

ПРОТОКОЛИ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ» У РЕАЛІЯХ ПЕРШОГО РОКУ ПАНДЕМІЇ: ПОГЛЯД ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ ТА ГЕМАТОЛОГА

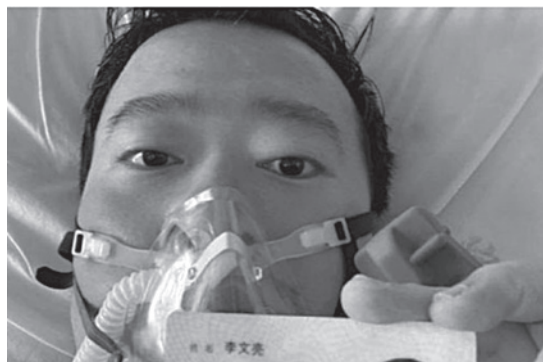
М.І. Дземан¹, І.О. Родіонова²

¹ Науково-виробничий центр
ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія ЕРБІС»,
м. Київ

² ННЦ «Інститут біології та
медицини» Київського національного
університету імені Тараса Шевченка

Резюме. У статті з позиції лікаря загальної практики та гематолога викладено погляд на еволюцію змін українських протоколів «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби» та можливість їх удосконалення.
Ключові слова: пандемія COVID-2019, українські протоколи «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби», антикоагулянтна терапія, комплекс флавоноїдів трицину, апігеніну та лутеоліну, ацетилсаліцилова кислота.

Людство вже рік перебуває в стані пандемії, зумовленої вірусною інфекцією COVID-19¹. Динамічний розвиток ситуації із «вірусом, що викликає COVID-19», протягом усього 2020 року набував загрозливого та навіть драматичного характеру. А перше повідомлення про спалах неконтрольованої коронавірусної інфекції COVID-19 у далекому китайському місті Вухань приголомшило світ 31 грудня 2019 року [1, 2]. Тоді 34-річний китайський лікар Лі Веньлянь першим попередив громадськість про потенційно «схожу на коронавірус SARS» хворобу. Він стоїчно надавав медичну допомогу пацієнтам, заразився сам і помер [3]. Лі Веньлянь не злякався звинувачень адміністрації у «поширенні чуток» і «серйозному порушенні громадського порядку» та залишився вірним лікарському обов'язку до кінця. Самовідданість та звитяга 34-річного китайського лікаря Лі Веньлянь залишаться в нашій пам'яті назавжди. А людство, не зробивши належних та дієвих висновків з епідемічних спалахів SARS-інфекції протягом двох попередніх десятиріч², на межі XXI сторіччя постало перед



Лі Веньлянь помер у реанімації в п'ятницю, 7 лютого 2020 року, о 2:58 за місцевим часом (20:58 6 лютого за київським часом). Попередньо причиною смерті стала пневмонія, спричинена коронавірусом 2019 n-CoV [https://dt.ua/WORLD/kitay-oficiyno-pidtvverdiv-smert-likarya-yakiy-poperedzhav-pro-spalah-koronavirusu-337874_.html]

тоді китайські урядові посадові особи вчасно не поінформували Всесвітню організацію охорони здоров'я про різке зростання кількості інфікованих жителів. У результаті хвороба поширилася на інші країни, всього захворіло 8273 людини, із них 775 померло (летальність 9,6%). Згодом уряд КНР все ж офіційно вибачився за повільність, блокування інформації та невжиття заходів із боротьби з епідемією ТГРС. Із 2004 року не зареєстровано жодного нового випадку захворювання ТГРС, у зв'язку з чим це захворювання (а не вірус SARS-CoV, що його викликає) вважається ліквідованим. Та у 2015 році вже коронавірус MERS-CoV призвів до епідемії Близькосхідного респіраторного синдрому в Південній Кореї. За цього відомо, що поодинокі випадки інфікування MERS-CoV реєструвалися починаючи із 2012 року на території Аравійського півострова (Саудівська Аравія, Катар, Ємен, Об'єднані Арабські Емірати, Туніс, Єгипет). Згодом ураження MERS-CoV поширилось

¹ Контекст пандемії COVID-19 за українських реалій викладено в статті журналу «Практикуючий лікар» № 2 за 2020 рік: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/591/507>

² У 2002-2003 роках у Китаї в провінції Гуандун було зафіксовано спалах атипової пневмонії, що був викликаний вірусом SARS-CoV. Виходячи із клінічного перебігу захворювання, йому було дано назву Тяжкого гострого респіраторного синдрому. Вважається, що джерелом SARS-CoV були цивети (рід хижих ссавців сімейства вівцевих), які заразилися від інфікованих кажанів. На жаль,

непростим та цілком загрозливим викликом вже пандемії коронавірусної інфекції. І коли (тільки згідно з офіційною статистикою) у 114 країнах SARS-CoV-2 було заражено 118 тисяч осіб, а з них 4300 померло, ВООЗ станом на 11 березня 2020 року оголосила у світі пандемію коронавірусу COVID-19 [4]. Кабінет Міністрів України, зважаючи на швидке поширення COVID-19 у світі, Постановою № 211 від 11 березня 2020 року «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» з 12 березня також установив карантин [5].

Логіка таких рішень полягала в такому. За методикою, запропонованою британським епідеміологом Adam Kucharski в його монографії «Правила зараження: чому інфекції поширюються і чому припиняються» («The Rules of Contagion: Why Things Spread — and Why They Stop»), на величину індексу репродукції збудника (R) впливають тривалість інфекційного процесу, кількість контактів хворого та імовірність передачі патогена. Остання потенційно залежить від стану колективного імунітету та специфіки шляхів передачі збудника. Оскільки про імунний захист проти SARS-CoV-2 в населення тоді взагалі не йшлося, то до уваги бралось тільки базове репродукційне число. А зважаючи, що про ефективне етіопатогенетичне лікування тоді не було жодних уявлень, то і реально вплинути на індекс репродукції патогена COVID-19 можна було тільки суворими протиепідемічними заходами. Відповідно, основним завданням на той час було недопущення формування епідеміологічних вогнищ із високим рівнем індексу репродуктивності вірусу SARS-CoV-2. Зрештою, це давало можливість виграти час для з'ясування ситуації. Залежно від регіональних особливостей поширення SARS-CoV-2 тоді індекс його репродукції визначався в дуже широких межах — від 1,4 до 5,7. Очевидно, справа в тому, що у вогнищах епідспалахів вірулентність SARS-CoV-2 суттєво зростала. Тож, зважаючи на те, що якщо R становитиме <1, то кількість інфікованих буде скорочуватися і було введено карантин. Протягом 2020 року карантинні обмеження в різних країнах мали динамічний характер — від локдауну до адаптивних обмежень. За смертності в 1,5-2% (щоправда, в окремих регіонах вона становила і 10-12%) зумовлені

на 26 країн світу (включаючи, зокрема, і Велику Британію, Францію, Німеччину, Італію, Грецію та Малайзію). Зрештою, на відміну від ГРП, у сьогоднішній продовжують щороку реєструвати (від одиниць до десятків) випадки цього викликаного MERS-CoV тяжкого захворювання. І те, що всі подальші випадки Близькосхідного респіраторного синдрому маємо на Аравійському півострові, залишає підозру на ендемічний характер цієї хвороби. Тож на кінець 2019 — початок 2020 року у світі всього зареєстровано від 2494 до 2506 випадків БРС, від яких померли від 862 до 912 осіб (летальність — більше 35%). І ось, насамкінець у грудні 2019 року в Китаї почався спалах атипової пневмонії, що викликаний вже нововиявленим вірусом 2019-nCoV. Інфікування ним дуже швидко поширилося на інші країни і призвело до пандемії COVID-19.

SARS-CoV-2 економічні втрати чим далі стають загрозливішими, а ситуація на тлі його мутаційних змін, на жаль, є непрогнозованою. Набувши надважливого медико-соціального значення, пандемія коронавірусу COVID-19 протягом усього 2020 року призвела до глибинних змін суспільної свідомості в планетарному масштабі та суттєво пришвидшила організаційну трансформацію нашого громадського життя.

Водночас перебіг подій переконливо засвідчив, що карантинні адміністративні та медико-санітарні заходи, суттєво знижуючи поширеність і рівень захворюваності, все ж неспроможні припинити пандемію COVID-19. Популізм влади, непрофесійність та корупційна складова тут багато в чому стали чи не визначальними. І це стосується не тільки української дійсності [6]. Так, у світовій історії зловіщим хрестоматійним прикладом назажди залишаться рішення очолюваної Дональдом Трампом американської адміністрації США про вихід із Паризької кліматичної угоди та припинення участі у фінансуванні ВООЗ. Ці рішення відіграли свою важливу роль у поразці популістів вже на чергових виборах. Закономірно, що в демократичній країні чи не першим рішенням новообраного президента стало відновлення участі США в цих надважливих міжнародних інституціях.

Водночас світова науково-медична спільнота весь 2020 рік напружено працювала над пошуком дійових підходів до подолання загрозливих викликів пандемії коронавірусу COVID-19. Результатом таких намагань стали розробка комплексу протиепідеміологічних заходів, низки «Протоколів надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби», розробка вакцин та здійснення вакцинації. Проте запровадження карантинних заходів виявилось здатним тільки обмежити критичну кількість уражених коронавірусом COVID-19, а про ефективність здійснюваної вже в Євросоюзі, США, Великобританії, Ізраїлі, ОАЕ та інших країнах вакцинації зможемо зробити висновок наприкінці 2021 року. До того ж спостерігається безперевна мутація та генерація нових штамів SARS-CoV-2 [7, 8]. Вважається, що тут важливими є трансформація N501Y із замінами аспарагіну (N) та тирозину (Y) в амінокислотному положенні 501 у середині рецептор-зв'язувального домену «шипованого» глікопротеїну, який і є необхідним для з'єднання з АПФ2 клітин людини. Нині лікування COVID-19 захворювання та реабілітація пацієнтів із постковідним синдромом (синоніми — Long Covid, хронічний синдром COVID, синдром далекобійника) за відсутності препарату прямої дії щодо SARS-CoV-2 залишаються для практичної медицини надпроблемою, яка набула критичного медико-соціального значення. Тож за рік пандемії маємо низку міжнародних (The First Affiliated Hospital,

Zhejiang University School of Medicine, Китай; Center of Evidence-Based Medicine, Oxford, UK; King's College Hospital, London, UK; Beth Israel Deaconess Medical Center; Harvard Medical School, Boston, USA; SickKids Hospital, Toronto, Canada; WHO. Q&A: Dexamethasone and COVID-19. Geneva: 2020 та багато інших), а також вітчизняних узгоджень (стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» із багаторазовими змінами і доповненнями численних наказів Міністерства охорони здоров'я України (від 28 березня 2020 року № 722 та від 02 квітня 2020 року № 762 в редакціях від 9 квітня 2020 року № 827, від 10 квітня 2020 року № 852, від 23 квітня 2020 року № 953, від 24 квітня 2020 року № 961, від 30 квітня 2020 року № 994, від 12 травня 2020 року № 1109, від 20 травня 2020 року № 1227, від 16 червня 2020 року № 1411, від 17 вересня 2020 року № 2122, від 27 жовтня 2020 року № 2438, від 9 листопада 2020 року № 2557, від 10 грудня 2020 року № 2869, від 31.12.2020 № 3094, від 7 січня 2021 року № 10). Зазначимо, що на підставі ретельно врахованого й систематизованого світового та власного досвіду авторським колективом протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», «Стандартів медичної допомоги «COVID-19» та «Посібника з профілактики та лікування COVID-19» національні рекомендації щодо боротьби із пандемією коронавірусу SARS-CoV-2 постійно оптимізуються.

Аналіз еволюції протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», починаючи від затвердженого наказом МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762 в редакціях зі змінами та доповненнями, внесеними наказами від 10 квітня 2020 року № 852, 21.07.2020 № 1653, 17.09.2020 № 2116, 11.11.2020 № 2583, 20.11.2020 № 2693 та 31.12.2020 № 3094, засвідчує таке. Початково процес лікування пацієнтів із COVID-19 визначався суто як «реалізація порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування груп пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19) при середньотяжкому, тяжкому, критичному перебігу» [9]. Рекомендації щодо лікування пацієнтів із легким перебігом були відсутніми. Зрештою і настановою ВООЗ щодо COVID-19 від 13.03.2020 [10] тоді чітко визначалось: «Пацієнти з легкою формою хвороби не потребують лікарського втручання; але для стримування передачі вірусу необхідна їх ізоляція, яка залежить від національної стратегії та ресурсів». Відтак рекомендувалось надавати їм тільки «поради щодо симптоматичного лікування, як-то антипіретики при гарячці». Але вже в редакції

протоколу, затвердженого наказом № 2116 від 17.09.2020 року, за підтвердженого в пацієнта COVID-19 легкого-помірного перебігу при лихоманці та болю рекомендується конкретніше симптоматичне лікування жарознижувальними засобами (парацетамол та ібупрофен), адекватне харчування та відповідна регідратація [11]. Також зауважимо, що, починаючи із квітневих протоколів, в «Основній частині» конкретно визначено порядок застосування в терапії COVID-19 лікарських препаратів, зазначено протипоказання до їх застосування та алгоритм моніторингу можливих ускладнень. Щодо цього особливе значення відведено медикаментозним засобам із передбачуваним можливим етіопатогенетичним спрямуванням — гідроксихлорохіну, хлорохіну, фавіпіравіру, лопінавіру/ритонавіру, тоцилізумабу та ремдисивіру. У вересневій редакції протоколу вже вперше є рекомендації щодо призначення для пацієнтів із підтвердженням COVID-19 низькомолекулярних гепаринів (цікаво, що навіть і в амбулаторних умовах при середньому ступені тяжкості). Утім, у протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 11.11.2020 № 2583 [13] та від 31.12.2020 № 3094 [14], застосовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ) рекомендовано все ж на стаціонарному етапі лікування, а в амбулаторних умовах допускається їх застосування тільки за умови попередніх показань для терапевтичної антикоагулянтної терапії чи необхідності продовжувати таку після виписки із закладу охорони здоров'я. У листопадовому та грудневому протоколах вже відсутні рекомендації щодо застосовування в лікуванні коронавірусної хвороби COVID-19 гідроксихлорохіну, але вже є рекомендації щодо використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах. В останньому грудневому протоколі є рекомендації щодо застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою SARS-CoV-2/COVID-19 пневмонією. Фармекономічні розрахунки показують, що тільки медикаментозне забезпечення лікування пацієнтів на стаціонарному етапі за середнього ступеня тяжкості складає 10-20 тисяч гривень, а тяжкого та критичного перебігу зростає до 100-150 тисяч.

Загалом у протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2020 № 3094 [14], за відсутності препарату прямої коронавірусної дії маємо чіткі рекомендації щодо ефективної патогенетичної та симптоматичної терапії (див. табл.). Але, як бачимо, належна ефективність етіотропної терапії так і залишилась невирішеною проблемою. І це

надскладна проблема. Із зрозумілих причин доказова база щодо коронавірусної SARS-CoV-2 патології взагалі відсутня, і світ тільки йде по шляху накопичення даних про неї. Тут пригадаємо, що для створення препарату прямої дії щодо РНК-вірусу збудника HCV-гепатиту потрібно було чверть століття. На жаль, за наявності можливостей, які дають рекомендації ВООЗ [10], тимчасово проводити в період пандемії випробовування лікарських засобів згідно з положеннями Monitored Emergency

Use of Unregistered Interventions Framework (MEURI) очільники МОЗ так і не змогли, незважаючи на неодноразові пропозиції медичної та наукової спільноти організувати хоча б обмежені пілотні дослідження вітчизняних препаратів із противірусною дією «Протефлазид®» [15] та «Флаовір®» [16].

Окрім образливої медійної кампанії та штрафу за недобросовісну конкуренцію Антимонопольного комітету (між іншим, 18 грудня 2020 року

Таблиця. Лікування дорослих пацієнтів

Ступінь тяжкості	Лікування
COVID-19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання)	Амбулаторне лікування: - Надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації. - Симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. Застереження: парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II-III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III-V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій.
Підтверджений COVID-19: середній ступінь тяжкості	Амбулаторне лікування: - Надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації. - Симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. Застереження: парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II-III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III-V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій. - Не використовуйте кортикостероїди для лікування COVID-19 у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки. - Протимікробні засоби протипоказані та призначаються виключно за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або при обґрунтованій підозрі на неї. - При утрудненні дихання рекомендовано перебувати в положенні лежачи на животі, оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, та підвищити рівень кисню в крові. Стационарне лікування: Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 2 частини III). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): 1) розгляньте ремдесивір для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування до важкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ризик прогресування до важкого або критичного перебігу захворювання мають пацієнти, що належать до групи ризику: вік > 65 років та наявність тяжких супутніх патологій у стадії декомпенсації — декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність. Ремдесивір найкраще призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо в будь-який термін за наявності клінічних показань. У перший день — навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня — підтримувальна доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв). Тривалість лікування — 5 днів. Застереження: Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) < 30 мл/хв/1,73 м². Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом усього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких: АЛТ більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. АБО підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки або підвищенням кон'югованого білірубину, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару.

Ступінь тяжкості	Лікування
	2) розгляньте фавіпіравір у перший день — навантажувальна доза по 1600 мг 2 рази на добу, надалі — по 600 мг 2 рази на добу. Фавіпіравір рекомендовано призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання за даними епідеміологічного спостереження. Тривалість лікування — 5-14 днів. Застереження: Фавіпіравір має тератогенну дію на плід, тому він протипоказаний при вагітності. Його не можна використовувати також при лактації та гіперчутливості до компонентів, які входять до складу цього лікарського засобу. Препарат заборонений для застосування жінкам і чоловіками без застосування засобів контрацепції. Рекомендується застосовувати надійні засоби контрацепції щонайменше 7 днів після останнього прийому препарату.
Підтверджений COVID-19: тяжкий перебіг захворювання ≥ 1 з такого: частота дихання ≥ 30/хв (дорослі); ≥ 40/хв (діти <5). Насичення киснем крові $\leq 92\%$; співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. Інфільтрати в легенях $> 50\%$ легеневого поля, частота дихання ≥ 30/хв (дорослі); ≥ 40/хв (діти <5). Насичення киснем крові $\leq 93-94\%$; співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. Інфільтрати в легенях $> 50\%$ легеневого поля	- Оптимальна підтримувальна терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії). - Киснева підтримка. - Системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування — до 7-10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше). Застереження: контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що в пацієнта цукровий діабет. - Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 2 частини III). - За умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування протимікробних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше — див. пункт 4 частини III). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): - розгляньте ремдесивір Ремдесивір найкраще призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо в будь-який термін за наявності клінічних показань. У перший день — навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня — підтримувальна доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв). Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО). За відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на штучній вентиляції легень (ШВЛ) чи екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) — курс лікування становить 10 днів. Застереження: рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) < 30 мл/хв/1,73 м². До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом усього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких: АЛТ більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. АБО підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки або підвищенням кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (MNV); - розгляньте 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19. У хворих із тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростанням явищ інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення), розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза — 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла). Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевикнення максимального добового об'єму інфузійної терапії. Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів із надлишковою масою тіла. Застереження: унаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет із наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набуту або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику. Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові в пацієнтів із ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінами, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. Для пацієнтів із ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися в належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів із ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові; - розгляньте тоцилізумаб Найбільший ефект від введення тоцилізумабу очікується у хворих до 60 років, що мають гарячку 38°C та вище, швидку тенденцію до зниження сатурації й підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів та вище. При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).

Ступінь тяжкості	Лікування
	Введення тоцилізумабу хворим більш старшої вікової групи, без суттєвого підвищення температури тіла (до 37,5°C), з абсолютним рівнем лімфоцитів $0,5 \times 10^9/\text{л}$ та нижче, на момент введення повинно здійснюватися з ретельною оцінкою користь/шкода. Показання до призначення тоцилізумабу: інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів. Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня IL-6 та поганим результатом у пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19. Якщо визначити рівні IL-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка. Протипоказання до призначення тоцилізумабу: АСТ/АЛТ більше ніж у 5 разів вище за норму; кількість нейтрофілів <500; кількість тромбоцитів $<50\ 000$; сепсис не спричинений SARS-CoV-2; підвищений рівень прокальцитоніну більше ніж у 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію. Тоцилізумаб 4-8 мг/кг (рекомендована доза 400 мг), введення дози впродовж 1 години на 100 мл 0,9% фізіологічного розчину. У разі відсутності відповіді на терапію повторна доза може бути введена через 12 год. Максимальна курсова доза — 2 введення (800 мг). Тоцилізумаб не рекомендовано вводити більше ніж 2 рази. Протипоказання відповідно до інструкції для медичного застосування тоцилізумабу.
Підтверджений COVID-19: критичний перебіг захворювання ≥ 1 з такого: гострий респіраторний дистрес-синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність.	1. Оптимальна підтримувальна терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії. 2. Механічна вентиляція легень. 3. Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 2 частини III). 4. Системні кортикостероїди внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування — до 7-10 днів. Застереження: контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що в пацієнта цукровий діабет. 5. Спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому (детальніше — див. пункт 5 частини III). 6. Запобігання подальшому фіброзу легень. 7. за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування протимікробних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше — див. пункт 4 частини III). Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): Розгляньте 10% імуноглобулін людини нормального для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19. 8. У хворих із критичним перебігом захворювання, що супроводжується наростанням явищ інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня феритину та IL-6 (якщо доступне визначення), розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсва доза — 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла). Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії. Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів із надлишковою масою тіла. Застереження: Унаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет із наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутотою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику. Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові в пацієнтів із ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінамі, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. Для пацієнтів із ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися в належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів із ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові.

скасованого рішенням Господарського суду м. Києва [17]), ці новітні вітчизняні розробки жодної «державної підтримки» так і не отримали. А можна було провести хоча б за кошти накладеного штрафу принаймні пілотні клінічні дослідження! Адже в основі «Протефлазиду®» та «Флавовіру» унікальні флавоноїди у вигляді комплексів трицину, апігеніну та лютеоліну, які мають виражену противірусну дію [18-20]. Згідно з літературними даними відомо, що флаваноліди трицину є ефективним середником проти вірусу грипу, цитомегаловірусу і вірусу простого герпесу (Пат. Японії Р 2010-254649 А, Публ. 11.11.2010 р.; Пат. Японії

Р 2006-265248 А, Публ. 05.10.2006 р.). Хімічно чисті аглікони трицину та його сполук в поєднанні зі сполуками апігеніну і/або лютеоліну можна отримати з рослинної сировини, і їх противірусна дія є загально порівнюваною із синтезованими аналогами. Зокрема, встановлено, що концентрація трицину, яка пригнічує на 50% розвиток цитомегаловірусної інфекції на клітинному рівні, становить понад 0,42 мкМ (або 0,139 мкг/мл) [19], а антивірусна дія синтетичного трицину щодо вірусу грипу А (H1N1) настає за концентрацій, рівних та більших 3,3 мкМ (або 1,09 мкг/мл) [20]. Основою для протоколу пілотних досліджень міг стати «Локальний протокол

надання медичної допомоги хворим на COVID-19» ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» [21]. У ньому рекомендується застосовувати вітчизняний протівірусний препарат «Протефлазид®», вже починаючи із субклінічної та легкої форми, перорально по 20 крапель 3 рази на день до 28 діб. У міру наростання важкості COVID-19 дозування «Протефлазиду®» у його комплексній терапії може суттєво збільшуватися і застосовуватись як перорально, так і в небулайзерних інгаляціях та мікроклізмах. Ці рекомендації ґрунтуються на багаторічному клінічному досвіді успішного застосування (із 2001 року) вітчизняного лікарського препарату «Протефлазид®» та результатах, здійснених у ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (ДУ ІЕІХ НАМНУ), експериментальних досліджень. У Лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій цього наукового закладу під керівництвом професора С.Л. Рибалко виявлено виражену здатність біологічно активних субстанцій препарату «Протефлазид®» інгібувати головну протеазу коронавірусу 2019-nCoV [22]. Проведені останнім часом вже і за кордоном (у Німеччині, Іспанії та США) дослідження переконливо засвідчили потенційно високу специфічну протівірусну активність діючої речовини препарату «Протефлазид®» на коронавіруси людей (сезонний HCoV 229E та пандемічний SARS-CoV-2) і тварин (TGS — трансмісивний гастроентерит свиней) [23-25]. За цього зазначимо, що за середнього ступіня тяжкості та тяжкого перебігу COVID-19 захворювання на стаціонарному етапі лікування все ж рекомендується застосовувати препарати ремдесивір та фавіпіравір із певною етіотропною дією. Їх застосування на амбулаторному етапі є не можливим із-за низки протипоказань та можливих серйозних ускладнень. Окрім того, фармакономічні розрахунки показують, що їх застосування є дороговартісним і складає від 5 до 22 тисяч гривень на курс лікування.

В останній редакції протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2020 № 3094, вже гармонійно враховано можливості комплексного симптоматичного та патогенетичного впливів, алгоритм ранньої підтримувальної терапії за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції, протимікробної терапії бактеріальної коінфекції, гострого респіраторного дистрес-синдрому і гіпоксемічної дихальної недостатності, сепсису та септичного шоку, мультисистемного запального синдрому при COVID-19. У пункті 2 «Основної частини» цього протоколу визначено надважливе значення здійснення антикоагулянтної терапії. Він так і називається «Антикоагулянтна терапія в пацієнтів з COVID-19» і займає 10 сторінок

протоколу (що становить його 5 частину). Говорячи в цьому розділі про доцільність антикоагулянтної терапії в пацієнтів із COVID-19, зазначається: «Це призначення є корисним для більшості пацієнтів, проте в пацієнтів із високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризики та переваги тромбопрофілактики слід зважувати в індивідуальному порядку». Основою для цього стали результати ретельного вивчення патогенезу та клінічного перебігу захворювання COVID-19. Кількість оприлюднених наукових праць, здійснених за період пандемії результатів досліджень, вражає, і, скажімо, станом на листопад 2020 року у світі проводилось понад 2400 тільки клінічних випробувань [14, 26].

Серед досягнутого в розумінні патогенезу коронавірусної хвороби COVID-19 для практичного лікаря особливо важливими є розуміння механізму первинного ураження клітин [27, 28]. З'ясовано, що «клітинами-мішенями» для вірусу SARS-CoV-2 є ті, на поверхні яких наявна критична кількість рецепторів до вазоконстриктора ангіотензину II [29-32]. Як відомо, останній є безпосереднім ефекторним чинником ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Оскільки ці рецептори є специфічними для вазоактивного пептиду ангіотензину II, то в літературі вони й отримали назву рецептори ангіотензинперетворювального фактора 2 (АПФ2, англ. — ACE2). Досліджено, що SARS-CoV-2 за рахунок поляризованих взаємодій приєднується своїм S «білком-шипом» до АПФ2 (рис. 1) саме в районі його ділянки з протеазною активністю (протеазним доменом), яка безпосередньо здійснює трансформацію ангіотензину II шляхом від'єднання однієї з його амінокислот. А оскільки фізіологічною функцією рецептора АПФ2 є не тільки трансформація ангіотензину II, але й участь у перенесенні амінокислот через мембрану клітини [33], то, власне,

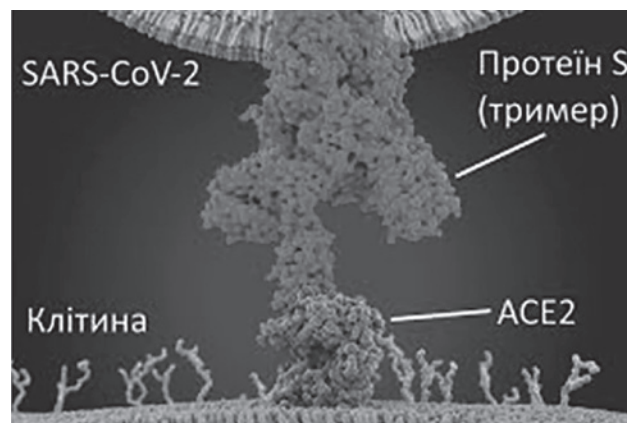


Рис. 1. Схема взаємодії шипуватого протеїну S вірусу з ACE2-рецептором клітини хазяїна [26] [<https://files.nas.gov.ua/PublicMessages/Documents/0/2020/09/200924152350305-1709.pdf>]



Д-р Девід Тіррелл проводить дослідницькі випробування із виділенням коронавірусом звичайної застуди [<https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#589238f971d6>]



Six Newly Discovered Viruses May Explain Cold

By HAROLD H. SCHWARTZ. Dr. Strains Are Similar to Coronavirus. The article discusses the discovery of six new viruses that may explain the common cold. It mentions that these viruses are similar to the coronavirus that causes COVID-19. The article also discusses the role of the immune system in fighting off these viruses and the potential for a vaccine.

Доктор К. McIntosh із Гарвардської медичної школи був частиною команди, яка виявила коронавірус OC43 [<https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#589238f971d6>]

така локація прикріплення і стала доленосною для появи новітніх коронавірусних захворювань SARS-CoV та SARS-CoV-2. Очевидно, тут важливу роль відіграла й експресія рецепторів АПФ2 в людській популяції, викликана широким застосуванням їх блокаторів — сартанів. Щоправда, Рада з гіпертензії Європейського товариства кардіологів підкреслює відсутність на сьогодні будь-яких доказів, які б підтверджували шкідливий вплив як інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, так і блокаторів рецепторів до ангіотензину II в контексті спалаху пандемії COVID-19 [34]. Але за цього все ж не можна виключити, що зумовлена широким застосуванням в останні десятиріччя сартанів [35] експресія рецепторів АПФ2 в людській популяції й відкрила для вперше виділеного від хворого на гострий риніт D. Tyrrell та M. Vunoe іще в 1965 році [36] та в культурі тканин трахеї K. McIntosh [37] патогенної різновидності коронавірусів нові можливості у внутрішньовидовій конкуренції [28]. Це і все, що можна сьогодні сказати із впевненістю, а все решта потребує ретельного дослідження. Також потрібно мати на увазі, що є багато різновидів рецептора АПФ2, фізіологічна роль яких

ще до кінця не з'ясована, і вони можуть бути як безпосередньо фіксованими на поверхні клітин, так і циркулюючими. Зрештою на сьогодні за допомогою створених високоселективних лігандів встановлено існування вже не менше семи підтипів рецепторів до вазоактивного пептиду ангіотензину II. І зрозуміло, що вони відіграють надважливу роль у паренхіматозно-стромальних та капілярно-трофічних взаєминах [31, 33, 38]. Зазначимо, що «ворота» проникнення коронавірусу в організм є доленосними ще й із тієї причини, що викликана прикріпленням SARS-CoV-2 трансформація АПФ2 здатна призводити до надмірного накопичення ангіотензину II і брадикініну та ініціювати розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому, набряк легень, міокардит тощо. Отже, давайте коротко зупинимось на загальних даних щодо АПФ2.

АПФ2 — це мембранний білок, екзопептидаза, що каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин 1-9 [39] та ангіотензину II в ангіотензин 1-7 [40, 41] (рис. 2). Найбільше АПФ2 знаходиться на мембранах пневмоцитів II типу, ентероцитів тонкого кишечника, ендотеліальних клітин артерій і вен, гладких клітин більшості органів та експресується в більшості тканин. Матрична РНК АПФ2 виявлена навіть у клітинах кори головного мозку, смугастого тіла, гіпоталамуса і стовбур головного мозку [42]. Рецептор до вазоактивного пептиду ангіотензину II за своєю структурою є цинковмісним металоферментом і кодується розташованим на 22-й хромосомі геном ACE2 [43]. АПФ2 має молекулярну масу 92,5 кДа і складається з 805 амінокислот. Він містить 7 ділянок N-глікозилювання. N-кінцева ділянка одного із них, власне, і є N-кінцевим пептидазним доменом, що є локусом для зв'язку АПФ2 з CoV-2. Циркулююча форма утворюється за рахунок протеолітичного відщеплення від клітинного АПФ2 невеликого C-кінцевого фрагмента

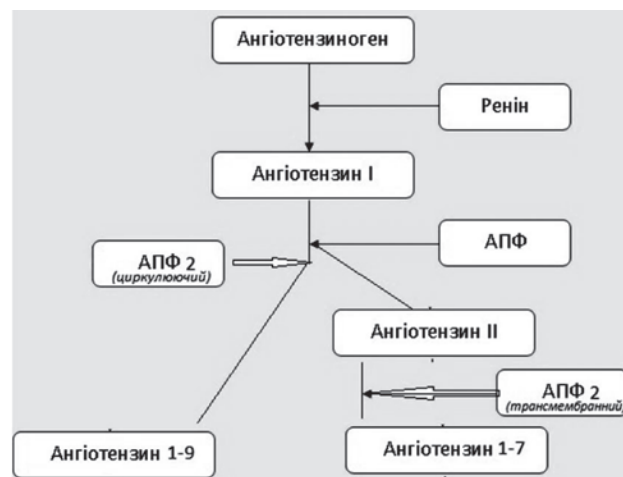


Рис. 2. Принциповий алгоритм функціонування ренін-ангіотензивної системи

протеазою ADAM17 чи сериновими протеазами TMPRSS2, TMPRSS11D і HPN/TMPRSS1 [44]. Як відкріплена, так і фіксована на клітині АПФ2 містять принциповий для його взаємодії із SARS-CoV-2 N-кінцевий пептидазний домен [45]. Також потрібно зазначити, що на сьогодні вся РААС розглядається як двокомпонентна система: циркулююча та тканинна. Циркулююча РААС регулює швидкі та короточасні ефекти серцево-судинного гомеостазу: вазоконстрикцію, підвищення артеріального тиску, вивільнення альдостерону. Тканинна ж впливає на судинний тонус іще й через механізми тривалої дії, зокрема ріст клітин, гіпертрофію міокарда. Відтак вважається, що локальна РААС відіграє виключно важливу роль у розвитку таких патологічних процесів, як атеросклероз, гіпертрофія та фіброз.

Тож на першому етапі вірус SARS-CoV-2, контактуючи із назофарингіальною мукозою, пошкоджує її нейроепітеліальні клітини (рис. 3) — рецептори органів нюху та смаку (I, V, VII, IX, X та XII пар черепно-мозкових нервів). У цей період єдиними клінічними проявами ураження може бути втрата нюху та смаку. Якщо вірус долає мукоцільярний кліренс, настає другий етап SARS-CoV-2 агресії. Наступними клітинами-«мішенями»

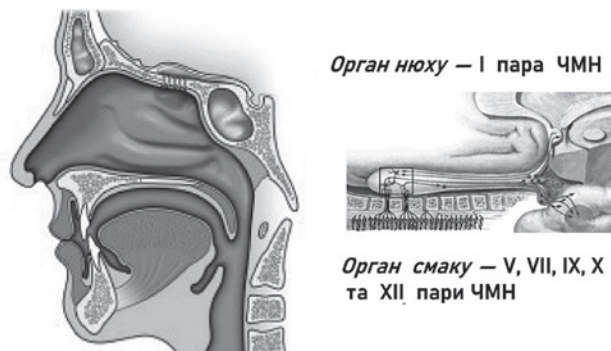


Рис. 3. Перший етап SARS-CoV-2 агресії

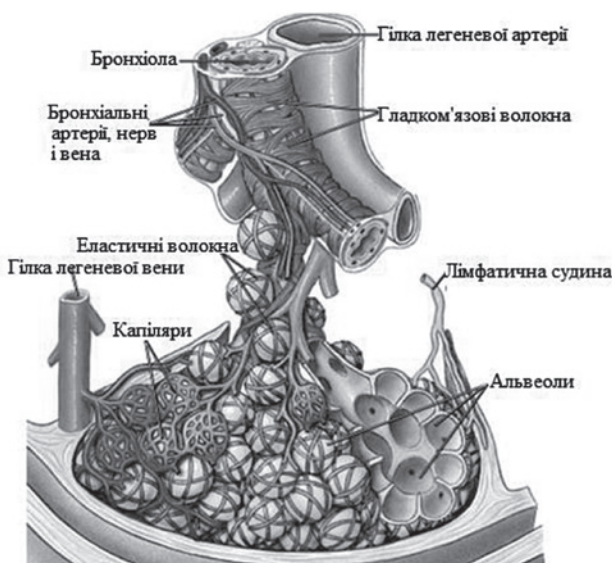


Рис. 4. Легеневий ацинус

ураження є пневмоцити (альвеолоцити) першого та другого типу. Останні безпосередньо синтезують і виділяють сурфактант. Пневмоцити першого типу безпосередньо покривають 97% поверхні альвеол та, відповідно, формують аеро-гематичний бар'єр. Ураження пневмоцитів клінічно

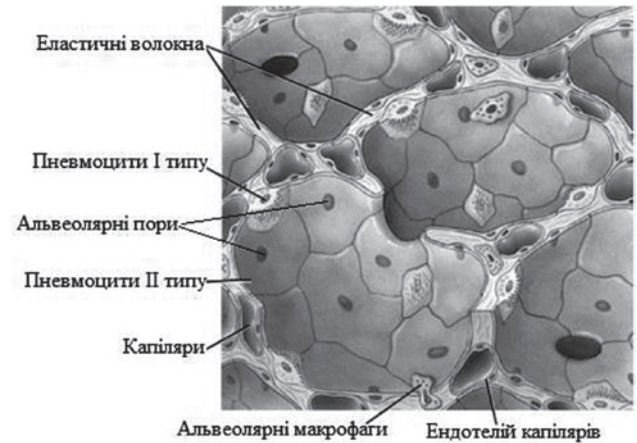


Рис. 5. Стінки сусідніх альвеол легеневого ацинуса

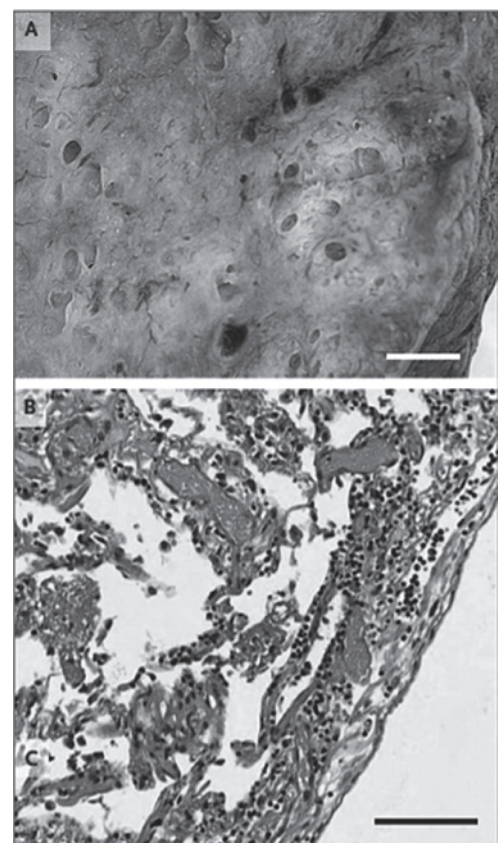


Рис. 6. Лімфоцитарне запалення в легені пацієнта, який помер від Covid-19. А. Макрофотографія зовнішнього вигляду легені (шкала відповідає 1 см). В. Гістопатологічне дослідження: мультифокальний ендотеліт, інтерстиціальні та периваскулярні зміни (фарбування гематоксилін-еозином; шкала відповідає 200 мкм) [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>]

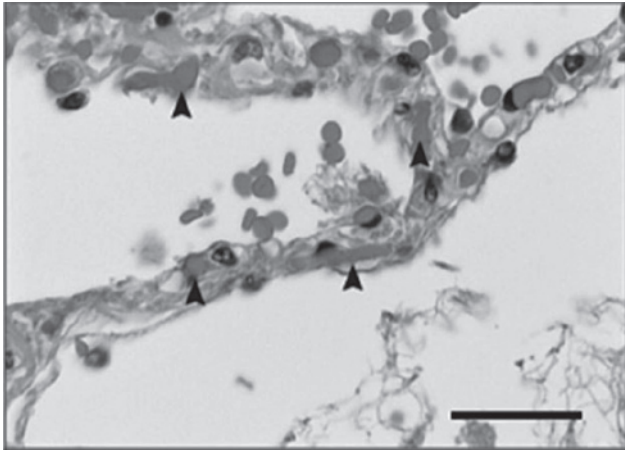


Рис. 7. Мікротромби в міжальвеолярних перегородках легені пацієнта, що помер від COVID-19. Еритроцити та ніжна мережа фібрину у внутрішньоальвеолярному просторі (фарбування гематоксилін-еозином; шкала відповідає 50 мкм) [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432]

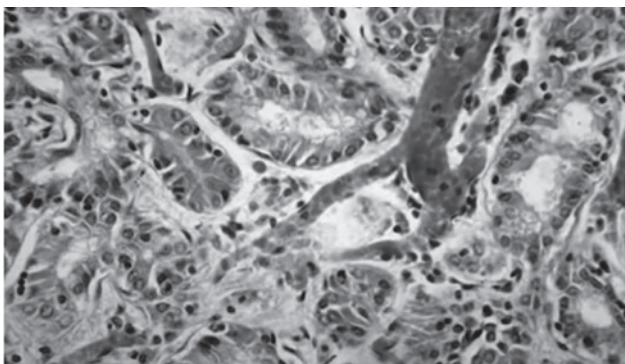


Рис. 8. Легенева тканина людини з легеневою емболією під мікроскопом [https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/90438]

проявляється лихоманкою, сухим кашлем (часто болісним із мізерною кількістю харкотиння), підвищенням температури до 38-39°C, пітливістю, утрудненням дихання. На рис. 4 та 5 проілюстровано безпосередній контакт пневмоцитів з альвеолярними капілярами, що рясно вислані ендотелієм. Тож на третьому етапі вірус SARS-CoV-2 масивно пошкоджує ендотелій легневих капілярів (рис. 6-9). І в літературі щодо ураження при COVID-19 ендотелію капілярів все частіше застосовують визначення «ендотеліїт» [46, 47]. На цьому етапі, невпинно реплікуючи в судинному ендотелії, вірус SARS-CoV-2 безпосередньо масивно виділяється прямо в кров. При значному ураженні судинного ложа малого кола кровообігу рівень насичення киснем артеріальної крові знижується. А коли пульсоксиметрія починає реєструвати в спокої показники нижче 95%, надрядважливо стає киснева підтримка пацієнта.

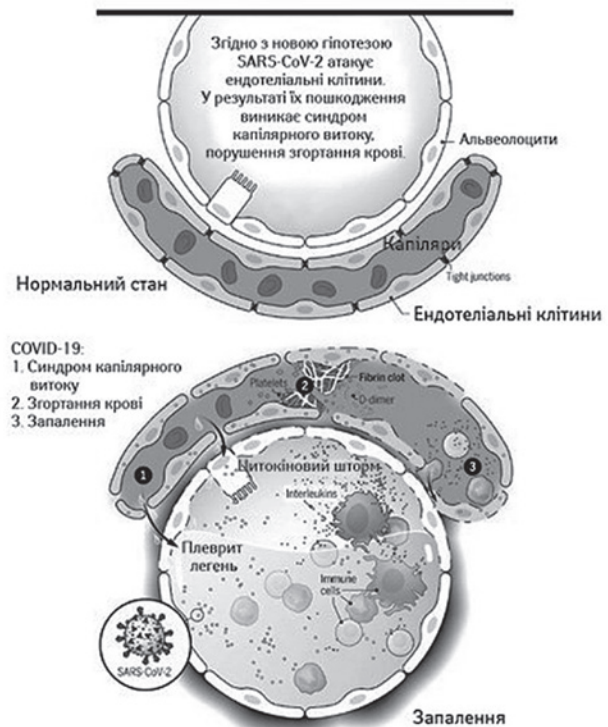


Рис. 9. Процес утворення тромбів при зараженні COVID-19 [47] [https://www.umj.com.ua/article/183365/covid-19-rezultati-autopsiyi]

На четвертому етапі за наростаючої дихальної недостатності та прогресуючого ураження ендотелію судин вже і великого кола кровообігу розвиваються важкі поліорганні ураження. Ось, виходячи із вищевикладеного, ефективній антикоагулянтній терапії і надається особливо важливого значення в комплексному лікуванні коронавірусної інфекції COVID-19.

Згідно з останньою редакцією протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 31.12.2020 № 3094, антикоагулянтна терапія НМГ беззастережно рекомендується до застосування тільки за стаціонарних умов лікування пацієнтів [14]. І застереження щодо амбулаторного етапу є зрозумілим. Щоправда, все ж допускається їх застосування і в амбулаторних умовах за умови попередніх показань для терапевтичної антикоагулянтної терапії чи необхідності продовжувати таку після виписки із закладу охорони здоров'я. Водночас у протоколі також чітко зазначено, що антикоагулянтна терапія «є корисною для більшості пацієнтів». Також відомо, що загалом госпіталізації потребують здебільшого тільки 15-20% пацієнтів, що захворіли на COVID-19. Відповідно постає питання щодо оптимізації комплексного лікування COVID-19 шляхом включення до неї ще на амбулаторному лікуванні (на першому-другому етапі SARS-CoV-2 агресії) засобів, що запобігають ураженню ендотелію судин та утворенню тромбів.

Та й щодо цього клінічна практика засвідчує, що в пацієнтів, які тривалий час до і під час самого захворювання на COVID-19 здійснювали первинну профілактику серцево-судинних нездужань, приймаючи ацетилсаліцилову кислоту (100 мг на добу або 300 мг на добу через день), спостерігається сприятливіший перебіг коронавірусної хвороби.

Тут потрібно мати на увазі те, що аспірин як нестероїдний протизапальний препарат має виражену анальгезуючу (знеболювальну), жарознижувальну та протизапальну дію. Також ацетилсаліцилова кислота пригнічує агрегацію тромбоцитів шляхом блокування синтезу тромбосану A_2 (не плутати з антикоагулянтами [48]). Механізм її дії полягає в пригніченні синтезу простагландинів різних класів та незворотній інактивації ферменту циклооксигенази. Зазначений інгібуючий ефект особливо виражений для тромбоцитів, оскільки вони не здатні до ресинтезу вказаного ферменту. Визнають також, що ацетилсаліцилова кислота виявляє й інші інгібуючі ефекти на тромбоцити. І завдяки зазначеним ефектам її застосовують при багатьох васкулярних захворюваннях. Зичайно, що прийом ацетилсаліцилової кислоти є неприпустимим для дітей у віці від 3 до 15 років (через загрозу можливості розвитку в них синдрому Рея — гострої печінкової енцефалопатії внаслідок генералізованого ушкодження мітохондрій за інгібування окисного фосфорилування і порушення β -окислення жирних кислот) та наявності в пацієнта в анамнезі «аспіринової астми» (тріади Фернана — Відала — поліпозної риносинусопатії, нападів задухи і непереносимості нестероїдних протизапальних препаратів). Зважаючи на вищевикладене, аналіз теоретичних засад можливості/доцільності

застосування в комплексній терапії COVID-19 ацетилсаліцилової кислоти є актуальним і становить особливий практичний інтерес. Відтак нами в одній із публікацій детально викладено теоретичне обґрунтування можливостей та доцільності застосування ацетилсаліцилової кислоти в комплексному лікуванні COVID-19 захворювання та належні її дозування³. А тут тільки зазначимо, симптоматичне лікування жарознижувальними, знеболювальними та протизапальними засобами (парацетамол, ібупрофен) є у всіх рекомендаціях комплексного лікування COVID-19. Жарознижувальна та знеболювальна доза ацетилсаліцилової кислоти є належними, і це дає можливість використовувати її протизапальний та інгібуючий агрегацію тромбоцитів ефект за потреби застосовуючи можливість різних режимів її дозування — від 80-100 мг до 1-1,5 грама на добу. А поєднане застосування з аскорбіновою кислотою (окремо чи поєднано в одній таблетці Аспірин УПСА з вітаміном С чи АСПІРИН® С) нівелює її можливий несприятливий вплив на продукцію ендogenous інтерферону та слизову верхніх відділів травного тракту. Щодо НПЗП-гастропатій, то класичними роботами в академічній терапевтичній клініці імені В.М. Іванова, які здійснені під керівництвом професора А.П. Пелешука і продовжені його знайомим учнем професором А.С. Свінцицьким [50, 51], розроблені ефективні медичні технології їх профілактики. Особливий інтерес до застосування ацетилсаліцилової кислоти в комплексному лікуванні COVID-19 захворювання останнім часом спостерігається і в іноземних авторів [52].

³ Див. статтю: Родіонова І.О., Дзєман М.І. Антитромботична терапія на перших етапах SARS-CoV-2 агресії — важливий чинник підвищення ефективності лікування COVID-19

Список використаної літератури

1. Geraghty Jim. The Comprehensive Timeline of China's COVID-19 Lies [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.nationalreview.com/the-morning-jolt/chinas-devastating-lies/>
2. Макарова Т.Е. Коронавирусная инфекция [Електронний ресурс] / Т.Е. Макарова // Режим доступу: <https://www.ipksh.ru/info/zoj/koronavirus.php>
3. Китай офіційно підтвердив смерть лікаря, який попереджав про спалах коронавірусу [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://dt.ua/WORLD/kitay-ofitsiyno-pidtvverdiv-smert-likarya-yakiy-poperedzhav-pro-spalah-koronavirusu-337874_.html
4. ВООЗ офіційно оголосила пандемію коронавірусу [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://zaxid.net/pandemiya_koronavirusa_ofitsiyana_zayava_vooz_shho_take_pandemiya_n1499073
5. Постанова Кабінету Міністрів України «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» № 211 від 11 березня 2020 року [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.kmu.gov.ua/npras/pro-zapobigannya-poshim110320rennyu-na-teritoriyi-ukrayini-koronavirusu-covid-19>
6. Дзєман М.І. Пандемія COVID-19: український контекст проблеми з точки зору пересічного лікаря загальної практики [Текст] / М.І. Дзєман // Практикуючий лікар. — 2020. — № 2. — С. 25-43.
7. COG-UK report on SARS-CoV-2 Spike mutations of interest in the UK 15th January 2021 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2021/01/Report-2_COG-UK_SARS-CoV-2-Mutations.pdf

8. Zhukova Anna, Blassel Luc, Lemoine Frédéric, Morel Marie, Voznica Jakub, Gascuel Olivier. Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2 // *Comptes Rendus. Biologies*. — 19 p. https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/item/CRBIOL_0_0_0_A1_0/
9. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 10 квітня 2020 року № 852) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/4/20030-dn_10042020_852_protokol.pdf
10. ВООЗ. Клінічне ведення тяжкої гострої респіраторної інфекції (SARI) при підозрі на COVID-19: Тимчасове керівництво 13 березня 2020 вер. 1.2 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://healthcenter.od.ua/wp-content/uploads/2020/03/vooz_-klinichne-vedennya-tyazhkoyi-gostroyi-respiratornoyi-infektsiyi-pri-pidozri-na-zahvoryuvannya-covid-19.pdf
11. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17 вересня 2020 року № 2116) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/26129-dn_2106_17_09_2020_dod_1.pdf
12. Наказ МОЗ України від 2.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020-762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19?preview=1>
13. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від «11» листопада 2020 року № 2583) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/27190-dn_2583_11_11_2020_dod.pdf
14. ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)» ЗАТВЕРДЖЕНО Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від «31» грудня 2020 року № 3094) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/28069-dn_3094_31_12_2020_dod.pdf
15. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://medpravda.ua/ua/preparat/proteflazid>
16. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛАВОВІР® [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://flavovir.com.ua/instruktsiya/>
17. Антимонополна вірусологія: чому АМКУ програв суд з виробником Протефлазиду [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://informator.press/antymopolna-virusologiya-chomu-amku-prohrav-sud-z-vyrobnikom-proteflazidu/>
18. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавируса с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные [Текст] / О.Н. Дерябин [и др.] // Украинский медицинский журнал. — 2020. — Т. 1, № 3. — С. 59-63 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/178833/prirodnye-polifenoly-kak-ingibitory-vzaimodejstviya-koronavirusov-s-kletkami-obzor-literatury-i-eksperimentalnye-dannye>
19. Akuzawa K., Yamada R., Li Z. et al. Inhibitory effects of tricin derivative from *Sasa albo-marginata* on replication of human cytomegalovirus // *Antiviral Research*. — 2011. — P. 296-303.
20. Противовирусная химия и химиотерапия. — 2011. — № 22. — С. 1-11.
21. ДУ ІЕІХ НАМНУ. Локальний протокол надання медичної допомоги хворим на COVID-19. Затверджено 31.03.2020 р. на засіданні Вченої Ради Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, протокол № 3. — 6 с.
22. Изучение антивирусной активности препарата протефлазид, его активных структур на модели коронавируса трансмиссивного гастроэнтерита [Текст]: звіт про НДР (закл.) 19.03. 2020 / Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України, керівн. С.Л. Рибалко; викон.: Д.Б. Старосила [та ін.]. — К. 2020. — 42 с. — Інв. № І-01 від 18.01.2020 р.
23. Luzhetskyy A. Report on the activity of Proteflazidum against human coronavirus CoV229E. — Helmholtz Centre for Infection Research. University of Saarland, Germany. — Saarbrücken, 2020. — P. 2.
24. Karamuska T. Interim report «Evaluation of the antiviral activity of a test item against SARS-CoV-2 in vitro in Vero E6 cells» IRTA-CreSA Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. Spain. — 2020. — P. 8.
25. Kent Chien-Te Tseng, Drelich Aleksandra K. — Report «The efficacy assessment of new compound against SARS-CoV-2 infection in in vitro models» (PROJECT #74908). — Galveston National Laboratory, Galveston, USA. — 2021. — P. 1-4.
26. Комісаренко, Сергій. Світова коронавірусна криза [Текст] / Сергій Комісаренко. — К.: ЛАТ&К, 2020. — 120 с.
27. Комісаренко, С.В. Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії [Текст] / С.В. Комісаренко // Вісник Національної Академії наук України. — 2020. — № 8. — С. 29-71.
28. Ширококов В.П. Коронавірус та інші емерджентні інфекції [Текст] / В.П. Ширококов // Український медичний часопис. — 2020. — № 2 (1) (136). — III/IV [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/175048/koronavirus-ta-inshie-emerdzhenntni-infektsiyi>
29. COVID-19: від епідеміології до лікування // *European Heart Journal*. — 2020. — Vol. 41 (22). — С. 2092-2112. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://health-ua.com/article/61326-COVID19-vid-epidemiolog-dolkuvannya>
30. Yan T., Xiao R., Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? // *FASEB J.* — 2020. — Vol. 34 (5). — P. 6017-26. DOI: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://doi.org/10.1096/fj.202000782>
31. Шатунова П.О. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 [Текст] / П.О. Шатунова, А.С. Быков, О.А. Свистич, В.В. Зверев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2020. — № 4. — С. 339-345.
32. Копча В.С. Патогенетична терапія коронавірусної пневмонії при COVID-19 [Текст] / В.С. Копча, А.М. Бондаренко, І.В. Сай // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2020. — № 6 (127). — С. 5-13.
33. Hamming I., Cooper M.E., Haagmans B.L., Hooper N.M., Korstanje R., Osterhaus A.D., et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease // *J. Pathol.* — 2007. — Vol. 212 (1). — P. 1-11. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/http://doi.org/10.1002/path.2162>
34. Заява позиції Ради ESC з питань гіпертонії щодо інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину від 13 березня 2020 р. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
35. Іванов В.П. Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці / В.П. Іванов // Укр. мед. часопис. — 2013. — № 1 (93). — С. 97-101.
36. Дзюблик І.В. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання [Текст] / І.В. Дзюблик, О.В. Кукало // Український пульмонологічний журнал. — 2015. — № 4. — С. 53-59. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/15/pdf15-4/53.pdf>
37. Knapp Alex. Secret history of first coronaviruses. *Forbes Staff* [Електронний ресурс] / Alex Knapp // Режим доступу: <https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#2e84d33471d6>
38. Вукілова О.К., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Шестакова М.В. Роль ренин-ангіотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2020. — № 23 (3). — С. 242-249. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/10.14341/DM12501>

39. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 // *Circ Res journal*. — 2000. — Vol. 87, no. 5. — P. E1-9.
40. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7) // *Cardiovascular Research journal*. — 2007. — Vol. 73, no. 3. — P. 463-469.
41. Wang W., McKinnin S. M., Farhan M., Paul M., McDonald T., McLean B., Llorens-Cortes C., Hazra S., Murray A.G., Vederas J.C., Oudit G.Y. Angiotensin Converting Enzyme 2 Metabolizes and Partially Inactivates Pyrapelin-13 and Apelin-17: Physiological Effects in the Cardiovascular System // *Hypertension: journal*. — 2016. — Vol. 68. — P. 365-377.
42. Kabbani, Nadine; Olds, James L. Does COVID-19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk // *Molecular Pharmacology journal*. — 2020. — Vol. 97, no. 5. — P. 351-353.
43. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., Karran E., Christie G., Turner A.J. A human homolog of angiotensin converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275 (43). — P. 33238-43. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/http://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>
44. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J., Thornhill P., Parkin E.T., Smith A.I. et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) // *J. Biol. Chem. journal*. — 2005. — Vol. 280, no. 34. — P. 30113-30119.
45. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J., Thornhill P., Parkin E.T., Smith A.I., et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280 (34). — P. 30113-9. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/http://doi.org/10.1074/jbc.M505111200>
46. Ackermann Maximilian, Verleden Stijn E., Kuehnel Mark, Haverich Axel, Welte Tobias, Laenger Florian, Vanstapel Arno, Werlein Christopher, Stark Helge, Tzankov Alexandar, Li William W., Li Vincent W., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* — 2020. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://defeatcovid.ru/for-doctors/endoteliit-tromboz-i-angiogenez-sosudov-legkikh-pri-covid-19>
47. Приходько-Дибська К. COVID-19: результати аутопсії [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/183365/covid-19-rezultati-autopsiyi>
48. Абросимов, В.Н. Антитромбоцитарные препараты // В кн. Ишемическая болезнь сердца: учебное пособие / В.Н. Абросимов, Л.А. Жукова, С.И. Плотов [и др.]. — 2-е изд., доп. и перераб. — Рязань: ФГОУ ВО «РязГМУ Минздрава России», 2015. — С. 120. — 209 с.
49. Пелешук, А.П. Гастроентерологія: Навч. посібник [Текст] / А.П. Пелешук, В.Г. Передерій, А.С. Свінцицький. — К.: Здоров'я, 1995. — 304 с.
50. Свінцицький А.С. НПЗП-гастропатії: сучасний стан проблеми // *Кримський терапевтичний журнал*. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 280-286. Available at: <http://crimjtj.ru/Journal.files/15-2010-2-v.2/280.pdf>
51. Chow, Jonathan H. et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 // *Anesthesia & Analgesia*. — 2020, October 21. — Volume Publish Ahead of Print — Issue doi: 10.1213/ANE.0000000000005292. [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/9000/Aspirin_Use_is_Associated_with_Decreased.95423.aspx

Надійшла до редакції 09.03.2021 р.

«MEDICAL ASSISTANCE FOR THE CORONAVIRUS DISEASE TREATMENT» PROTOCOLS IN CONDITIONS OF THE PANDEMIC FIRST YEAR: GENERAL PRACTITIONER AND HEMATOLOGIST POINT OF VIEW

M.I. Dzeman, I.O. Rodionova

Abstract

The article presents a general practitioner and hematologist point of view on the evolution of changes in Ukrainian protocols «Medical assistance for the coronavirus disease treatment» and the possibility of their improvement.

Keywords: COVID19 pandemic, Ukrainian protocols «Medical assistance for the coronavirus disease treatment», anticoagulant therapy, complex of flavonoids tricin, apigenin and luteolin, acetylsalicylic acid.