14. Це вдалося підтвердити при вивченні поведінки вірусу на моделі культури клітин. До речі, цей шлях використовує не лише вірус SARS-CoV-2 при розвитку COVID-19. Він спостерігається при розвитку малярії на стадії проникнення плазмодія в еритроцит (Wang K. et al., 2020). Відкрита висока здатність вірусу використовувати різні рецепторні мішені, розміщені на мембрані клітини-господаря, створення умов для об'єднаної вірусної та клітинної мембрани і проникнення капсидної РНК у клітину та створення умов для подальшої реплікації білкових фрагментів і формування віріона. Значну роль у цьому процесі на різних фазах синтезу білкового матеріалу для формування нуклеокапсиду відіграють також серинові протеази — папаїноподібна (PLpro) і хімотрипсिनподібна (3CLpro). Загалом синтезується 16 неструктурованих білків, які після послідовної реплікації та синтезу на субгеномній вірусній м-РНК формують структурні білки S, E і M, які інкапсулюються у клітинний матрикс у формі гранул з подальшим екзоцитозом готового віріона (Fehr A.R., Perlman S., 2015). Викликана таким чином вірусна «навала», зумовлена стрімкою реплікацією вірусу, стимулює Т-клітинну відповідь у вигляді збільшення кількості гранулоцитарних макрофагів, які продукують значну кількість колоніестимулюючого фактора GM-CSF та IL-6. Із фактором GM-CSF пов'язують додаткову активацію моноцитів CD14 та CD16 та підвищення концентрації прозапальних цитокінів, у тому числі і IL-6 (Thevarajan I. et al., 2020). Таким чином, крім суто цитотоксичного впливу вірусного контамінування на рівні альвеолярної мембрани бронхолегеневого дерева, а саме там зосереджена лівова частка епітеліальних клітин, які містять ACE-2 (Ширококов В.П., 2020), віремія приводить до стимулювання імунної відповіді та продукування значної кількості прозапальних цитокінів, спричиняючи розвиток так званого цитокінового шторму. Що і дає поштовх до розвитку поліорганної недостатності на тлі ураження легень, серця, нирок та печінки (Zuo Y. et al., 2020).

Описані механізми вірусної інвазії можуть значною мірою прискорити та спростити шлях пошуку ефективного лікарського засобу для лікування хворих на COVID-19. Можна, наприклад, спробувати придушити реплікацію вірусу після його інвазії або ж взагалі блокувати побудову нуклеокапсиду із готових білкових фрагментів чи стимулювати власну систему імунного захисту, яка б блокувала віремію. Тому з огляду на результати досліджень стосовно патогенезу вірусної інвазії SARS-CoV-2 мішенями для глікопептичного лікарського засобу можуть бути: білкова частина пепломера віріона та ферменти, які беруть участь у процесі вірусної реплікації: ACE-2, TMPRSS2, 3CLpro, RdRp і PLpro. На сьогодні саме ці структури є головними мішенями, у напрямку яких ведеться пошук противірусних препаратів проти ГРВІ, у тому числі викликаних коронавірусною інфекцією (Zumla A. et al., 2016). Як уже зазначено, засоби ТКМ, які тривалий час ефективно застосовуються при лікуванні пацієнтів із різними захворюваннями, довели свою ефективність також у приборканні коронавірусних захворювань — спочатку SARS-CoV, а тепер COVID-19 — і дали поштовх для ґрунтовного вивчення рослинної сировини з метою пошуку нових дієвих молекул для створення сучасних лікувальних засобів, зокрема з антивірусною активністю (Lau J.T. et al., 2005).

Досвід застосування засобів ТКМ у хворих на COVID-19

Враховуючи досвід позитивного застосування засобів ТКМ при лікуванні SARS-CoV, варто простежити їх ефективність у боротьбі із сучасною пандемією COVID-19, маючи на увазі високу генетичну близькість двох збудників та однакові точки впливу: нуклеокапсидний білок пепломер та рецептори ACE-2, 3CLpro, PLpro і RdRp. Саме під таким кутом зору намагалися розглянути низку фітопрепаратів ТКМ F. Huang та співавтори (2020), беручи до уваги також їх мінімальну токсичність при зіставній фізико-фармакологічній дії із відповідними лікувальними засобами західної медицини: хлорохін та гідроксихлорохін, ремдесивір, лопінавір. Автори також зробили

спробу виділити низку фітозасобів, які мали найвищу активність на молекулярному рівні щодо зони взаємодії із вірусним рецептором. Серед низки хімічних сполук, які входять як основна діюча складова фітозасобу, виділені кверцетин, андрографолід, гліциризинава кислота, байкалін, спирт пачулі та лутеолін. На **рисунку** представлена архітектура молекулярної взаємодії кожного із наведених препаратів та найбільш суттєва взаємодія із рецепторним полем, яке є конкурентним для вірусного контамінування SARS-CoV-2.

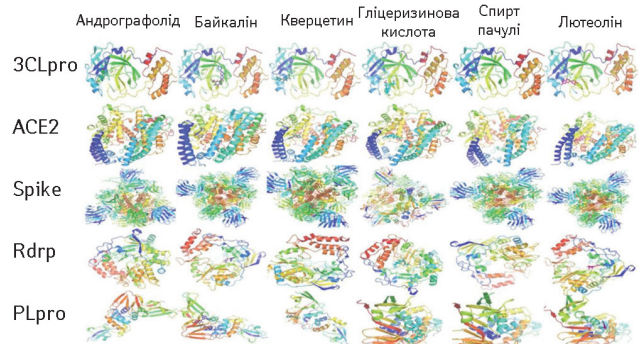


Рисунок. Оптимізовані структури зв'язування лігандів із ключовими мішенями вірусу SARS-CoV-2, отримані методом молекулярного стикування

Одним із перспективних у цьому переліку засобів є біофлавоноїд кверцетин. Широкий спектр біологічної дії та низька токсичність препаратів кверцетину давно привертають увагу дослідників. Кверцетин, біологічно активний флавоноїд, розповсюджений у природі, міститься у фруктах та овочах. Досить широко використовується як рослинний засіб у ТКМ (D'Andrea G., 2015). Йому властивий широкий спектр біологічної активності: протизапальна, антиоксидантна, протівірусна, антиалергічна, протиракова, психотична та вазопрогекторна дія (Bischoff S.C., 2008; Li Y. et al., 2016; Kumar R. et al., 2017). Однак його висока противірусна активність, доведена у ряді досліджень, на сьогодні може мати неабияке значення. Так, він демонструє високу активність проти вірусу грипу А (ІAV), ентеровірусів (EV71) (Yao C. et al., 2018), вірусу гепатиту С (HCV) (Rojas A. et al., 2016). Однак його здатність більше ніж на 80% пригнічувати тканинну інвазію SARS-CoV (Nguyen T.T. et al., 2012) шляхом блокування 3CLpro може мати куди більше значення порівняно з усіма іншими властивостями. Особливо, якщо врахувати, що 3CLpro структурно близька за будовою до подібного рецептора вірусу SARS-CoV-2 (Morse J.S. et al., 2020), стане зрозумілою така зацікавленість. З'ясовано, що кверцетин забезпечує високу енергетичну здатність, понад 5,6 ккал/моль, міцно блокує активний центр 3CLpro (Lu R. et al., 2020), перешкоджаючи таким чином процесу активного проникнення вірусу в клітину. У подальшому також підтверджена його набагато вища здатність комплексуватися зі Spike-білком — пепломер нуклеокапсиду, рецепторними білками: ACE-2, RdRp і PLpro, що може забезпечити широкий спектр антивірусної дії та знизити вірогідність проникнення SARS-CoV-2 у клітину та його реплікацію (Huang F. et al., 2020).

На сьогодні досить добре вивчено широкий спектр біологічної активності кверцетину, який успішно використовують у клінічній практиці. Перш за все він відомий як потужний антиоксидант (Dong X. et al., 2019) зі здатністю забезпечити імунomodulatory та протизапальну дію (Bischoff S.C., 2008; Li Y. et al., 2016; Kumar R. et al., 2017). А його здатність зменшувати пероксидацію ліпідів та протеїнів, захищати ліпідний бішар клітинних мембран від пошкодження закріпили за ним позицію, відому як скавенджер вільних радикалів. На сьогодні вивчена ціла низка метаболічних і епігенетичних ефектів кверцетину, які дозволяють розширити його застосування при широкому спектрі патологічних процесів і різних захворюваннях (Anand D.A.V. et al., 2016), у тому числі і при розвитку COVID-19. Визнання кверцетину Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) безпечною для споживання людиною речовиною створює умови його широкого клінічного застосування без необхідності подальшого випробування на тваринах.

Клінічне застосування кверцетину

Застосування кверцетину в комплексі зі стандартною схемою лікування в разі гострої пневмонії, яка за симптомами нагадує прояви коронавірусної хвороби, значно покращує результати терапії,

знижуючи показники ендогенної інтоксикації та пероксидного окиснення ліпідів, підвищуючи активність антиоксидантної системи (Чорномидз І.Б., 2011; Федорців О.Є., 2013). Показано, що пацієнтам із загостренням бронхіальної астми на фоні посиленої базисної та противірусної терапії доцільно додатково призначати кверцетин (Fortunato L.R., 2012; Дзюблик О.Я. та співавт., 2013). Також отримано значний позитивний ефект у разі застосування кверцетину у схемі комплексного лікування хворих на COVID-19 (Шанхайські керівні принципи), що дало змогу значно знизити частоту загрозливих ускладнень у хворих старшого віку (Marik P., 2020).

Відомі побічні ефекти при хіміотерапії COVID-19 пов'язані зі значними токсичними проявами і насамперед із гепатотоксичністю і нефротоксичністю, тому застосування кверцетину стане доцільним з огляду на його органопротекторні властивості. Про це свідчать експериментальні дані при комплексному застосуванні препарату з хіміотерапевтичними засобами в лікуванні пацієнтів із туберкульозом (Лук'ячук В.Д., Войтенко А.Г., 2008). З огляду на ускладнення у серцево-судинній системі, спричинені як самим коронавірусом, так і засобами, які застосовують у лікуванні в разі COVID-19 (Han Y. et al., 2020; Li B. et al., 2020), актуальними є дані про органопротекторний вплив кверцетину в умовах патологій та інфекцій, отримані у низці доклінічних і клінічних досліджень (Bischoff S.C., 2008; Чорномидз І.Б., 2011; Мойбенко А.А. (ред.), 2012; Федорців О.Є., 2013; Anand D.A.V. et al., 2016; Li Y. et al., 2016).

Встановлено, що при моделюванні процесів гіпертрофії міокарда і ремоделювання серця застосування препарату покращувало гемодинамічні параметри, зменшувало вираженість фібротичних змін у міокарді, достовірно підвищувало експресію гена мозкового натрійуретичного пептиду та його рецептора, обмежувало прояви нітрозативного стресу, що свідчить про його кардіопротекторну дію (Мойбенко О.О. та співавт., 2011; Гур'янова В.Л. та співавт., 2014).

Можливості вітчизняної фармацевтичної індустрії

Публічним акціонерним товариством «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (Україна) розроблено препарати кверцетину — ліофілізат для розчину для ін'єкцій Корвітин® та таблетки жувальні Квертин. Таблетована форма із вмістом кверцетину 40 мг має значні переваги над відомими харчовими добавками з досить високим вмістом активної речовини. Завдяки застосуванню особливого складу допоміжних речовин, що містять модифікатори розчинності, — пектин та вуглеводи, — вдалося досягти високої розчинності та біодоступності кверцетину в 10 разів вищу порівняно із нативною субстанцією (Усенко В.Ф. та співавт., 2012). Обидві форми препарату мають довгу історію клінічного застосування на фармацевтичному ринку України. Кількість пацієнтів за цей період становила 170 тис., при цьому інформації щодо серйозних та/чи непередбачених побічних реакцій не надходило. Багаторічні клінічні дослідження препарату Корвітин® при лікуванні гострого інфаркту міокарда дозволили визначити найважливіші місця його ефективного клінічного прояву, наблизитися до розуміння механізмів терапевтичної дії та розробити стратегічні підходи до лікування основного захворювання і близьких за своєю етіологією патологічних синдромів (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., 2000; Пархоменко О.М. та співавт., 2001). Вивчена церебропротекторна дія препарату (Мамчур В.Й., Слесарчук В.Ю., 2008), що може стати у нагоді для ефективного запобігання розвитку нейротоксичного впливу коронавірусу на стовбур мозку та запобігання пошкодженню кардіореспіраторного центру у хворих на COVID-19. Саме в цій ситуації кверцетин виявив позитивний ефект (Peiris J.S. et al., 2003).

Як уже зазначалося, у хворих на коронавірусну інфекцію наявний ризик розвитку гострих станів з боку серцево-судинної системи, бронхолегеневої, розвитку ниркової та печінкової недостатності внаслідок токсичної дії вірусного інфікування та «цитокінового шторму». У цьому разі застосування препаратів кверцетину може розглядатися як обґрунтовано доцільне у комплексній терапії хворих на COVID-19, особливо хворих похилого віку та груп підвищеного ризику. Доцільним є проведення багаточетових клінічних випробувань препаратів Квертин та Корвітин® з метою обґрунтування ефективності їх застосування для профілактики та лікування пацієнтів із COVID-19, особливо для запобігання і лікування кардіоваскулярних ускладнень та церебральних порушень, з огляду на достатню на сьогодні доказову базу ефективного клінічного застосування цих препаратів при лікуванні пацієнтів із цереброваскулярною патологією.

Список використаної літератури

- Гур'янова В.Л., Кузьменко М.О., Тумановська Л.В. та ін. (2014) Молекулярно-генетичні аспекти розвитку фіброзу при ремоделюванні серця внаслідок адренергічного пошкодження міокарда. Вісн. морфол., 2(2): 314–318.
- Дзюблик О.Я., Стежка В.А., Недлінська Н.М. та ін. (2013) Етіопатогенетичні аспекти лікування пацієнтів із вірус-індукованим загостренням бронхіальної астми. Астма та алергія, 2: 12–17.
- Лук'ячук В.Д., Войтенко А.Г. (2008) Кінетика вільнорадикальних реакцій у щурів з медикаментозним гепатитом при застосуванні таблеток Кверцетин. Фармакол. лік. токсикол., 1–3: 52–57.
- Мамчур В.Й., Слесарчук В.Ю. (2008) Захисна дія препаратів кверцетину за умов моделювання гострого іммобілізаційного стресу. Фармакол. лік. токсикол., 1–3: 38–43.
- Мойбенко А.А. (ред.) (2012) Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин). Наукова думка, Київ, 274 с.
- Мойбенко О.О., Кузьменко М.О., Павлюченко В.Б. та ін. (2011) Спосіб попередження ремоделювання міокарда. Патент України № 60950.
- Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. (2000) Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии. Ліки України, 10: 48–51.
- Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Іркін О.І. та ін. (2001) Підвищення ефективності ревааскуляризації міокарда шляхом блокади 5-ліпоксигенази у хворих з гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST. Укр. кардіол. журн., 6: 6–10.
- Усенко В.Ф., Зупанець І.А., Тарасенко О.О., Шебеко С.К. (2012) Експериментальне дослідження фармакокінетичних властивостей кверцетину при пероральному застосуванні з модифікаторами розчинності. Мед. хімія, 14(1): 91–95.
- Федорців О.Є. (2013) Клінічна ефективність використання кверцетину у комплексному лікуванні дітей, хворих на позалікарняну пневмонію. Акт. пед. педіатр. акуш. гінекол., 2: 7–9.
- Чорномидз І.Б. (2011) Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування кверцетину у комплексному лікуванні дітей із гострою позалікарняною пневмонією. Вісн. наук. досл., 1: 34–36.
- Широбоков В.П. (2020) Коронавірус та інші емерджентні інфекції. Укр. мед. часопис, 2(136): 31–33.
- Anand D.A.V., Arulmoli R., Parasuraman S. (2016) Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoids. Pharmacognos. Rev., 10(20): 84–89. doi: 10.4103/0973-7847.194044.
- Bischoff S.C. (2008) Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. Cur. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 11: 733–740.
- D'Andrea G. (2015) Quercetin: A Flavonol With Multifaceted Therapeutic Applications? Fitoterapia, 106: 256–271. doi: 10.1016/j.fitote.2015.09.018.
- Dong X., Meng-Jiao H., Yan-Qiu W. et al. (2019) Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. Molecules, 24(6): 1123. doi: 10.3390/molecules24061123.
- Fehr A.R., Perlman S. (2015) Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol. Biol., 1282: 1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- Fortunato L.R. (2012) Quercetin: a flavonoid with the potential to treat asthma. Braz. J. Pharmaceut. Sci., 48(4): 590–598.
- Gao Y., Yan L., Huang Y. et al. (2020) Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science, 368(6492): 779–782. doi: 10.1126/science.abb7498.
- Han Y., Zeng H., Jiang H. et al. (2020) CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of Patients With Severe Emergent Cardiovascular Diseases During the COVID-19 Epidemic. Chin. J. Cardiol., 48(3): 189–194.
- Hu K., Guan W.J., Bi Y. et al. (2020) Efficacy and Safety of Lianhuaqingwen Capsules, a reprocessed Chinese Herb, in Patients with Coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229744/>).
- Huang F., Li Y., Leung E.L. et al. (2020) A review of therapeutic agents and Chinese herbal medicines against SARS-CoV-2 (COVID-19). Pharmacol. Res., 158: 104929. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104929.
- Huang Y.-F., Bai Ch., He F. et al. (2020) Review on the Potential Action Mechanisms of Chinese Medicines in Treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Pharmacol Res., 158: 104939. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104939.
- Kumar R., Subramanian V., Nadanasaabapathi Sh. (2017) Health Benefits of Quercetin. Defence Life Sci. J., 2(2): 142–151.
- Lau J.T., Leung P.C., Wong E.L. et al. (2005) The use of an herbal formula by hospital care workers during the severe acute respiratory syndrome epidemic in Hong Kong to prevent severe acute respiratory syndrome transmission, relieve influenza-related symptoms, and improve quality of life: a prospective cohort study. J. Altern. Complement. Med., 11: 49–55. doi: 10.1089/acm.2005.11.49
- Li B., Yang J., Zhao F. et al. (2020) Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19. Chin. Clin. Res. Cardiol., 109: 531–538.
- Li Y., Yao J., Han Ch. et al. (2016) Quercetin, inflammation and immunity. Nutrients, 8(3): 167.
- Lu R., Zhao X., Li J. et al. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet, 395: 565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

Marik P. (2020) EVMS critical care COVID-19 management protocol (https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf).

McIntosh K., Hirsch M.S., Bloom A. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) (https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_disease2019_COVID-19_UpToDate2.pdf).

Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F. et al. (2020) Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*, 5(22): S0140–6736(20)31180-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

Morse J.S., Lalonde T., Xu S. et al. (2020) Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*, 21: 730–738. doi: 10.1002/cbic.202000047.

Nguyen T.T., Woo H.J., Kang H.K. et al. (2012) Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnol. Lett.*, 34: 831–838. doi: 10.1007/s10529-011-0845-8.

Patel A., Jernigan D.B. (2020) Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak – United States, December 31, 2019–February 4, 2020 (<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6905e1.htm>).

Peiris J.S., Lai S.T., Poon L.L. et al. (2003) Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 361: 1319–1325.

Ren J.L., Zhang A.H., Wang X.J. (2020) Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment. *Pharmacol. Res.*, 155: 104768. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104743.

Rojas A., Del C.J., Clement S. et al. (2016) Effect of quercetin on hepatitis C virus life cycle: from viral to host targets. *Sci. Rep.*, 6: 31777. doi: 10.1038/srep31777.

Thevarajan I., Nguyen T., Koutsakos M. et al. (2020) Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.*, 26: 453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.

Wang K., Chen W., Zhou Y.S. et al. (2020) Invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv preprint*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345.

World Health Organization (2020a) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>).

World Health Organization (2020b) WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – March 9th 2020 (<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---9-march-2020>).

Yang Y., Islam S., Wang J. et al. (2020) Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. *Int. J. Biol. Sci.*, 16(10): 1708–1717. doi:10.7150/ijbs.45538.

Yao C., Xi C., Hu K. et al. (2018) Inhibition of enterovirus 71 replication and viral 3C protease by quercetin. *Virology*, 15: 116. doi: 10.1186/s12985-018-1023-6.

Yu J.Y. (2020) People's Daily Overseas Edition. 2020. The total effective rate of traditional Chinese medicine for The treatment of COVID-19 exceeds 90% 2020-03-24(002).

Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579: 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-1.

Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I. et al. (2016) Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 15: 327–347. doi: 10.1038/nrd.2015.37.

Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. (2020) Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. doi: 10.1101/2020.04.09.20059626.2020.04.09.20059626.

□

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

COVID-19: здоров'я жінки та дитини. Оновлені рекомендації

Актуальність та результати

У зв'язку з поширенням респіраторної інфекції, викликаной вірусом штамом SARS-CoV-2, відмічається підвищення рівня захворюваності серед вагітних та породіль. Крім того, всупереч відсутності достовірних даних щодо вертикальної передачі інфекції були виявлені окремі випадки ускладненого перебігу коронавірусної інфекції серед новонароджених. Це спричинило внесення уточнень у ранні рекомендації Центрів з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), США. Оновлені рекомендації були опубліковані на сайті Американського товариства акушерства та гінекології (The American College of Obstetricians and Gynecologist — ACOG). Нижче наведені основні положення.

Перестороги для медичного персоналу

Під час контакту з вагітними або породільями з респіраторними симптомами рекомендоване використання масок для обличчя. Однак у разі надання медичної допомоги інфікованим пацієнткам, зокрема під час інтубації трахеї та/або проведення респіраторної терапії, золотим стандартом є застосування респіраторів типу FFP, які забезпечують більш щільне прилягання до обличчя та мають в конструкції клапан видиху.

Після виходу з палати, у якій знаходяться пацієнтки з підозрою на COVID-19 або з клінічними симптомами респіраторної інфекції, рекомендовано зняти маску з обличчя, відразу утилізувати її в контейнер для сміття, розташований біля входу до палати, та ретельно вимити руки. Респіратори повторного використання мають бути оброблені згідно з інструкцією виробника.

Пластикові окуляри мають закривати фронтальну та бокові частини обличчя. Після огляду пацієнтки з підозрою на коронавірус окуляри необхідно зняти та обробити згідно з інструкцією виробника. Окуляри та лінзи для корекції зору не розглядаються як захисні засоби.

Оглядати інфікованих пацієнток або з підозрою на інфікування слід в нестерильних гумових рукавичках, які утилізують відразу після виходу з палати.

Додатковий халат поверх медичної форми рекомендовано вдягати при проведенні аерозоль-генеруючих процедур, або у разі підвищеного вірусного навантаження, зокрема під час проведення гігієнічних процедур, зміни білизни, догляду за раною пацієнтки. Після виходу з приміщення, у якому знаходиться пацієнтка з ознаками

респіраторної інфекції, халат рекомендовано зняти й утилізувати в промаркований контейнер, розташований поруч з входом до палати.

Захист матері та дитини

Прийняття рішення щодо роздільного перебування матері та дитини залишається на розсуд лікаря та залежить від епідемічної ситуації в конкретній лікарні та/або відділенні. З метою попередження інфікування немовляти CDC рекомендовано забезпечити роздільне перебування матері та новонародженого у випадку інфікування матері та/або позитивних результатів тестів на коронавірус. Якщо було ухвалено рішення щодо сумісного перебування, то грудне годування та контакт шкіра до шкіри проводиться згідно зі стандартизованим протоколом лікування та профілактики респіраторної інфекції. Пацієнтку з клінічними проявами респіраторної інфекції рекомендовано ізолювати в окремому приміщенні, а якщо така можливість відсутня, то жити додаткових заходів для припинення передачі інфекції, зокрема встановити фізичні бар'єри між ліжками, зобов'язати використовувати маски для обличчя та дотримуватися гігієнічних правил миття рук. Новонародженого рекомендовано розмістити в термомокрі на відстані <2 м від ліжка матері. Роздільне перебування матері та дитини рекомендоване у разі тяжкого та ускладненого клінічного перебігу інфекції у жінки та/або немовляти, а також при передчасних пологах. Позитивні результати тестування у разі відсутності клінічних симптомів не вважаються підставою для роздільного перебування за умови дотримання загальних протиепідемічних положень.

Засоби захисту при грудному вигодовуванні

Якщо у жінки спостерігаються респіраторні симптоми, то рекомендовано годувати малюка шляхом ручного зціджування за умови використання масок для обличчя, дотримання правил миття рук та стерилізації пляшок. Позитивний результат тесту на коронавірус у клінічно здорових жінок не є підставою для переведення малюка на змішане або штучне вигодовування. Однак залишається необхідність дотримуватися протиепідемічних правил та кожного разу перед початком годування ретельно мити руки та вдягти маску для обличчя.

Висновки

Таким чином, впровадження оновлених рекомендацій має на меті запобігання виникненню клінічних ситуацій, що загрожують життю, та підвищенню рівня материнської і дитячої смертності внаслідок інфікування SARS-CoV-2.

<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>

Юлія Жарікова