



# COVID-19: поточний стан проблеми, помилки та наслідки

**15 грудня відбулася щорічна науково-практична конференція «Інфекційні хвороби: сучасні виклики та проблеми діагностики». Доповідь на тему «COVID-19: поточний стан проблеми, помилки та наслідки» представила завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська.**



О.А. Голубовська

«Коронавірусна хвороба (COVID-19) уже змінилася, і ми повинні винести певну науку, проаналізувати помилки й готуватися до наступних викликів», – почала свою доповідь Ольга Анатоліївна. Вона наголосила, що завершення надзвичайної фази пандемії COVID-19, яке було оголошене Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) 5 травня 2023 р., є можливістю озирнутися на несправедливості, котрі перешкоджали реагуванню громадської охорони здоров'я на виклики та підходи до діагностики й лікування цього захворювання, оскільки пандемія повністю не завершилася, закінчилася лише її надзвичайна фаза, що супроводжувалася безпрецедентними адміністративними заходами, але в післяпандемічний період людство ще не увійшло.

## Поточний стан проблеми COVID-19

Станом на 31 травня 2022 р. у світі зареєстровано 6,9 млн смертей від COVID-19 (17,2 млн розрахункових смертей). Ця приголомшлива кількість загиблих є глибокою трагедією та водночас глобальним провалом на багатьох рівнях. При цьому протягом 2,5 років пандемії пошук походження SARS-CoV-2 залишається неповним і непереконливим. Було ідентифіковано два основні можливі шляхи появи SARS-CoV-2: природна зоонозна передача від тварини до людини й далі від людини до людини або з досліджень трьома можливими шляхами – інфікування дослідника в полі при заборі зразків, у лабораторії при вивченні вірусів, зібраних у їхньому природному середовищі, та в лабораторії при вивченні вірусів, які були генетично модифіковані (вітік) (Sachs J. et al., 2022).

У європейському ретроспективному аналізі було виявлено значно вищий ризик внутрішньолікарняної смертності в пацієнтів із варіантом SARS-CoV-2 Omicron порівняно з інфекцією грипу А чи В (відносний ризик (ВР) 1,54; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,18-2,00;  $p=0,002$ ). В іншому ретроспективному дослідженні, проведеному в США восени та взимку 2022-2023 рр., було виявлено значно вищий ризик внутрішньолікарняної смертності серед пацієнтів із COVID-19 порівняно з хворими на грип (ВР 1,61; 95% ДІ 1,29-2,02).

Пані Голубовська окремо зупинилася на поточному стані проблеми COVID-19 і зазначила, що SARS-CoV-2 є дуже мінливим вірусом, нові мутації зазвичай підвищують його контагіозність. За останній рік не виявлено варіантів вірусу, що спричиняють стурбованість. При цьому нові варіанти уникають природного та штучного імунітетів, але навіть у разі підвищення захворюваності летальність не зростає.

3 березня 2023 р. Європейський центр із профілактики та контролю захворюваності (ECDC) деескалував ВА.2, ВА.4 та ВА.5 зі списку варіантів SARS-CoV-2, що спричиняють занепокоєння (VOC), оскільки ці батьківські лінії більше не циркулюють. ECDC продовжуватиме класифікувати та звітувати про конкретні підлінії

SARS-CoV-2, що поширюються, котрі відповідають епідеміологічній ситуації. Наразі немає варіантів SARS-CoV-2, які відповідають критеріям VOC.

Незважаючи на це, нова хвиля, що спричиняється SARS-CoV-2 Omicron, має відмінний від інших перебіг із негативними наслідками на організм, які ще недостатньо вивчені, а саме:

- інтенсивніша передача вірусу та залучення до епідеміологічного процесу дітей різного віку;
- коротший інкубаційний період;
- тяжчий перебіг хвороби в осіб із коморбідністю: розвиток декомпенсації на тлі цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності;
- розвиток декомпенсації спостерігається навіть в осіб молодого віку;
- характеризується розвитком тромбозів, іноді в дебюті захворювання;
- зростання випадків транзиторної енцефалопатії, що виникають навіть у дебюті захворювання.

## Позитивний і негативний досвід під час поширення COVID-19

Цікавий досвід подолання спалахів COVID-19 у Тайваню. Більшу частину 2020 р. COVID-19 був рідкістю для Тайваню, незважаючи на те що до січня 2020 р. було багато подорожей до Китаю, включаючи Ухань. Завдяки широкому тестуванню та відстеженню контактів вони придушили два великі спалахи: в березні 2020 р. та влітку 2021 р., звівши місцеві випадки до нуля. На травень 2023 р. у Тайвані загинули 853 людини.

О.А. Голубовська нагадала, що найбільше постраждали під час пандемії США, але якби ця країна мала такий самий рівень смертності, як у Тайвані, то було б втрачено 12 тис. людей, а не понад 1 млн. Досвід Тайваню показує, що навіть на початку січня 2020 р. було достатньо інформації, щоб занепокоїтися щодо вірусу, а отже, був потенціал для придушення будь-якого спалаху.

## Помилки протидії поширенню

• Представники громадської охорони здоров'я тривалий час не визнавали, що COVID-19 поширювався безсимптомними людьми.

• Газета South China Morning Post повідомила, що китайські чиновники виявили випадки, які датуються 17 листопада 2019 р.

• Ближче до кінця грудня в лікарнях Уханя було відомо, що хворі пацієнти поміщені на карантин, але медичний персонал продовжує заражатися, що було явним доказом передачі інфекції від людини до людини та першим кроком до пандемії.

• 31 грудня 2019 р. представники охорони здоров'я Уханя визнали 27 випадків «незрозумілої пневмонії», спричиненої вірусом, але стверджували, що немає жодних доказів «очевидної передачі від людини до людини».

• Наступного дня китайські державні ЗМІ оголосили, що влада притягнула до дисциплінарної відповідальності 8 осіб за поширення чуток про вірус, у тому

числі доктора Лі Веньяна, який зазначив, що випадки таємничої пневмонії нагадують SARS і закликав колег носити захисне спорядження.

• Лише 20 січня 2020 р. влада Китаю публічно визнала, що вірус явно передається від людини до людини. Через 3 дні закрили місто Ухань.

• 11 січня 2020 р. китайський учений дозволив австралійському колезі завантажити геном вірусу в генний банк без офіційного дозволу. Весь світ зміг побачити, що це новий коронавірус, тісно пов'язаний із SARS. Наступного дня лабораторію вченого закрили.

• 26 січня 2020 р. міністр охорони здоров'я Китаю озвучив на пресконференції попередження, що люди без симптомів можуть передавати вірус.

• На тому самому тижні в статті The Lancet було задокументовано випадок безсимптомного ураження легень.

• Багато органів охорони здоров'я ігнорували, заперечували та навіть применшували докази поширення без симптомів. Наприклад, чиновникам у США знадобилося часу до кінця березня, щоб визнати, що люди без симптомів можуть бути заразними.

Отже, 20 січня 2020 р. офіційно було заявлено про різкий підйом захворюваності в Китаї, 30 січня ВООЗ оголосила цей спалах надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, а вже в лютому відбулося швидке поширення вірусу в різних країнах світу.

## Проблеми терапії COVID-19

На початку пандемії не було методів лікування, які відповідали би принципам доказової медицини. Уся увага була прикута до апарату штучної вентиляції легень, а не своєчасному лікуванню хвороби. Наприкінці березня 2020 р. у нашій країні було прийнято закон «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, спрямованих на запобігання виникненню та поширенню COVID-19», у якому зазначалося, що «в інтересах лікування особи, хворої на COVID-19, підтвержену за результатами лабораторного тестування, можуть також застосовуватися методи лікування та/або профілактики COVID-19, якщо такі методи профілактики та/або лікування допущені офіційним органом США, країн – членів Європейського Союзу, Великої Британії, Швейцарської Конфедерації, Японії, Австралії, Канади, Китайської Народної Республіки, Держави Ізраїль до застосування при лікуванні та/або профілактиці COVID-19 у відповідній країні або на території Європейського Союзу, відповідно до рішення центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику в галузі охорони здоров'я, за умови отримання згоди на медичне втручання відповідно до цих Основ».

Ольга Анатоліївна зауважила, що в жовтні 2020 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) затвердило ремдесивір як перший препарат для лікування коронавірусної інфекції, хоча в цей же час

з'явилися повідомлення про те, що препарат не знижує показники смертності від COVID-19 (Pan H. et al., 2020); це заплутувало лікарів-практиків. У подальших дослідженнях ефективність ремдесивіру було достовірно доведено. Зокрема, в аналізі 562 учасників, випадково розподілених у співвідношенні 1:1 для прийому ремдесивіру або плацебо, ремдесивір продемонстрував статистичне значуще зниження ризику госпіталізації, пов'язаного з COVID-19, на 87% або смерті від усіх причин до 28 днів (Gottlieb R.L. et al., 2022).

У 2021 р. спеціалісти ВООЗ розкритикували Україну за плани витратити понад 100 млн грн на закупівлю препарату тоцилізумаб, назвавши його експериментальним лікуванням, але з огляду на його високу ефективність уже 6 липня 2021 р. наполегливо рекомендували його до використання в усіх країнах світу.

## Наслідки фатальних помилок

• Надзвичайно висока летальність від потенційно виліковної хвороби.

• Підрив довіри до медичної спільноти світу, в тому числі експертного середовища, міжнародних інститутів, що формують політику в галузі охорони здоров'я.

• Підрив довіри до імунопрофілактики інфекційних хвороб.

## Інфекційний процес у разі COVID-19 та особливості терапевтичних підходів

До основних чинників, що впливають на тяжкість розвитку інфекційного процесу, спричиненого будь-якими збудниками, належать:

- 1) вірулентність збудника;
- 2) доза мікроорганізму – єдиний показник, на який можна вплинути терапевтично;
- 3) генетично зумовлені особливості імунної відповіді.

Відомо, що імунологічна реактивність організму завжди конкретна щодо різних антигенів. Будь-який організм може бути імунологічно високореагуючим на один антиген і низькореагуючим – на інший. При цьому один і той самий антиген спричиняє імунну відповідь різної сили в організмів різних генотипів, і навпаки: один і той самий організм по-різному реагує на різні антигени, а генетично детермінована різниця в «силі» імунної відповіді не зникає навіть під впливом іонізуючої радіації.

Пандемія COVID-19 виявила недоліки сучасних підходів до рекомендацій із лікування таких хвороб. Серед іншого доповідь відзначила відсутність рандомізованих контрольованих досліджень, а також їхній невдалий дизайн на початку пандемії. У разі виникнення таких нестандартних ситуацій варто пам'ятати, що закономірності розвитку інфекційного процесу однакові, а отже, схожими є й принципи лікування таких хворих. І головним чинником є раннє застосування етіотропних або специфічних препаратів, які здатні пригнічувати реплікацію збудника.



Крім того, метою лікування хворих на інфекційну патологію є не просто їх одужання, а одужання без ускладнень та/або наслідків. Це також досягається тільки раннім лікуванням, іще до того, як стан хворого почне погіршуватися.

Рання протівірусна терапія COVID-19 також запобігає розвитку її тривалих наслідків. Наприклад, у травні 2023 р. в журналі The Lancet було опубліковано дослідження, котре показало, що застосування Паксловіду знижувало ризик затяжної коронавірусної інфекції на 26%, молнупіравіру – на 14% (Liu J. et al., 2023). Тобто вчасне лікування зменшувало ризик розвитку затяжної COVID-19, що має 287 унікальних клінічних проявів, серед яких когнітивні розлади, втома, випадіння волосся, втрата маси тіла, болі в суглобах та ін. (Deer R.R. et al., 2021).

### Вплив протівірусних препаратів на вірусне навантаження

У 2021 р. американські вчені провели систематичний огляд, у який було включено 36 досліджень (7222 пацієнти), та відзначили помітний зв'язок між вірусним навантаженням у ротоглотці на початку симптомів із тяжкістю COVID-19 і лікуванням в інтенсивній терапії. У більшості з цих досліджень повідомлялося про найвищі вірусні навантаження за появи симптомів (Shenoy S., 2021). Високе вірусне навантаження впливає на клінічні наслідки тяжкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого SARS-CoV-2. «Це закономірність розвитку інфекційного процесу», – констатувала О.А. Голубовська.

### Ефективність протівірусних препаратів прямої дії

Нірматрелвір, посилений ритонавіром, – єдиний препарат специфічної терапії COVID-19. Він демонструє близько 88% зниження ризику госпіталізації або смерті порівняно з плацебо ( $p < 0,001$ ) і близько 94% зниження ВР госпіталізації та смерті в пацієнтів віком  $\geq 65$  років порівняно з плацебо (Hammond J. et al., 2022).

Якщо немає обмежень у постачанні чи матеріально-технічному забезпеченні, профілактика та лікування інфекції SARS-CoV-2 можуть бути призначені будь-якій особі, котра відповідає вимогам згідно з інструкціями з використання лікарських засобів.

Це саме стосується й енісамію йодиду (лікарський засіб Амізон®), який відповідно до класифікації Центру з методології статистики лікарських засобів ВООЗ віднесений до групи протівірусних препаратів. У 2019 р. у лабораторії Аарт'яна те Велтуїса (Кембридж, Велика Британія) було відкрито прямий інгібувальний ефект енісамію йодиду на вірусну РНК-полімераза (в тому числі SARS-CoV-2 та грипу А/Н1N1), який здійснюється його активним метаболітом VR17-04.P. При цьому він не чинить негативної дії на життєздатність уражених вірусом клітин. Трохи раніше науковою спільнотою під керівництвом Бернадетт Ковач ідентифіковано активний транспортер OСТ1 для закачування енісамію йодиду в нормальні бронхоепітеліальні клітини, що вистилають дихальний тракт людини та є воротами для грипозної інфекції (Elli S. et al., 2021; Verthuis A.J.W. et al., 2021).

### Особливості лікування на догоспітальному етапі

Пані професор, спираючись на власний клінічний досвід, застерегла лікарів від призначення кортикостероїдних препаратів на догоспітальному етапі, за винятком випадків невідкладних станів та/або

разового ситуативного застосування (наприклад, злаякісна гіпертермія). Вона не рекомендувала призначати нірматрелвір, посилений ритонавіром, без урахування лікарських взаємодій (наприклад, заборонено разом із ривароксабаном), антикоагулянти та комбінацію антикоагулянтів із дезагрегантами, а також заміняти прийом протівірусних препаратів від COVID-19 препаратами для лікування грипу (озельтамівір).

Окремо Ольга Анатоліївна зупинилася на чинниках, що впливають на відмову в призначенні протівірусної терапії, та віднесла до них:

- 1) суб'єктивні:
  - нетяжкий стан у дебюті хвороби створює хибне уявлення про її перебіг загалом;
  - надмірна тривожність лікаря щодо токсичності препаратів;

• недовіра щодо ефективності внаслідок вираженого очікуваного ефекту (закономірності розвитку інфекційного процесу при вірусних і бактеріальних інфекціях різні) та/або невміння правильно оцінити таку ефективність (наприклад, температура тіла не є основним критерієм тяжкості);

• заполітизованість: зсув акценту від реальної мети лікування до зацікавленості фармакологічних компаній;

• запізня діагностика (наприклад, за негативних специфічних тестів);

2) об'єктивні:

• відсутність доступу до препаратів;

• наявні протипоказання, що унеможливають призначення тих чи інших засобів;

• пізні звернення хворих та/або розвиток дихальної недостатності (тільки для пероральних засобів).

### Висновки

• У період спалахів емерджентних інфекційних хвороб оптимальними варто вважати максимальну госпіталізацію всіх хворих та ізоляцію контактів.

• Для надання медичної допомоги більшості хворих на COVID-19 не потрібно високотехнологічне обладнання.

• У цих умовах найуразливішими виявилися високорозвинені країни з низьким ліжковим фондом.

• Міжнародні рекомендації можуть бути помилковими та/або запізними внаслідок надзвичайної заполітизованості проблеми та відвертого лобізму.

• Для профілактики тяжкого перебігу хвороби необхідна рання етіотропна та патогенетична терапія.

Підготувала **Юлія Котикович**

37

25 років практичного застосування в Україні

Фармак

# Амізон®

оригінальний протівірусний засіб з прямою протівірусною дією<sup>1</sup>

Амізон Макс довів протівірусну ефективність при COVID-19 в багатоцентровому подвійному рандомізованому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні<sup>2</sup>

1 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон; 2 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон Макс; 3 - Реєстраційне посвідчення № Р/97770/16 від «6» березня 1997р. (наказ МОЗ України від 13 вересня 2000 р. № 1422)  
Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/6493/01/01, від «28» квітня 2017 р. (наказ МОЗ України від «20» січня 2021 р. № 90), Р.П. № UA/6493/01/02, від «28» квітня 2017 р. (наказ МОЗ України від «20» січня 2021 р. № 478), Р.П. № UA/12415/01/01, від «4» липня 2017 р. (наказ МОЗ України від «10» вересня 2021 р. № 1922), Р.П. UA/11862/01/01 №2779 від 02.12.2020. Виробник: АТ «Фармак». Місцезнаходження: Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. тел.: +38 (044)239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86/ e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/02/2023/АМІ/І/001