

ПАНДЕМІЯ COVID-19: ВІД ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ВІРУСНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ДО КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

М.І. Дзєман

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

Резюме. У статті викладено актуальні аспекти пандемії COVID-19 в дискурсі надання пацієнтам медичної допомоги на етапі ГРВЗ та лікування коронавірусної хвороби.

Ключові слова: пандемія COVID-9, ГРВЗ, коронавірусна хвороба, препарати прямої противірусної дії.

Пророчі застереження першого президента Національної академії наук України (Української академії наук) Володимира Івановича Вернадського про серйозні загрози зміни людиною біосфери [1-7] на початку XXI сторіччя набули щодо вірусу SARS-CoV-2 реального виміру пандемії. Незалежно від того, чи поява нового патогена SARS-CoV-2 має генезу «мутантного лабораторного виду», чи пов'язана із шаленим техногенним забрудненням зовнішнього середовища та



Володимир Іванович Вернадський

© М.І. Дзєман

ігноруванням, спрямованих на стримування глобальної потепління засад Паризької кліматичної угоди [8], його тлом є безкомпромісне творення людиною ноосфери (нового життєвого простору¹). Академік В.І. Вернадський пророчо стверджував, що інтелектом людина змінює довкілля і майбутнє цього світу багато в чому залежить від продуктів її інтелектуальної діяльності [6-9]. І сьогодні бачимо, як під впливом негативних чинників науково-технічного прогресу необхідний для еволюційного процесу постійний відрив між умовами зовнішнього середовища і можливостями адаптації людського організму [10] набуває загрозливого нівелювання. Шалено швидкі зміни умов нашої життєдіяльності призводять до істотного зниження можливостей індивідуума в закріпленні ймовірних корисних адаптивних змін. Відтак зміни навколишнього середовища мають суттєвий вплив і на конкретику взаємодії макроорганізму з інфекційним чинником. І викликані новими бета-коронавірусними патогенами епідемії — SARS-CoV у 2002-2003 роках, MERS-CoV у 2015-му та у 2020-2021 роках пандемія SARS-CoV-2 (2019-nCoV) — переконливо засвідчують загрозливий характер неконтрольованої трансформації біосфери в ноосферу (біотехносферу) [11-14].

З позиції еволюційно-екологічного аналізу домінування вірусної інфекції серед захворювань людини є цілком закономірним. На сьогодні гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ) є найбільш поширеними інфекційними захворюваннями, що уражають усі вікові групи

¹ Відповідно до оригінальної теорії В.І. Вернадського, ноосфера є третьою в послідовності таких основних фаз розвитку Землі після утворення геосфери (неживої природи) та біосфери (живої природи).

населення. І ось в останні два десятиріччя відомі з 1960-х років бета-коронавірусні збудники ГРВЗ [15, 16] не тільки почали неочікувано домінувати серед більш ніж 200 можливих патогенів, що здатні викликати такі респіраторні ураження, але й стали етіологічними чинниками нових нозологічних патологій із високою летальністю:

а) **тяжкого гострого респіраторного синдрому** (ТГРС — англ. severe acute respiratory syndrome, SARS — «атипової пневмонії, що призводить до пурпурової смерті» див. рис. 1) [17-19];

б) **близькосхідного респіраторного синдрому** (БРС — англ. Middle East respiratory syndrome, MERS див. рис. 2) [20-22];

в) **коронавірусної хвороби COVID-19** (див. рис. 3) [23-26].

Отже, не зробивши належних та дієвих висновків з епідемічних спалахів SARS-інфекції у двох попередніх десятиріччях XXI сторіччя, людство на межі третього постало перед непростим, але цілком прогнозованим викликом загрозованої пандемії коронавірусної інфекції, що стала важкою медико-соціальною проблемою із великими економічними затратами. Для клінічних ознак COVID-19 [25, 26], окрім типових для гострих респіраторних вірусних захворювань, респіраторного синдрому та загальноінтоксикаційних проявів на початку недуги, прогностично визначальним у подальшому є специфічне ураження ендотелію капілярів, яке й отримало дефініцію «ендотеліїт». Останній є важливою патоморфологічною ознакою коронавірусної хвороби COVID-19, а його вираженість і визначає прогноз.

Таким чином, до 2000 року коронавірусна інфекція мала легкий перебіг, тож мало привертала увагу дослідників. Викликані новими бета-коронавірусними патогенами епідемії — SARS-CoV у 2002-2003 роках, MERS-CoV у 2015-му та у 2020-му пандемія SARS-CoV-2 (2019-nCoV) — однозначно засвідчили небезпеку загрозованої трансформації цієї групи патогенів. Для ретельного з'ясування всіх чинників, що призвели до набуття небезпечної патогенності новими різновидами SARS-інфекції, активно проводяться науково-дослідні роботи [27, 28]. Тільки клінічним дослідженням медичних технологій лікування коронавірусної хвороби COVID-19 у світі на 2021 рік загалом присвячено близько 3000 клінічних випробувань. Серед досягнутого на сьогодні, у розумінні патогенезу коронавірусної хвороби COVID-19, важливим є встановлення механізму первинного ураження клітин [29, 30]. Останнє однозначно засвідчило важливу роль у цьому процесі експресії рецепторів АПФ2 у людській популяції. Цілком імовірно, що вона зумовлена широким застосуванням в останні десятиріччя в широкій клінічній практиці сартанів [30]. Також є очевидним і те, що щорічна вакцинація проти

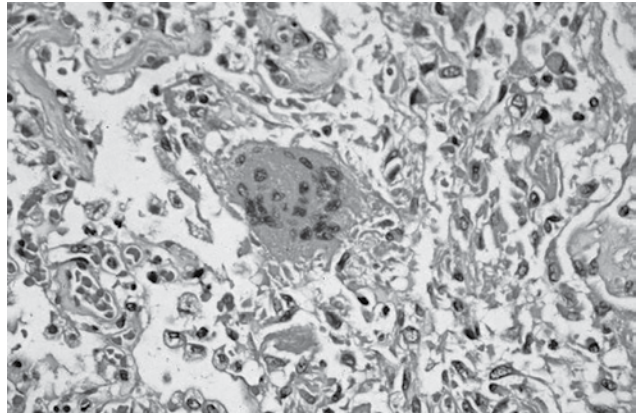


Рис. 1. Мікрофотографія ураженої SARS-CoV легеневої тканини із характерними для дифузного пошкодження альвеол цитоархітектурними змінами та багатоядерними гігантськими клітинами без помітних вірусних включень [https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%8F%D0%B6%D1%91%D0%BB%D1%8B%D0%B9_%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9_%D1%80%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC#/media/%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB:Lung_tissue_pathology_due_to_SARS_-_PHIL_3659_lores.jpg]

грипу, знизивши захворюваність на нього, до певної міри звільнила екологічну нішу для бета-коронавірусних патогенів.

З'ясовано, що «клітинами-мішенями» для вірусу SARS-CoV-2 стали такі, на поверхні яких наявна критична кількість рецепторів до вазоконстриктора ангіотензину II [31-36]. А, як відомо, рецептор АПФ2 є не тільки безпосереднім ефекторним чинником ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), але й відіграє надважливу роль у багатьох паренхіматозно-стромальних та капілярно-трофічних взаємозв'язках [33-35]. Потрібно мати на увазі, що є багато різновидів АПФ2, і вони можуть бути як безпосередньо фіксованими на поверхні клітин, так і циркулюючими (рис. 4). Досліджено, що SARS-CoV-2 за рахунок полярних взаємодій приєднується своїм S «білком-шипом» до АПФ2 (рис. 5) саме в районі ділянки АПФ2 з протеазною активністю (протеазним доменом), яка здійснює трансформацію ангіотензину II шляхом від'єднання однієї з його амінокислот.

Коронавірусна хвороба COVID-19 є ще одним різновидом ГРВЗ. Як відомо, патогенез останніх класично поділяють на такі етапи:

- ураження чутливого епітелію; для частини ГРВЗ існує певна «вибірковість» ураження верхніх дихальних шляхів, пов'язана з рецепторно-лігандними взаємовідносинами, що дозволяє клінічно запідозрити етіологію ГРВЗ;
- розмноження вірусів в епітелії ВДШ та його ушкодження;

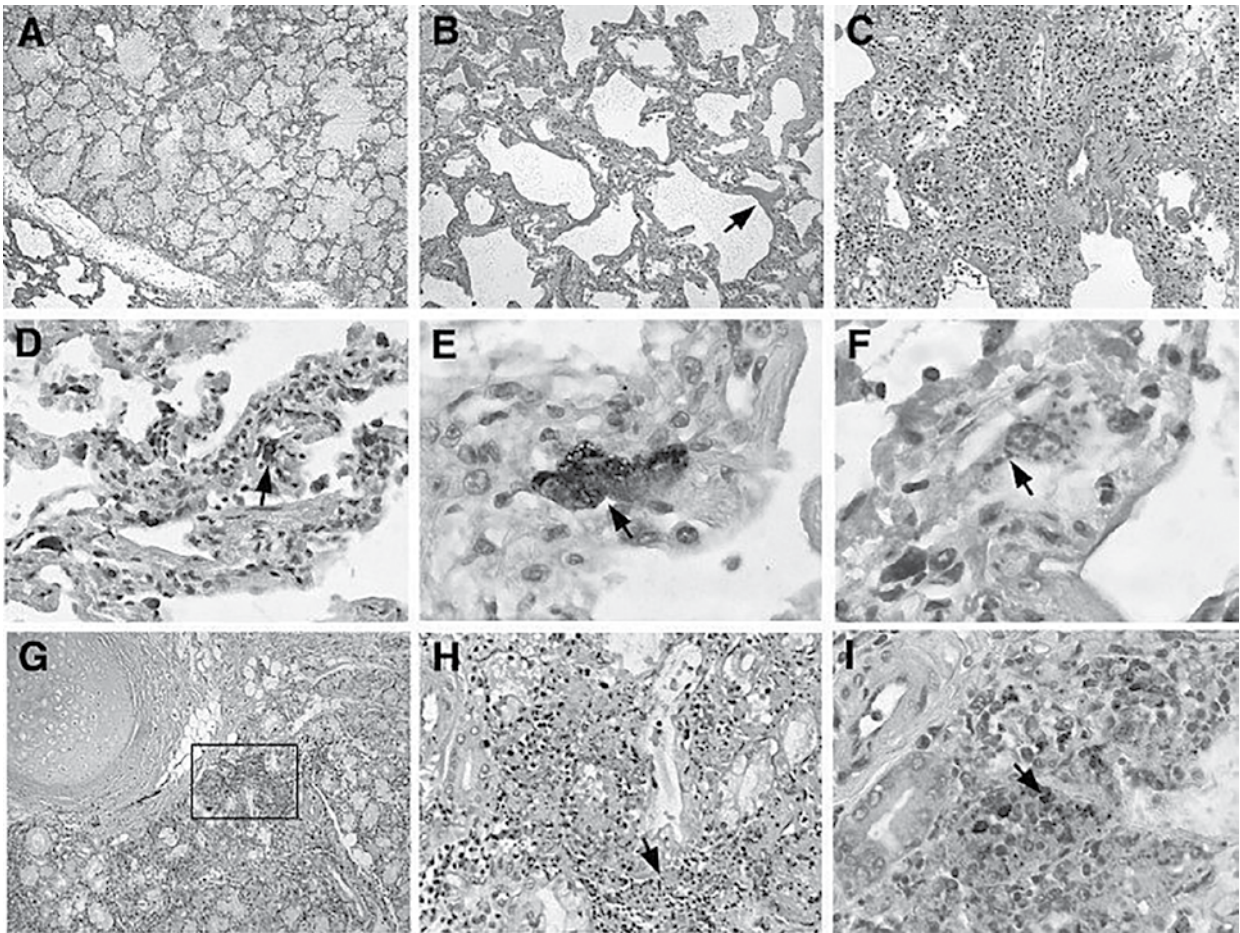


Рис. 2. Гістопатологія легень пацієнта з MERS-CoV. А: набряк легенів. В: дифузне пошкодження альвеол, включаючи помітне утворення гіалінової мембрани (стрілка). С: відкладення альвеолярного фібрину, гіперплазія пневмоцитів 2-го типу та потовщені альвеолярні перегородки, уражені набряком та змішаним запальним інфільтратом. D–F: імунне фарбування антигена MERS-CoV у пневмоцитах (Ab 1511; D, стрілка), багатоядерній синцитіальній клітині (Ab 1511; E, стрілка) та двоядерній клітині (Ab 1514; F, стрілка). G: помірне лімфоцитарне запалення підслизових залоз. H: збільшено від квадратної ділянки в G. Підслизові залози з вогнищевими ділянками некрозу (стрілка). I: імунне фарбування антигена MERS-CoV у некротичних вогнищах підслизових залоз (стрілка; Ab 1512). Оригінальне збільшення: $\times 5$ (A); $\times 20$ (B–D); $\times 75$ (E); $\times 100$ (F); $\times 10$ (G); $\times 40$ (H); $\times 63$ (I). Ab — антитіло; MERS-CoV — коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому [23] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093852/>]

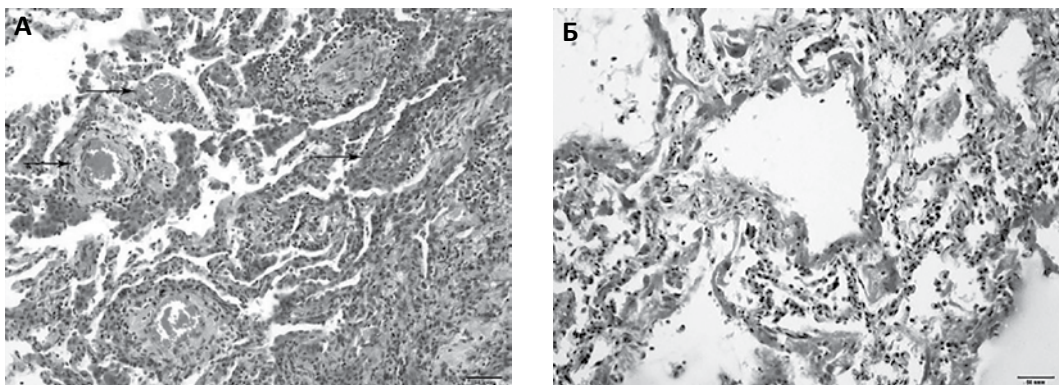


Рис. 3. Морфологічні зміни в легенях при COVID-19. А. У легеневої тканині визначаються мікротромбоваскуліти (стрілки), поза судин — скупчення пігментованих макрофагів (сидерофагів), формування запальноклітинних, переважно інтерстиційних інфільтратів; забарвлення гематоксиліном і еозином; зб.: $\times 100$. Б. Інша ділянка легеневої тканини із сформованими еозинофільними гіаліновими мембранами на стінках альвеол; забарвлення гематоксиліном і еозином; зб.: $\times 100$ [<http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/21/pdf21-1/5.pdf>]

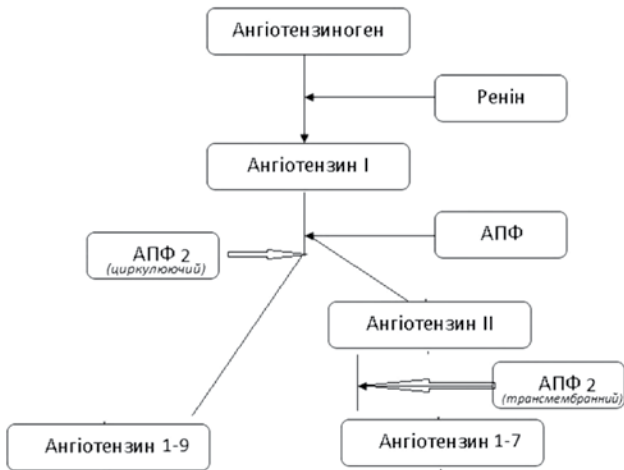


Рис. 4. Принциповий алгоритм функціонування ренін-ангіотензивної системи

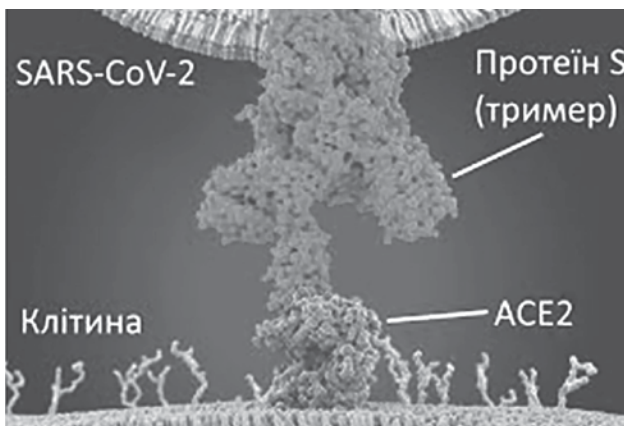


Рис. 5. Схема взаємодії шипуватого протеїну S вірусу (червоний) із ACE2-рецептором клітини хазяїна (синій) [39] [<https://files.nas.gov.ua/PublicMessages/Documents/0/2020/09/200924152350305-1709.pdf>]

- генералізація процесу, вірусемія, ураження судинної стінки з розвитком вторинних процесів;
- формування системної клітинної імунної відповіді, стимуляція розвитку серологічного захисту;
- ліквідація інфекційного процесу, розвиток серологічного захисту, репаративні процеси відновлення.

Згідно із сучасними уявленнями щодо патогенезу ГРВЗ, раннє одужання від них є можливим тільки за рахунок насамперед активізації клітинного захисту. Антитіла з'являються найшвидше, вже в період ранньої реконвалесценції — після сформованої системної клітинної імунної відповіді та належної стимуляції розвитку серологічного захисту. Щоправда, у подальшому саме антитіла відіграють неабияку роль у процесах реконвалесценції, а для профілактики повторних уражень вони вже матимуть особливе значення.

Клінічні ознаки гострих респіраторних вірусних захворювань мають спільні прояви. Але різні

збудники спочатку вражають певні відділи дихальних шляхів: риновіруси та коронавіруси — переважно слизову оболонку носа, реовіруси — носа та глотки, парагрипозні віруси — гортані, вірус грипу — трахеї, РС-вірус — бронхів та бронхіол, аденовіруси — лімфоїдну тканину глотки та кон'юнктиви. Та за прогресування вони вже ініціюють запалення усіх відділів дихальних шляхів, однак різною мірою.

Риніт — це запалення слизової оболонки носа, котре суб'єктивно проявляється відчуттям закладеності носових ходів, зниженням (чи і тимчасовою втратою) нюху й утрудненим диханням через ніс, чиханням, виділеннями з носа (нежить). При об'єктивному обстеженні спостерігаються серозні, слизисті, слизисто-гнійні або кров'яністі виділення, слизова оболонка гіперемійована, набрякла, іноді вкрита кірочками.

Фарингіт — це запалення слизової оболонки глотки, яке суб'єктивно проявляється відчуттям помірного болю при ковтанні, рідше — печінням. При прямій фарингоскопії спостерігається гіперемія та набряк слизової оболонки задньої стінки глотки, своєрідна зернистість, інколи — дрібні крововиливи.

Ларингіт — це запалення слизової оболонки гортані, що може виникнути не лише за умови дії інфекційних агентів, але й інших факторів — переохолодження, подразнення парами хімічних речовин, димом при палінні, зловживання алкоголем, голосового навантаження. Суб'єктивно хворий відчуває пирхотіння, садніння або помірний біль у горлі, кашель. Об'єктивно спостерігається зміна тембру голосу (сиплий, навіть до афонії), сухий, так званий «гавкаючий» кашель. При ларингоскопії виявляють гіперемію та набряк слизової оболонки гортані, потовщення та гіперемію істинних голосових зв'язок. У дорослих ускладнення гострого ларингіту у вигляді несправжнього крупу, таке часте в дітей, трапляється вкрай рідко, тому розвиток крупу в дорослого на тлі якогось ГРЗ потребує негайного виключення дифтерії гортані. Так само наявність типового гострого тонзиліту (лакунарна або фолікулярна ангіна клінічно) у поєднанні із симптомами ларингіту також насамперед потребують виключення дифтерії. Така увага до диференціальної діагностики з дифтерією не данина моді, адже дифтерія залишається актуальною патологією для України.

Трахеїт — це запалення слизової оболонки трахеї, клінічна симптоматика якого досить виражена. Хворі скаржаться на дряпання (а інколи й біль) за грудниною, сухий кашель. При цьому біль набуває ниючого характеру, посилюється при кашлі, не знімається жодними анальгетиками чи спазмолітиками. Хворий душить, аби не кашляти. Навіть глибокий вдих може спричинити напад сухого кашлю. Інколи під час аускультатії

вслуховуються жорстке дихання та сухі хрипи над трахеєю. Об'єктивні зміни візуалізуються лише за фібротрахеобронхоскопії, однак, враховуючи коротку тривалість ГРВЗ, ця процедура недоцільна.

Бронхіт і бронхіоліт розглядаються як компонент ГРВЗ, якщо вони поєднуються з ураженням верхніх відділів респіраторного тракту, а за умови РС-інфекції вони є провідними. У випадках поєднання з пневмонією, бронхіт та бронхіоліт не відносять до ГРВЗ. Клінічними ознаками бронхіту є кашель, спочатку сухий, а надалі зі слизистим харкотинням, сухі хрипи, порушенням бронхіальної прохідності у вигляді подовженого видиху, утруднення дихання, що краще визначити за допомогою спірографії або пневмотахометрії. Бронхіоліт — це найважча форма гострого бронхіту зі значним порушенням бронхіальної прохідності на рівні найдрібніших бронхів та бронхіол, що проявляється задишкою, розвитком обструктивної емфіземи та дихальною недостатністю. Хворих непокоїть болісний кашель із мізерною кількістю харкотиння.

Альвеоліт — запальний процес дистального відділу респіраторного тракту внаслідок перетворення альвеолярно-капілярного бар'єру на гіалінову мембрану, спричинений локальними крововиливами, некрозом, апоптозом та десквамацією клітин респіраторного епітелію альвеол, що призводить до порушення легеневого газообміну (гіпоксемія, гіперкапнія) і клінічно проявляється дихальною недостатністю.

11 лютого 2020 року в умовах розгорнутої пандемії Міжнародний комітет з таксономії вірусів привласнив новоідентифікованому агресивному патогену назву «SARS-CoV-2» (коронавірус Тяжкого гострого респіраторного синдрому 2) [37, 38]. Але оскільки використання найменування «SARS» тільки за одного інформування про можливий ризик інфікування таким могло б спричинити тривожні настрої в групах населення регіонів, що найбільше постраждали в минулому від спалаху ураження важкими гострими респіраторними синдромами, ВОЗ прийняла рішення про можливість використання в публічній сфері назви новоідентифікованого патогена «вірус, що викликає COVID-19» («коронавірусна, викликана SARS-CoV-2 агресією, хвороба COVID-19»). Однак жодне із цих найменувань не замінює офіційної назви новоідентифікованого патогена, що присвоєна йому Міжнародним комітетом з таксономії вірусів. Але оскільки за SARS-CoV-2 агресії, окрім особливостей ураження судинної стінки, що призводять до генералізованого «ендотеліиту», для клінічної картини є характерним високий ризик розвитку дихальної недостатності, тромботичних уражень судин, цитокінового шторму, респіраторного дистрес-синдрому, приєднання бактеріальної коінфекції, сепсису та септичного

шоку, мультисистемного запального синдрому, то термін «хвороба COVID-19» швидко став загально визнаним. Ось такий еволюційний шлях набуття патогенності вперше виділених у 60-х роках минулого сторіччя (від хворого на гострий риніт D. Tyrrell та M. Wynoe іще в 1965 році та два роки по тому K. McIntosh вже в культурі тканин трахеї [15]) бета-коронавірусних збудників ГРВЗ до COVID-19.



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

Конкретно за SARS-CoV-2 агресії коронавірус на першому етапі, контактуючи із назофарингіальною мукозою, пошкоджує її нейроепітеліальні клітини (рис. 6) — 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 тимчасова втрата нюху і смаку (аносмія та агеузія). Якщо вірус долає мукоцільарний кліренс назофарингіальної мукози, настає другий етап SARS-CoV-2 агресії. Наступними клітинами-«мішенями» 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 проявляється лихоманкою, сухим кашлем (часто болісним із мізерною кількістю харкотиння), підвищенням температури 38-39 °С, пітливістю, утрудненням дихання. На рис. 7 та 8 проілюстровано безпосередній контакт пневмоцитів з альвеолярними капілярами, що рясно вистелені ендотелієм. Тож на третьому етапі вірус SARS-CoV-2 масивно пошкоджує ендотелій легневих капілярів (рис. 9-11). Тому в літературі щодо ураження при COVID-19 ендотелію капілярів і застосовують термін «ендотеліт» [36, 39]. На цьому етапі, невпинно реплікуючись у судинному ендотелії, вірус SARS-CoV-2 викликає лімфоцитарне запалення в легені пацієнта та безпосередньо



Six Newly Discovered Viruses May Explain Cold

By HAROLD M. SCHMECK Jr. *Strains Are Similar to Germ That Causes a Bronchial Infection in Chickens*

Special to The New York Times
 WASHINGTON, May 4—Six previously unknown viruses that may help to explain the mysteries of the common cold have been discovered by scientists at the National Institutes of Health.

The germs were isolated from patients who had colds in December, January and February. This is a period in which colds are common, but the viruses causing them have been difficult to find.

Cold viruses have been easier to find in the pre-December and post-February period. The mid-winter scarcity of viruses has been a puzzle to scientists.

The newly discovered viruses have another peculiarity of considerable interest to researchers. In structure and some other characteristics they resemble a virus that causes infectious bronchitis in chickens.

Believed to Be New Group

"It appears now that a new group of viruses is emerging with members which infect the respiratory tract of birds and man," said the scientists' report in the April issue of the Proceedings of the National Academy of Sciences.

The six viruses, and two others that do not seem to be a part of this group, were recently discovered by means of an unusual research method.

National Institutes of Health in Bethesda, Md.

Today, Dr. McIntosh said the report was preliminary and was intended to alert other scientists to the value of the trachea culture technique in searching for cold viruses.

The first to use trachea organ cultures to cultivate suspect cold viruses was Dr. David A. J. Tyrrell of the Common Cold Research Unit in Salisbury, England. He and Dr. Bertil Hoorn of Sweden earlier found a virus that appears to be closely related to the six reported today.

Still another has been found through conventional tissue culture methods, by Dr. Dorothy Hamre and her colleagues at the University of Chicago.

The six viruses described in the new report were first led from among 23 employees of the National Institutes of Health who had colds at the time their nasal secretions were sampled. It has not yet been proved that these viruses actually cause the colds, but the scientists suspect that this was the case.

Under the electron microscope the six viruses resemble the infectious bronchitis virus of birds and the viruses isolated by Dr. Robert M. Chanock, of the Laboratory of Infectious Diseases of the National Institute of Health in Europe and Chicago. All of these viruses also share the characteristic of being easily destroyed by ether.

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

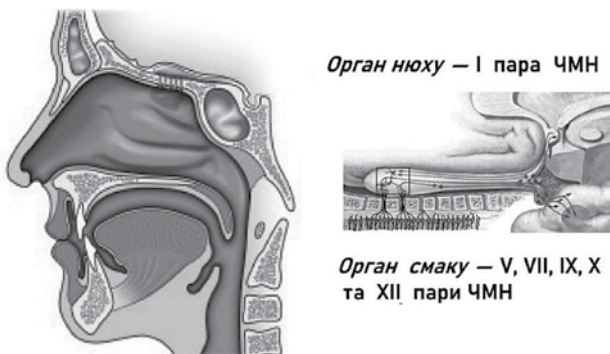


Рис. 6. Перший етап SARS-COV-2 агресії

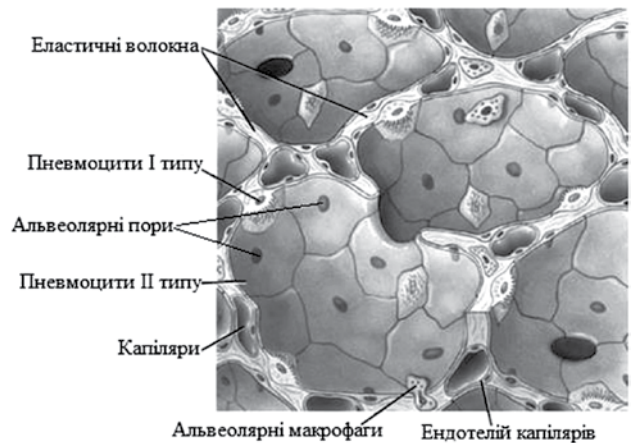


Рис. 8. Стінки сусідніх альвеол легеневого ацинусу

масивно виділяється в кров (див. рис. 9). Виникає небезпека розвитку «цитокінового шторму» та імунопатологічних реакцій.

При значному ураженні судинного ложа малого кола кровообігу з утворенням тромбів (див. рис. 10, 11) рівень насичення киснем артеріальної крові починає знижуватися. А коли пульсоксиметрія починає стійко реєструвати в спокої показники нижче 90%, надважливою стає киснева підтримка пацієнта. На четвертому етапі за наростаючої дихальної недостатності та прогресуючого ураження ендотелію судин вже і великого кола кровообігу вже розвиваються важкі поліорганні ураження.

Таким чином, якщо гостре респіраторне захворювання, викликане SARS-CoV-2, не блокується на вище продемонстрованих 1-му чи 2-му етапах

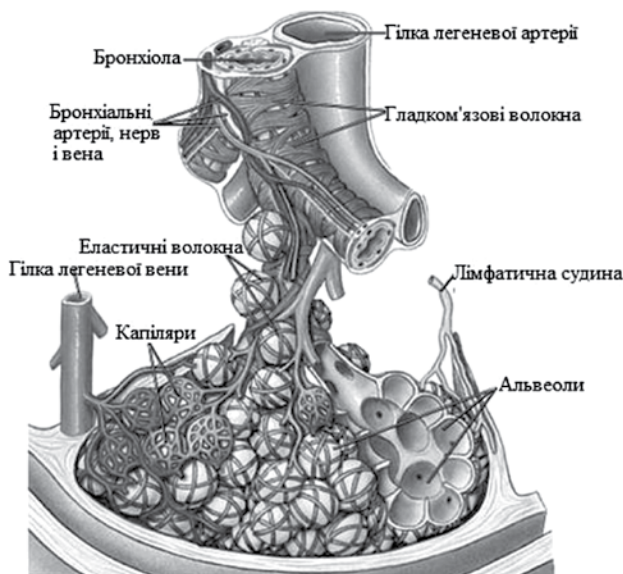


Рис. 7. Легеневий ацинус

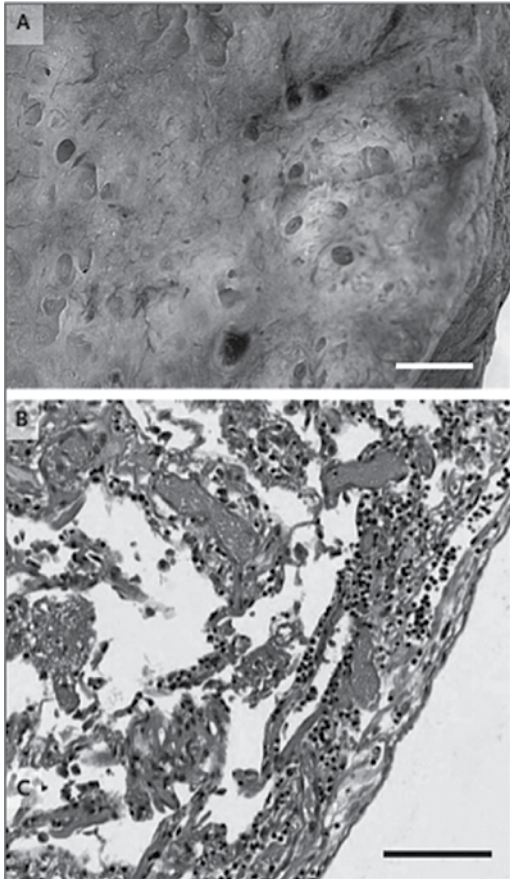


Рис. 9. Лімфоцитарне запалення в легені пацієнта, який помер від COVID-19. А. Макрофотографія зовнішнього вигляду легені (шкала відповідає 1 см). В. Гістопатологічне дослідження: мультифокальний ендотеліт, інтерстиціальні та периваскулярні зміни (фарбування гематоксилін-еозином; шкала відповідає 200 мкм) [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>]

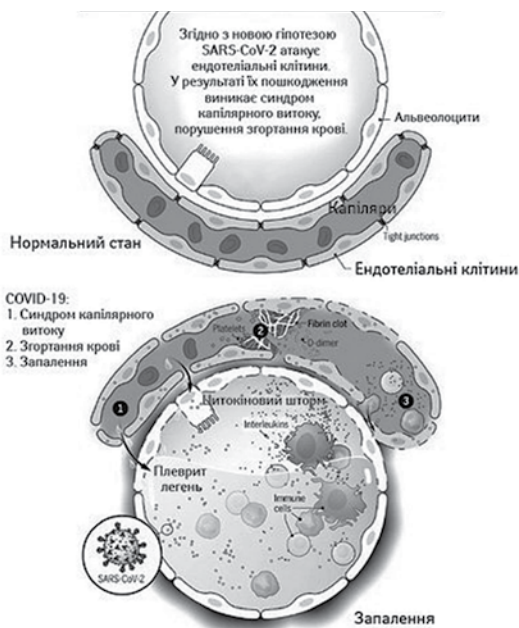


Рис. 10. Процес утворення тромбів при зараженні COVID-19 [39] [<https://www.umj.com.ua/article/183365/covid-19-rezultati-autopsiyi>]

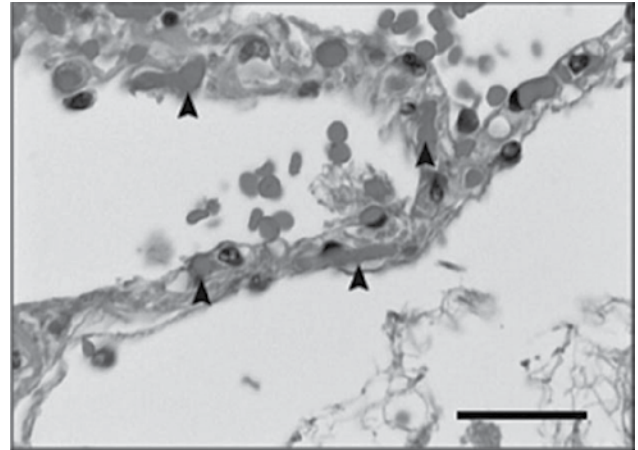


Рис. 11. Мікротромби в міжальвеолярних перегородках легені пацієнта, що помер від COVID-19. Еритроцити та ніжна мережа фібрину у внутрішньоальвеолярному просторі (фарбування гематоксилін-еозином; шкала відповідає 50 мкм) [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>]

інвазії, то тоді розвивається грізна коронавірусна хвороба із множинними соматичними ураженнями із настанням у 20% після її подолання важкого постковідного синдрому (синоніми — Long Covid, хронічний синдром COVID, синдром далекобійника). Летальність від COVID-19 є високою і може становити від 1 до 12%. Тож й арсенал медикamentозної терапії, яка вимушено на сьогодні застосовується для профілактики та лікування коронавірусної хвороби, вражає своєю масивністю [40]. Широта його діапазону надзвичайно широка: від антисептиків, жарознижувальних, противірусних, антибіотиків, низькомолекулярних гепаринів, препаратів, які впливають на імунну відповідь (вакцин, моноклональних антитіл, 10% імуноглобуліну людини, реконвалесцентної плазми із нейтралізуючими антитілами IgG проти SARS-CoV-2), до численних фармзасобів щодо різноманітних ускладнень вірусної агресії і терапії неінфекційних захворювань на тлі COVID-19 [41, 42].

Проте перебіг пандемії COVID-19 та нинішня ситуація переконливо засвідчують, що адміністративні та медико-санітарні заходи (враховуючи всі різновиди карантину — від адаптивного до локдауну) є здатними тільки суттєво знизити летальність і частково рівень захворюваності на коронавірусне ГРВЗ, але є неспроможними припинити пандемію COVID-19. Міжнародною спільнотою узагальнюються результати застосування цільновірусних, векторних, ацелюлярних різновидів антиковідних вакцин [43]. Одночасно їх розробка провадиться далі, і на сьогодні нараховується понад 70 таких проєктів. Загалом вакцинація, значною мірою запобігаючи важкому перебігу SARS-CoV-2 агресії, у зв'язку із неможливістю її одночасного проведення у всіх країнах, поки що є не здатною забезпечити і належне формування колективного

імунітету в планетарному масштабі. На жаль, така ситуація навіть до певної міри сприяє подальшій мутації SARS-CoV-2. Розуміємо, що подальша мутація патогена із геномом із надвисокою загальною потугою в декілька десятків кілобаз (одноланцюгова лінійна РНК у SARS-CoV-2 має довжину у 27-32 тисячі нуклеотидів) є дуже небезпечною. Зрештою, ми є свідками появи за останні два роки численних різновидів SARS-CoV-2. На сьогодні експерти вивчають, чи ефективні існуючі вакцини проти нового «омікрон»-штаму, у якого зафіксовано «безпрецедентну» кількість мутацій, порівняно з уханським, первинним варіантом — понад 50 мутацій, із них 32-33 відбулися в спайковому білку [44].

Аналіз еволюції міжнародних рекомендацій та належним чином узгоджених із ними національних протоколів «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (затверджених наказами МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762 [45] в редакціях із численними змінами та доповненнями, внесеними відповідними наказами, закінчуючи таким від 11 листопада 2021 року № 2495 [42]) засвідчує стрімко динамічне та раціональне удосконалення лікування SARS-CoV-2 вірусного ураження. Проте до 2021 року воно стосувалось переважно оптимізації комплексної терапії на III-IV етапах агресії. Сам процес лікування пацієнтів із COVID-19 цими протоколами визначається суто як «реалізація порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування груп пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19) при середньотяжкому, тяжкому, критичному перебігу» [46-49]. На жаль, рекомендації щодо етіопатогенетичного лікування пацієнтів із легким перебігом COVID-19 (на етапі безпосереднього ГРВЗ) як такі були відсутніми. Щодо цього настановою ВООЗ від 13.03.2020 р. [50] чітко було визначено: «Пацієнти з легкою формою хвороби не потребують лікарського втручання; але для стримування

передачі вірусу необхідна їх ізоляція, яка залежить від національної стратегії та ресурсів». Відповідно в ній і було зазначено, що пацієнтам із діагнозом «Підтверджений COVID-19. Захворювання легкого ступеня тяжкості» в амбулаторних умовах рекомендується надавати тільки «поради щодо симптоматичного лікування, як-то антипіретики при гарячці». У редакціях затверджених протоколів, починаючи із наказу МОЗ України № 2116 від 17.09.2020 року [47] аж до діючого в сьогоднішній день № 2495 від 11.11.2021 [42], симптоматичне лікування на амбулаторному етапі за підтвердженого в пацієнта COVID-19 легкого та середнього ступенів тяжкості проводиться шляхом застосування при лихоманці та болю жарознижувальних засобів (конкретно парацетамолу та ібупрофену) разом з адекватним харчуванням і регідратацією, при утрудненні дихання рекомендовано перебувати в положенні «лежачи на животі» тощо. На превеликий жаль, в Україні так і не була раціонально використана визначена настановою ВООЗ «залежна від національної стратегії та ресурсів» можливість «стримування передачі вірусу». Йдеться про те, що наявний ресурс давав можливість спробувати це здійснювати не тільки шляхом ізоляції пацієнтів із COVID-19, а й застосуванням власне на I-II етапах SARS-CoV-2 агресії розроблених українськими вченими вітчизняних препаратів на основі декаметоксину Септефрил [51, 52] та Протекфлазид® [53]. Адже декаметоксин (антисептик, призначений для місцевого лікування захворювань ротоглотки й гортані) — діюча речовина першого препарату — здатна успішно знищувати коронавірус місцево в назофарингіальній мукозі [54], а вживання крапель Протекфлазиду® в належному дозуванні успішно припиняє активну реплікацію SARS-CoV-2, блокуючи його 3CL-протеазу та РНК-полімеразу [55-57]. Зрештою, в «Інструкції медичного застосування лікарського засобу Протекфлазид®» безпосередньо рекомендується його застосування для лікування й профілактики грипу та інших ГРВЗ, у тому числі пандемічних штамів грипу [53].

Зазначимо, що в «Основній частині» протоколів, вже починаючи з квітневих 2020 року, конкретно визначається порядок застосування в терапії COVID-19 лікарських препаратів, протипоказання до їх застосування та алгоритм моніторингу можливих ускладнень. Особливе значення відводиться медикаментозним засобам із передбачуваним можливим етіопатогенетичним спрямуванням — гідроксихлорохін, хлорохін, фавіпіравір, лопінавір/ритонавір, тоцилізумаб та ремдесивір. Але їх застосування рекомендується виключно на стаціонарному етапі лікування. У вересневій редакції протоколу 2020 року [47] вперше з'являються рекомендації щодо призначення для пацієнтів із підтвердженим COVID-19 низькомолекулярних



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

02.04.2020

№ 762

м. Київ

Із змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 10 квітня 2020 року № 852 від 21.07.2020 № 1653 від 17.09.2020 № 2116 від 11.11.2020 № 2583 від 20.11.2020 № 2693 від 31.12.2020 № 3094 від 13.05.2021 № 930 від 20.09.2021 № 1979 від 11.11.2021 № N 2495

Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

гепаринів (цікаво, що навіть і в амбулаторних умовах при середньому ступені тяжкості). Втім, вже починаючи із протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 20.11.2020 № 2693 [48] та закінчуючи останнім № 2495 від 11.11.2021 року [42], застосовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ) рекомендується тільки на стаціонарному етапі лікування, а в амбулаторних умовах допускається їх застосування виключно за умови попередніх показань для терапевтичної антикоагулянтної терапії чи необхідності продовжувати таку після виписки із закладу охорони здоров'я. Виходячи із вищевикладеного, антикоагулянтна терапія, яка є надважливою складовою комплексного лікування коронавірусної інфекції COVID-19, із зрозумілих причин здійснюється тільки на стаціонарному етапі при середньому ступені тяжкості перебігу. Але, таким чином, питання профілактики «ендотелііту» та здійснення профілактичної антитромботичної терапії на амбулаторному етапі в більшості пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості COVID-19, на жаль, на сьогодні так і залишається відкритим [58, 59]. Також, починаючи із липневого та листопадового протоколів 2020 року, вже відсутні рекомендації щодо застосування в лікуванні коронавірусної хвороби COVID-19 лопінавіру/ритонавіру та гідроксихлорохіну відповідно, але вже є такі й щодо використання в пацієнтів із тяжкою пневмонією, викликаною SARS-CoV-2 агресією, 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в складі комплексної терапії дорослих. І, таким чином, на кінець 2020 року в протоколах «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» за відсутності препаратів прямої етіотропної протикоронавірусної дії маємо вже чіткі рекомендації щодо ефективної патогенетичної та симптоматичної терапії. І загалом лікування хвороби COVID-19, яка є закономірним результатом некупованої SARS-CoV-2 агресії на I-II етапі, на сьогодні є комплексним та збалансованим. Воно є складним, тривалим, вартісним та, на жаль, зі стійким розвитком постковідного синдрому у 20% хворих і летальним виходом від 2 до 12%.

Таким чином, очевидно, що «ахіллесовою п'ятою» у лікуванні коронавірусної хвороби є відсутність на I та II етапах SARS-CoV-2 ураження належної етіотропної противірусної терапії. Проте викладене вище щодо динаміки пандемії та патогенезу коронавірусної ГРВЗ безпосередньо засвідчує, що тільки застосування ефективної противірусної терапії саме на амбулаторному етапі в епідвогнищах при діагнозі «Підтверджений COVID-19. Захворювання легкого ступеня тяжкості» є спроможним, якщо й не припинити, то суттєво зменшити вірусну реплікацію. Оскільки одужання

від ГРВЗ у ранній період можливе тільки шляхом ліквідації вираженого вірусного навантаження та активізації клітинного захисту, то саме успішне застосування препаратів, здатних ефективно обмежувати реплікацію SARS-CoV-2 в найбільш ранній період агресії, є принциповим та потенційно здатним знизити потребу в подальшій госпіталізації. Відповідно, протокольно введені останнім часом у терапію COVID-19 лікарські засоби спрямовані насамперед на подолання цієї проблеми. Тож з огляду на це та з метою зменшення летальності в прогнозованих груп ризику, починаючи із листопадового протоколу 2020 року [48], рекомендовано застосування в лікуванні COVID-19 цільових засобів імунотерапії, що безпосередньо спрямовані на блокування реплікації SARS-CoV-2. Це поклато початок застосування реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах в умовах організованого рандомізованого контрольованого клінічного дослідження або протокольного обсерваційного дослідження у всіх випадках, коли це можливо. Одним з обмежень до застосування реконвалесцентної плазми є перебіг захворювання більше ніж два тижні (14 днів). А у вересневому протоколі 2021 року пацієнтам із COVID-19 легкого або середнього ступеня тяжкості з високим ризиком прогресування до важкого перебігу захворювання рекомендовано призначати й моноклональні антитіла — бамланівімаб та етесевімаб [60]. Комбінацію цих препаратів моноклональних антитіл слід вводити доведено разом якомога швидше протягом до 5 днів від початку симптомів COVID-19. А от препарат моноклональних антитіл Сотровімаб компанії GlaxoSmithKline plc та Vir Biotechnology Inc можна застосовувати і дом'язово. Окрім того, що при застосуванні засобів імунотерапії потрібно чітко дотримуватись показань та умов її використання, нею можна послуговуватись тільки у визначеного контингенту пацієнтів. Та ось 4 листопада 2021 року Великобританія стала першою країною у світі, яка протокольно ввела в дію тимчасовий дозвіл на здійснення етіотропної противірусної терапії на I та II етапах SARS-CoV-2 ураження [61]. «Агентство Великої Британії з регулювання лікарських засобів схвалило молнупіравір для лікування легкого та помірного перебігу захворювання COVID-19 у дорослих із позитивним тестом на наявність SARS-CoV-2 і з щонайменше одним фактором ризику розвитку важкого захворювання», — йдеться в прес-релізі, поширеному компанією-виробником Merck [61]. Наразі й інші регулюючі агентства, зокрема управління США із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) та Європейське агентство лікарських засобів (EMA), також розглядають заявки компанії на схвалення її препарату для лікування коронавірусу. 4 листопада і Міністерство охорони

здоров'я України дозволило провести його випробування. Поточний протокол застосування молнупіравіру — це доза 800 мг у вигляді таблеток двічі на день протягом п'яти днів. У Британії молнупіравір буде застосовуватись під товарним знаком LAGEVRIO. Тож і в протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України № 2495 від 11.11.2021 року [42], вперше бачимо для амбулаторного етапу за діагнозу «Підтверджений COVID-19. Захворювання легкого-середнього ступеня тяжкості» рекомендацію «розгляньте призначення противірусних препаратів прямої дії для груп ризику» (див. табл.). Таким чином,

на кінець другого року вже маємо перспективне бачення вирішення проблеми коронавірусної хвороби COVID-19 і сподіваємось, що в подальшому застосування досконалих противірусних препаратів прямої дії буде провадитись не тільки «для груп ризику». Бо як же тоді більшість пацієнтів, яка не із «груп ризику»? Та й м'яко кажучи, рекомендація «розгляньте призначення противірусних препаратів прямої дії» без перерахування таких на кінець другого року є дивною. Рекомендація «розглянути фавіпіравір» для лікування пацієнтів в амбулаторних умовах із тут же вказаними такими серйозними застереженнями щодо побічних ефектів також викликає питання.

Таблиця. Лікування дорослих пацієнтів*

Ступінь тяжкості	Лікування
COVID-19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання)	<p>Амбулаторне лікування:</p> <ol style="list-style-type: none"> надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації; симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю; <p><i>Застереження:</i> 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.</p> <ol style="list-style-type: none"> розгляньте призначення противірусних препаратів прямої дії для груп ризику.
середній ступінь тяжкості	<p>Амбулаторне лікування:</p> <ol style="list-style-type: none"> надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації; симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю; <p><i>Застереження:</i> 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;</p> <ol style="list-style-type: none"> не використовуйте кортикостероїди для лікування COVID-19 у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки; антибактеріальні 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; 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. <i>Застереження:</i> 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 даного 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. розгляньте призначення противірусних препаратів прямої дії для груп ризику. <p>Стаціонарне лікування: Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 3 частини III).</p>

	<p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):</p> <p>1) розгляньте ремдесивір для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ризик прогресування до тяжкого 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-якій 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. <i>Застереження:</i> 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/1,73м². 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 всього 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 чи підвищенням кон'югованого білірубину, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару.</p> <p>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. <i>Застереження:</i> 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 даного 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.</p>
<p>тяжкий перебіг захворювання</p> <p>≥1 з такого: частота дихання ≥30/хв (дорослі); ≥40/хв (діти <5). Насичення киснем крові ≤93%; співвідношення PaO₂/FiO₂ <300.</p>	<p>1) оптимальна підтримувальна терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії);</p> <p>2) киснева підтримка;</p> <p>3) системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон.</p> <p>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).</p> <p>Тривалість лікування — до 7-10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше).</p> <p>У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. <i>Застереження:</i> Контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що в пацієнта цукровий діабет; призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 3 частини III); за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше — див. пункт 5 частини III).</p>

<p>Інфільтрати в легенях >50% легеневого поля</p>	<p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):</p> <p>1) розгляньте ремдесивір</p> <p>Ремдесивір найкраще призначати в перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо в будь-якій термін за наявності клінічних показань.</p> <p>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).</p> <p>Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО).</p> <p>За відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на штучній вентиляції легень (ШВЛ) чи екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) — курс лікування становить 10 днів.</p> <p><i>Застереження:</i> Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату.</p> <p>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/1,73м².</p> <p>До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.</p> <p>Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.</p> <p>Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких:</p> <p>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.</p> <p>АБО</p> <p>підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки чи підвищенням кон'югованого білірубину, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).</p> <p>2) 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.</p> <p>У хворих із тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами 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).</p> <p>Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Дозова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії.</p> <p>Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів із надлишковою масою тіла.</p> <p><i>Застереження:</i> 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 набитою 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.</p> <p>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.</p> <p>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;</p> <p>3) розгляньте тоцилізумаб</p> <p><i>Показання до призначення тоцилізумабу:</i></p> <p>інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів.</p>
--	--

	<p>Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19.</p> <p>Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка.</p> <p>Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами в пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин; • пацієнти із швидкозростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком та в яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів вищий від верхнього референтного значення. <p>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).</p> <p>Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити в 100 мл 0,9% натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.</p> <p>Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.</p> <p><i>Протипоказання до призначення тоцилізумабу:</i> АСТ/АЛТ >5 разів вищий за норму; кількість нейтрофілів <500, кількість тромбоцитів < 50 000; сепсис не спричинений SARS-CoV-2; підвищений рівень прокальцитоніну більш ніж у 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію. Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.</p>
<p>критичний перебіг захворювання</p> <p>≥1 з такого: гострий респіраторний дистрес синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 3 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. У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. <i>Застереження:</i> 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 6 частини III); 6) запобігання подальшому фіброзу легень; 7) за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше — див. пункт 5 частини III). Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>). <p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) розгляньте тоцилізумаб <i>Показання до призначення тоцилізумабу:</i> <ul style="list-style-type: none"> • інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, • потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегеневих уражень органів. <p>Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19.</p> <p>Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка.</p> <p>Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами в пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин; • пацієнти із швидкозростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком та в яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів вищий від верхнього референтного значення.

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).

Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити в 100 мл 0,9% натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.

Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.

Протипоказання до призначення тоцилізумабу:
 АСТ/АЛТ >5 разів вищий за норму; кількість нейтрофілів <500, кількість тромбоцитів < 50 000; сепсис не спричинений SARS-CoV-2;
 підвищений рівень прокальцитоніну більш ніж у 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію.

Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.

2) 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 критичним перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами 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. Додаткова 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 набитою 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.

* Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затверджений наказом МОЗ України № 2495 від 11.11.2021 року, оригінал за посиланням — https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/11/2020_762_protokol_covid19.pdf

Тим часом складнощі щодо введення в протоколи рекомендацій із застосування в лікуванні I-II етапу агресії SARS-CoV-2 (на амбулаторному етапі) протикоронавірусних препаратів прямої дії є зрозумілими. Застороги щодо небезпеки провокативного підштовхування до мутації вірусу SARS-CoV-2 (із загальною потугою в декілька десятків кілобаз) при застосуванні препаратів із одним механізмом припинення його реплікації є цілком резонними. Тож і відносно молнупіравіру FDA незабаром ще детально обговорить безпеку його застосування навіть у випадках високого ризику

розвитку в пацієнтів тяжкого перебігу захворювання [62]. Необхідністю є усвідомлення небезпеки всіх змін у функціонуванні вірусу за не настільки потужного впливу, щоб зупинити його розмноження. У випадку із молнупіравіром синтетичне похідне від нуклеозиду N4-гідроксицитидину діє на конкурентний аналог у вірусній РНК-залежній РНК-полімеразі [63]. Викликаючи численні точкові мутації, молнупіравір здатний призупинити й вірусну реплікацію [64]. І тут особливо принципово постає питання безпеки можливої генерації наступного домінуючого варіанта патогена.

Очевидно, що в найближчому майбутньому нас чекає плин пропозицій із застосування препаратів прямої дії щодо SARS-CoV-2. Наприклад, американська фармацевтична компанія Pfizer вже закінчує клінічні дослідження таблетованої та ін'єкційної форм (відповідно PF-07321332 і PF-07304814) розробленого нею препарату «Паксловід» (Paxlovid), який, блокуючи протеазу 3CL вірусу SARS-CoV-2, здатний запобігати його розмноженню [65]. Також цілком очевидно, що в майбутньому будуть мати перевагу тільки препарати з поєднанням декількох механізмів протикоронавірусної дії. Нині дієвим варіантом запобігання при лікуванні COVID-19 мутації вірусу SARS-CoV-2 є застосування в етіотропній терапії одночасно двох препаратів із різними механізмами дії. Тож Кабінет Міністрів України ухвалив постанову, яка дозволить придбати препарати від COVID-19 молнупіравір та таблеток паксловід (PF-07321332/ритонавір) у разі позитивних результатів їхніх клінічних випробувань та реєстрації препаратів у Сполучених Штатах Америки чи Європейському Союзі [66].

Таким чином, на сьогодні динаміка реалій пандемії SARS-CoV-2 на тлі проведення активної вакцинації настійно визначила крайню затребуваність застосування за «Підтвердженого COVID-19. Захворювання легкого-середнього ступеня тяжкості» препаратів прямої протикоронавірусної дії вже на амбулаторному етапі. Щодо цього ще на початку пандемії COVID-19 представниками української медичної спільноти неодноразово зазначалась перспективність врахування наявного досвіду використання вітчизняних препаратів у комплексній терапії ГРВЗ та грипу щодо інфекції SARS-CoV-2 [67]. Українські лікарі загальної практики в комплексному лікуванні ГРЗ та грипу вже давно з успіхом застосовують цілу низку вітчизняних препаратів, які засвідчили свою ефективність [68]. Та, незважаючи на всі прогностично перспективні пропозиції з використання наявного досвіду та новітніх наукових розробок української медичної спільноти, такі в боротьбі із пандемією COVID-19 так і не були застосовані. Дали про себе знати важка депресивна ситуація затяжного перехідного періоду, синдром тотального «запізнення та відставання» на тлі відсутності належних механізмів державної регуляції (не кажучи вже про сприяння) діяльності медичної спільноти, хронічне недофінансування (навіть за передбаченим державним кошторисом), принизливе гальмування творчого потенціалу індивідуума за умов відсутності політично консолідованої української нації. Однак в осінньо-зимовий період цього року Україна вийшла на перше місце у світі за смертністю від COVID-19. Загальна кількість осіб, що захворіли на нього, стрімко наближається до 4 мільйонів, а летальні наслідки — до 100 тисяч. Більше 110 тисяч медичних працівників перехворіли на ГРВЗ SARS-CoV-2 генезу. За таких

обставин на кінець другого року пандемії вже спостерігаємо самостійний рух медичної спільноти із впровадження наявного досвіду. В тому числі і проведення клінічних досліджень із застосування препарату прямої противірусної дії Протефлазиду® для профілактики в епідвогнищах та лікування за «Підтвердженого COVID-19», починаючи з амбулаторного етапу [55, 57, 69-71], та ербісолотерапії в лікуванні постковідного синдрому [72-75].

Результати проведених клінічних досліджень із застосування препарату прямої протикоронавірусної дії Протефлазиду® для профілактики та лікування SARS-CoV-2 агресії стали основою для запровадження лікувальними закладами локальних протоколів із лікування COVID-19. У «Локальному протоколі надання медичної допомоги хворим на COVID-19» ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» [76] рекомендується застосовувати цей вітчизняний противірусний препарат, 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® в його комплексній терапії може суттєво збільшуватися і застосовуватись як перорально, так і в небулайзерних інгаляціях чи мікроклізмах. Зрештою, ми є свідками початку подання рекомендацій його застосування вже й «знизу» — у локальних протоколах (таких вже близько 70) лікувальних закладів з усіх регіонів України.

Вітчизняний препарат Протефлазид® має у своєму складі комплекс сполук рослинних біофлавоноідів та флаванових глікозидів трицину, апігеніну та лютеоліну [53, 55, 69]. Ці флавоноїди здатні суттєво пригнічувати реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo* [77]. Доведено, що механізми прямої противірусної дії Протефлазиду® полягають в інгібуванні вірусспецифічних ферментів — ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази та нейрамінідази [57, 77]. На відміну від більшості лікарських препаратів широкого вжитку, клінічні дослідження засвідчують, що рослинний комплекс трицину, апігеніну та лютеоліну (за умови щоденного прийому згідно з віковими дозами та схемами застосування) не чинить імунотоксичної дії та не викликає рефрактерності (гіпоактивності) імунної системи: не спостерігається

Затверджено на засіданні Вченої Ради

31.03.2020р. протокол № 3

Директор ДУ «ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
Чл.-кор. НАМН України проф. Задорожна В.І.



Локальний протокол надання медичної допомоги
хворим на COVID 19



КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНИТАРНОЇ ДОПОМОГИ № 3 ДАРНИЦЬКОГО РАЙОНУ м. КИЄВА»

ЛОКАЛЬНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Коронавірусна хвороба (COVID-19).
Амбулаторний етап.

Київ - 2021



КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНИТАРНОЇ ДОПОМОГИ «РОША»

ЛОКАЛЬНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Коронавірусна хвороба (COVID-19).
Амбулаторний етап.

Чернівці - 2021



КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНИТАРНОЇ ДОПОМОГИ №7 Одеської Міської Ради»

ЛОКАЛЬНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Коронавірусна хвороба (COVID-19).
Амбулаторний етап.

Одеса - 2021

пригнічення синтезу α - та γ -інтерферонів, що дає можливість, у разі потреби, застосовувати препарат протягом тривалого часу [53]. Важливим є те, що протипоказання до його застосування обмежуються тільки наявністю підвищеної чутливості до компонентів препарату та загострення виразкової хвороби шлунка чи 12-палої кишки. На сьогодні є доведеним поєднання двох механізмів його протикоронавірусної дії: блокування 3CL-протеази та РНК-полімерази SARS-CoV-2 [78, 79].

Дані заключного звіту Національної академії статистики, обліку та аудиту «Формування бази

даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазид[®], краплі в умовах пандемії COVID-19»² [70] свідчать про доцільність його широкого застосування. Зроблений статистичний аналіз встановив його ефективність у профілактиці та лікуванні COVID-19 щодо таких основних показників:

- відсутні летальні випадки;
- зниження середнього періоду лікування (в 1,8 раза);
- підвищення частки тих, що одужують (не менше ніж у 1,5 раза);
- зниження захворюваності в загальній сукупності медиків (у 2,2 раза);
- зниження частки хворих із важким перебігом (у 3,3 раза).

Отже, виходячи із вищевикладеного та особливої сьогодні потреби в застосуванні препаратів прямої дії щодо SARS-CoV-2, можна передбачити в черговому національному протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» довгоочікувану рекомендацію широкого (як в амбулаторних умовах, так і стаціонарі) застосування вітчизняного препарату Протефлазид[®]. А клінічний досвід переконливо засвідчує, що застосування препарату Протефлазид[®] для профілактики та лікування SARS-CoV-2 агресії може суттєво позитивно змінити важку медико-соціальну ситуацію із пандемією COVID-19. Відтак давно вже на часі організація рандомізованого контрольованого клінічного дослідження або протокольного обсерваційного у всіх випадках, коли це можливо (як це здійснюється щодо використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах), застосування вітчизняного препарату Протефлазид[®] для лікування (COVID-19).

Поки що відкритим залишається і питання щодо проведення в пацієнтів із діагнозом «Підтверджений COVID-19. Захворювання легко-середнього ступеня тяжкості» на амбулаторно-етапі профілактики розвитку «ендотеліїту» та тромботичних ускладнень. Тим часом, згідно з останньою редакцією протоколу [42], антикоагулянтна терапія низькомолекулярними гепаринами рекомендується обов'язково до застосування вже в стаціонарних умовах лікування пацієнтів із середнім ступенем тяжкості, при тяжкому та критичному перебігу захворювання. А от в амбулаторних умовах її проведення допускається тільки за попередніх показань чи

² Базу даних було сформовано на підставі наданих медичними закладами 90 інформаційних звітів із різних регіонів України про ефективність застосування лікарського засобу Протефлазид[®], краплі. Загальна кількість осіб, що приймала Протефлазид[®] із лікувальною метою, становила 433 особи, у т. ч. 23 медики та 410 пацієнтів. Із профілактичною метою серед медичного персоналу препарат застосовувався в 7444 осіб та 1128 пацієнтів.

в разі необхідності продовжувати таку після виписки із закладу охорони здоров'я. На практиці це фактично означає відсутність профілактики розвитку тромботичних ускладнень у більшості пацієнтів із легким та середнім ступенем тяжкості COVID-19. До того ж рекомендована таким пацієнтам симптоматична терапія жарознижувальними препаратами парацетамол та ібупрофен у цьому відношенні має свої застереження. Серед них і те, що при вживанні останнього засобу у високих дозах (2400 мг на добу) чи тривалому застосуванні, власне, можливі ризики артеріальних тромботичних ускладнень. Проте клінічна практика та теоретичне обґрунтування [58, 59, 80, 81] дозволяють визначити, що на амбулаторному етапі лікування в дорослих антитромботичний ефект аспірину в дозах від 75 до 160 мг/на добу протягом 7-10 днів у комплексній терапії SARS-CoV-2 агресії є ефективним.

Таким чином, не зробивши належних та дієвих висновків із епідемічних спалахів SARS-інфекції у двох попередніх десятиріччях, людство на межі XXI сторіччя постало перед непротим, але цілком

прогнозованим викликом загрозливої пандемії коронавірусної інфекції SARS-CoV-2. За дворічний період для боротьби із пандемією COVID-19 розроблено та запроваджено ефективну систему епідеміологічних заходів, вакцинопрофілактику, належне комплексне симптоматичне та патогенетичне лікування. На черзі очікування дійової етіотропної протикоронавірусної терапії, яка матиме вирішальне значення в подоланні SARS-CoV-2 агресії. І тут потрібно мати на увазі, що соціально-медична значущість пандемії COVID-19 ставить до управлінців, експертів, бізнесу вимогу виняткової відповідальності. Віриться, що українська медична спільнота є не тільки здатною до самоорганізації, але й спроможна забезпечити належну відповідь вже на нагальний соціальний запит ефективної боротьби із пандемією. А про соціальну напругу свідчить хоча б остання заява голови правління Союзу споживачів медичних послуг, лікарських засобів та виробів медичного призначення Владислава Онищенко: «Протокол МОЗ України для лікування коронавірусу містить фатальні помилки» [82, 83].

Список використаної літератури

1. Новіков МВ, Колодніцький ВМ. Академік В.І. Вернадський — видатний вчитель і мислитель, патріот України [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/134040/02-Novikov.pdf?sequence=1>
2. Вернадський ВІ. Біосфера [Текст] / ВІ Вернадський. Л.: НХТИ, 1926:146.
3. Вернадський ВІ. Біосфера [Текст] / ВІ Вернадський. М.: Мысль, 1967:326.
4. Вернадський ВІ. Біосфера і ноосфера [Текст] / ВІ Вернадський; Предисловіе РК Баландина. Составители НА Костяшкин, ЕМ Гончарова. М.: Айрис-пресс, 2004:576.
5. Запорожан Валерій. Ноосферне вчення Вернадського. Наступний крок — ноетика? [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ukrinform.ua/rubric-technology/2656512-noosferne-vcenna-vernadschogo-nastupnij-krok-noetika.html>
6. Вернадський ВІ. Научная мысль как планетное явление. В кн. Вернадський ВІ Философские мысли натуралиста [Текст]. Отв. ред. АЛ Яншин. М.: Наука, 1988:520.
7. Вернадський ВІ. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения [Текст] / ВІ Вернадський. М.: Наука, 2001:376.
8. SPECIAL REPORT. Global Warming of 1.5° C [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ipcc.ch/sr15/>
9. Казначеев ВП. Учение ВІ Вернадского о биосфере и ноосфере [Текст] / ВП Казначеев. Новосибирск: Наука, 1989:248.
10. Dawkins R. The Extended Phenotype [Текст] / R Dawkins. San Francisco: Freeman, 1982:132.
11. Гуренко ФІ. Екологія. Цивілізація. Ноосфера [Текст] / ФІ Гуренко. М.: Наука, 1987:180.
12. Фесенкова ЛВ. Ноосферное мышление и современная экологическая ситуация. Высшее образование в России. 2008;1:142-147.
13. Даймонд Джаред. Зброя, мікроби і сталь: Витоки нерівностей між народами [Текст] / Пер. з англ. Т Цимбала. К.: Видавнича група, 2018:512.
14. Дзєман, МІ. Пандемія COVID-19: український контекст проблеми з точки зору пересічного лікаря загальної практики [Текст] / МІ Дзєман. Практикуючий лікар. 2020;2:25-43. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/591/507>
15. Knapp Alex. Secret history of first coronaviruses. Forbes Staff [Електронний ресурс] / Knapp Alex // Режим доступу: <https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#2e84d33471d6>
16. Дзюблик ІВ. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання [Текст] / ІВ Дзюблик, ОВ Кукало. Український пульмонологічний журнал. 2015;4:53-59. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/15/pdf15-4/53.pdf>
17. Peiris JS. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [Текст] / JS Peiris, CM Chu, VC Cheng, [et al.]. Lancet. 2003;361:1767-1772.
18. Christian MD. Severe acute respiratory syndrome [Текст] / MD Christian, SM Poutanen, MR Loutfy [et al.]. Clin Infect Dis. 2004;38:1420-1427.
19. Mahony JB. Molecular diagnosis of severe acute respiratory syndrome: the state of the art. [Текст] / JB Mahony, S Richardson. J Mol Diagn. 2005;7:551-559.
20. De Groot RJ, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. J Virol. Published ahead of print 15 May 2013. doi:10.1128/JVI.01244-13.
21. WHO MERS-CoV Global Summary and risk assessment. 5 December 2016 WHO/MERS/RA/16.1 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/mers/mers-summary-5december2016.pdf?sfvrsn=f061dca9_1
22. Ng DL, Al Hosani F, Keating MK. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. Am J Pathol. 2016;186:652-658. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093852/>

23. COVID-19 | SARS-CoV-2 Coronavirus Portal. Global Biodefense (en-US). Процитовано 2020-03-22 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://globalbiodefense.com/novel-coronavirus-covid-19-portal/>
24. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses. Процитовано 18 January 2020 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov>
25. Severe acute respiratory syndrome (SARS). BMJ Best Practices. — BMJ Publishing Group, 2020. — 17 March. (Узагальнення різних даних для фахівців) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.sbn.org.br/fileadmin/diversos/BMJ_Best_Practice_COVID_May_2020.pdf
26. Феценко, ЮІ. Особливості ураження легень при COVID-19 / ЮІ Феценко, ОА Голубовська, ОЯ Дзюблик, ВК Гаврисяк, ЯО Дзюблик, ІВ Ліскіна. Український пульмонологічний журнал. 2021;1:5-14. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/21/pdf21-1/5.pdf>
27. COVID-19: від епідеміології до лікування (Матеріал опублікований у виданні European Heart Journal (2020; 41 (22): 2092-2112) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://health-ua.com/article/61326-COVID19-vid-epidemolog-dolkuvannya>
28. Комісаренко, СВ. Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії [Текст] / СВ Комісаренко. Вісник Національної Академії наук України. 2020;8:29-71.
29. Ширококов ВП. Коронавірус та інші емерджентні інфекції [Текст] / ВП Ширококов. Український медичний часопис. 2020;2(1) (136) — III/IV [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/175048/koronavirus-ta-inshi-emerdzhentni-infektsiyi>
30. Іванов ВП. Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці [Текст] / ВП Іванов. Укр. мед. часопис. 2013;1(93):97-101.
31. Комісаренко, Сергій. Світова коронавірусна криза [Текст] / Сергій Комісаренко. К.: ЛАТ&К, 2020:120.
32. 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;34(5): 6017-26. DOI: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://doi.org/10.1096/fj.202000782>.
33. Шатунова ПО. Ангіотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 [Текст] / ПО Шатунова, АС Быков, ОА Свѣтлич, ВВ Зверев. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020;4:339-345.
34. Hamming I, Cooper ME, Haeghtmans BL, Hooper NM, Korstanje R, Osterhaus AD, et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J. Pathol.* 2007;212(1):1-11. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/http://doi.org/10.1002/path.2162>
35. Викулова ОК, Зураева ЗТ, Никанкина ЛВ, Шестакова МВ. Роль ренин-ангіотензинової системи і ангіотензинпревращающего фермента 2 типа в розвитку і течії вирусної інфекції COVID-19 у пацієнтів з сахарним діабетом. *Сахарный диабет.* 2020;23(3):242-249. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://doi.org/10.14341/DM12501>
36. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 21.05.2020; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://defeatcovid.ru/for-doctors/endoteliit-tromboz-i-angiogenez-sosudov-legkikh-pri-covid-19>
37. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный веб-сайт [Електронний ресурс] / Режим доступу: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
38. SARS-CoV-2 [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2#cite_note-13
39. Приходько-Дибська К. COVID-19: результати аутопсії [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/183365/covid-19-rezultati-autopsiyi>
40. Застосування ліків при COVID-19. Практикуючий лікар. 2021;10(2):78-90. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/636/545>
41. Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19. «Жива» клінічна настанова [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_04_kn_covid-19.pdf
42. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» Затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від «11» листопада 2021 року № 2495) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/6/34250-dn_2495_11_11_2021_dod.pdf
43. Вакцини від COVID-19 в Україні: короткі характеристики. Практикуючий лікар. 2021;10(2):76-77. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/635/544>
44. Штам Омікрон вже дав понад 50 мутацій / [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3364603-stat-omikron-vze-dav-ponad-50-mutacij-naukovec.html>
45. 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>
46. ПРОТОКОЛ «НАДАВАННЯ 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
47. ПРОТОКОЛ «НАДАВАННЯ 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
48. ПРОТОКОЛ «НАДАВАННЯ 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 «11» листопада 2020 року № 2583) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/5/27190-dn_2583_11_11_2020_dod.pdf
49. ПРОТОКОЛ «НАДАВАННЯ 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
50. 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-tyazhkoji-gostroji-respiratornoji-infektsiyi-pri-pidozri-na-zahvoryuvannya-covid-19.pdf
51. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕКАСАН® [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?%5B24656%5D>
52. СЕПТЕФРИЛ (SEPTEFRIUM) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/273096/>
53. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Протефлазид® (зі змінами, згідно з наказом МОЗ України від 06.08.2021 р. № 1680).
54. Методи профілактики коронавірусної інфекції декаметоксимом у дорослих осіб [Текст]: інформаційний лист — екстрений / Інститут фізіатрії і пульмонології ім. ФГ Яновського АМН України. К., 2020:4. [Електронний ресурс]. Укладачі: Дзюблик ОЯ, Дзюблик ІВ, Дзюблик ЯА та ін. — Режим доступу: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/ip_3_2020.pdf
55. Антивірусна активність флаваноїдного препарату Протефлазид® [Текст]: Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я / ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. ЛВ Грошавецького НАМН України», Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ. К., 2021:4.
56. Рекомендаційний лист НАМН України від 16.03.2021 р. № 5-03/487 щодо доцільності використання препарату Протефлазид®, краплі, при COVID-19.
57. Grynevych O. Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 in the conditions of SARS-CoV-2 [Текст] / O Grynevych, S Borshov, V Matyash et al. *Pol Med J.* 2021. XLIX (292):255-265.

58. Дзедман МІ. Протоколи «надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби» у реаліях першого року пандемії: погляд лікаря загальної практики та гематолога [Текст] / МІ Дзедман, ІО Родіонова. Практикуючий лікар. 2021;1:5-17. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/611/524>
59. Родіонова, ІО. Антитромботична терапія на перших етапах SARS-CoV-2 агресії — важливий чинник підвищення ефективності лікування COVID-19 [Текст] / ІО Родіонова, МІ Дзедман. Практикуючий лікар. 2021;1:24-29. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/613/526>
60. ПРОТОКОЛ «НАДАВАННЯ 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 20 вересня 2021 року № 1979) [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/6/33091-dn_1979_20_09_2021_dod.pdf
61. Британський регулятор першим у світі дозволив використовувати препарат компанії Merck для лікування COVID-19 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://ua.interfax.com.ua/news/general/777698.html>
62. Haseltine WA. Supercharging New Viral Variants: The Dangers Of Molnupiravir (Part 1) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.forbes.com/sites/williamhaseltine/2021/11/01/supercharging-new-viral-variants-the-dangers-of-molnupiravir-part-1/?sh=4174b5d96b15>
63. Toots Mart. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia [Текст] / Mart Toots, Jeong-Joong Yoon, Robert M Cox et. al. Sci Transl Med. 2019 Oct 23;11(515): eaax5866. doi: 10.1126/scitranslmed.aax5866 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6848974/>
64. Toots Mart. Quantitative Efficacy Paradigms of the Influenza Clinical Drug Candidate EIDD-2801 in the Ferret Model [Текст] / Mart Toots, Jeong-Joong Yoon, Michael Hart et. al. Transl Res. 2020 Apr;218:16-28. Published online 2019 Dec 25. doi: 10.1016/j.trsl.2019.12.002 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568909/>
65. Ahmad B, Batool M, Ain O, Kim MS, Choi S. Exploring the Binding Mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor through Molecular Dynamics and Binding Free Energy Simulations / International Journal of Molecular Sciences. 2021;22:9124. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430524/>
66. Уряд погодив закупівлю препаратів від COVID-19 «Молнупіравір» та «PF-07321332/ритонавір» у разі їхніх успішних клінічних випробувань [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/news/urjad-pogodiv-zakupivlju-preparativ-vid-covid-19-molnupiravir-ta-pf-07321332-ritonavir-u-razi-ihnih-uspihniklinichnik-viprobuvan>
67. Дзедман, МІ. Пандемія COVID-19: український контекст проблеми з точки зору пересічного лікаря загальної практики [Текст] / МІ Дзедман. Практикуючий лікар. 2020;2:25-43 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/591/507>
68. Свінціцький АС, Дзедман МІ. Хвороби органів дихання [Текст] / В кн.: Внутрішня медицина: Порадник лікарю загальної практики: навчальний посібник (ВНЗ ІV р. а.) / АС Свінціцький, ОО Абрагамович, ПМ Боднар та ін.; за ред. АС Свінціцького. К.: ВСВ «Медицина», 2014: 272-408.
69. Гриневич ОЙ. Протефлазид® vs COVID-19: успіхи досліджень [Текст] / ОЙ Гриневич, ОЛ Панасюк, СП Борщов, ВІ Матяш. Укр. мед. часопис. 2021;(145): ІХ/Х. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/218991/proteflazid-sup-sup-i-vs-i-covid-19-uspihi-doslidzen>
70. Момотюк ЛЕ, Ященко ЛО, Мотузка ОМ. Заключний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазид, краплі в умовах COVID-19». Національна академія статистики, обліку та аудиту. К., 2020:38.
71. 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. ЛВ Громашевського НАМН України, керівн. СЛ Рибалко; викон.: ДБ Старосила [та ін.]. К., 2020:42 с. — Інв. № І-01 від 18.01.2020 р.
72. Давидова ТВ. Імунологічні особливості пацієнтів з постковідним синдромом [Текст] / ТВ Давидова. Современная Фармація. 2021:42-51.
73. Давидова ТВ. Підходи до діагностики та лікування пацієнтів з постковідним синдромом [Текст] / ТВ Давидова. Современная Фармація. 2021:52-61.
74. Давидова ТВ. Імунологічні основи COVID-19 та пост-ковідного синдрому. Напрямки та обґрунтування терапії на прикладі клінічного випадку пацієнтки з бронхіальною астмою [Текст] / ТВ Давидова. Современная Фармація. 2021:67-76.
75. Давидова ТВ. Пост-ковідні розлади здоров'я — пост-ковідний синдром: клінічний випадок практикуючого лікаря [Текст] / ТВ Давидова. Современная Фармація. 2021:52-59.
76. ДУ ІЕХ 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. ЛВ Громашевського, протокол № 3, 6 с.
77. Дерябин ОН. Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия коронавируса с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные [Текст] / ОН Дерябин, МП Завелевич, ДБ Старосила и др. Укр. мед. часопис. 2020; 3(137),1:1-5.
78. Пальчиковська ЛГ. Антивирусные свойства растительных флавоноидов — ингибиторы синтеза ДНК и РНК [Текст] / ЛГ Пальчиковська, ОВ Васильченко, МО Платонов и др. Viroluturs and Cell. 2013;29(2):150-156.
79. Корпоративна інформація ТОВ «НВК «Екофарм» [Текст] / Терапевтика імені професора ММ Бережницького. 2021;2(3):75-76 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://zn.ua/ukr/UKRAINE/protokol-moz-ukrajini-dlja-likuvannja-koronavirusu-mistit-fatalni-pomilki-vladislav-onishchenko.html>
80. 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: October 21, 2020. 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
81. Coronavirus: Aspirin may help prevent infection, Israeli study shows [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.jpost.com/health-science/coronavirus-aspirin-may-help-prevent-infection-israeli-study-shows-661682>
82. Протокол МОЗ України для лікування коронавірусу містить фатальні помилки — Владислав Онищенко [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://zn.ua/ukr/UKRAINE/protokol-moz-ukrajini-dlja-likuvannja-koronavirusu-mistit-fatalni-pomilki-vladislav-onishchenko.html>
83. Лікування Covid-19: помилки у протоколі МОЗ та дивні метаморфози діючої речовини в ліках [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://health.fakty.com.ua/ua/napulsi/likuvannya-covid-19-pomylyky-u-protokoli-moz-ta-dyvni-metamorfozy-diyuchoyi-rechovyny-v-likah/?fbclid=IwAR0GdnJ7E4HRDJWJltWbaASIOvKP9qm5JLLF16C22J86Od8FsNePp5eHjs>

Надійшла до редакції 14.12.2021 р.

THE COVID-19 PANDEMIC: FROM ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION TO CORONAVIRUS DISEASE

M.I. Dzeman

Abstract

The article presents actual aspects of the COVID-19 pandemic in the discourse of providing medical care for patients at the stage of ARVI and coronavirus disease treatment.

Keywords: pandemic COVID 19, ARVI, coronavirus disease, direct-acting antiviral agents.