



I.I. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини
Харківського національного медичного університету

Нутрицевтики та рослинні екстракти: промінь надії у боротьбі з COVID-19

Інформація щодо поповнення в сімействі коронавірусів стала неприємною звісткою для населення всієї земної кулі – стрімке поширення коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому-2 (SARS-CoV-2), пандемія нового інфекційного захворювання стали причинами швидкого пошуку лікарських засобів, нутрицевтиків і рослинних екстрактів, здатних протистояти інфікуванню SARS-CoV-2 або прискорювати процеси одужання, відновлення після коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).



I.I. Князькова

Результати майже 12-місячного напруженого лабораторного та клінічного вивчення COVID-19 дозволяють стверджувати, що легені й шлунково-кишковий тракт є не єдиними локаціями, котрі зазнають патогенного впливу SARS-CoV-2. Встановлено, що контакт SARS-CoV-2 з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) є важливим, але не основним патогенетичним механізмом розвитку COVID-19; доведений вплив ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції, дисліпопротеїнемії на формування COVID-19-асоційованих ускладнень. З'явилися дані доказової медицини, що демонструють здатність деяких природних речовин і нутриєнтів (амінокислот, рослинних екстрактів, вітамінів) підвищувати захисні сили організму, зменшувати ймовірність розвитку ускладнень COVID-19 та прискорювати відновлення організму. Пропонуємо до уваги наших читачів огляд основних результатів метааналізів, систематичних оглядів, клінічних досліджень, які розкривають ці дані.

COVID-19 та ураження міокарда: далеко не виняток

Перші згадки можливого впливу SARS-CoV-2 на міокард наводяться у звіті китайських учених, котрі аналізували перебіг захворювання в пацієнтів Уханської клініки (з лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19 (n=41): підвищення рівня серцевого тропоніну I (hs-cTnI; >28 пг/мл) констатовано в 5 (12%) хворих (Huang C. et al., 2020). В іншій оглядовій роботі (n=138), виконаній в другому Уханському стаціонарі, ураження міокарда діагностовано винятково в хворих на COVID-19, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (BPIТ; n=36): середні значення hs-cTnI (11,0 пг/мл vs 5,1 пг/мл; p=0,004) і креатинінкінази-MB (18,0 vs 13,0; p<0,001) достовірно перевищували аналогічні показники в пацієнтів інших відділень (Wang D. et al., 2020). Ґрунтуючись на отриманих даних, С. Huang і D. Wang уперше повідомили про розвиток кардіальних ускладнень, спровокованих SARS-CoV-2, які клінічно маніфестують гострим міокардитом.

Клінічні дані, зібрані протягом 2020 р., проаналізовано в декількох метааналізах. Автори метааналізу 16 досліджень (n=4448) R. Pranata та співавт. (2020) стверджують, що наявність супутніх серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію є фактором ризику несприятливого прогнозу (відносний ризик (ВР) 2,23; p<0,001), тяжкого перебігу COVID-19 (ВР 2,25), смерті (ВР 2,25; p<0,001). Згодом встановлено, що SARS-CoV-2 не просто ускладнює перебіг існуючих ССЗ, а й здатний самостійно спровокувати різні кардіальні порушення. Згідно з метааналізом S. Kuntsoor і співавт. (2020), що базувався на результатах 17 досліджень (n=5815), поширеність нових випадків серцевої недостатності в хворих на COVID-19 становить 17,6%, ушкодження міокарда – 16,3%, аритмії – 9,3%, гострого коронарного синдрому – 6,2%, раптової зупинки серця – 5,7%, дисемінованого внутрішньосудинного згортання – 5,6%.

Точні патогенетичні механізми розвитку кардіальних проявів COVID-19 ще належить з'ясувати, але до найімовірніших патогенетичних шляхів належать прямий кардіотоксичний вплив SARS-CoV-2, системне запалення, невідповідність кількості кисню, що надходить до серця, метаболічним потребам міокарда, розрив бляшки та коронарний тромбоз, побічна дія медикаментів, сепсис, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, посилення системного тромбоутворення, електролітний дисбаланс (S. Kuntsoor et al., 2020).

SARS-CoV-2 та ліпідний обмін

Якщо здатність SARS-CoV-2 спричиняти кардіологічні ускладнення вже доведена, то вплив вірусу на ліпідний обмін продовжує активно обговорюватися. З одного боку,

особливістю віріона SARS-CoV-2 є наявність ліпідного бішару, який оточує РНК. Ліпіди необхідні SARS-CoV-2 для злиття з мембраною клітини-господаря, забезпечення процесів власної реплікації, ендоситозу й екзоцитозу (Abu-Farha M. et al., 2020). Надходження SARS-CoV-2 до клітини (ендоцитоз), вихід синтезованих віріонів (екзоцитоз) відбуваються за умов взаємодії ліпідної оболонки вірусу з мембраною клітини-господаря. Існує думка, що SARS-CoV-2 «атакує» біосинтез ліпідів і сигнальні шляхи, які його регулюють, змінюючи життєдіяльність клітин людини для виробництва ліпідів, необхідних для утворення нових віріонів (рис. 1).

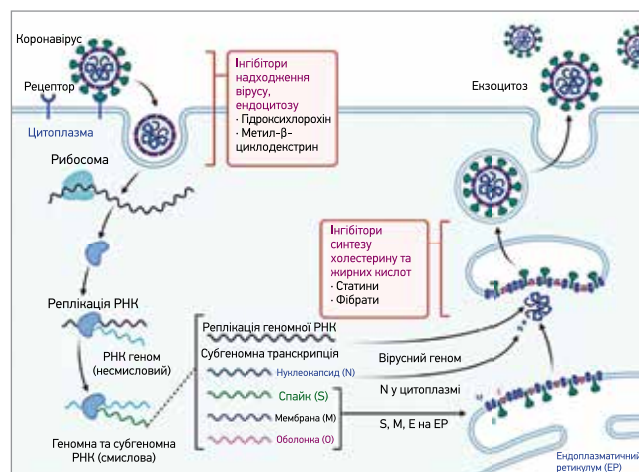


Рис. 1. Життєвий цикл SARS-CoV-2 та можливий вплив ліпідомодифікуючих препаратів, які здатні протидіяти вірусу, обмежуючи надходження, ендоситоз шляхом інгібування синтезу холестерину, жирних кислот (за Abu-Farha M. et al., 2020)

З іншого боку, низка клінічних досліджень довела здатність статинів зменшувати ймовірність летальних випадків: ризик загальної смертності в когорті хворих, які отримували статини (n=1219) та не приймали ці ліки (n=12 762), склав відповідно 5,2% і 9,4% (p<0,05; Zhang X. et al., 2020). Статини на 73% зменшують ймовірність швидкого прогресування захворювання в хворих, які знаходилися у BPIТ та отримували статинотерапію, порівняно з пацієнтами цих самих відділень, котрі не приймали статини (Rodriguez-Nava G. et al., 2020). С. Kow та співавт. (2020) спростували припущення щодо недоцільності використання статинів при COVID-19; вони провели метааналіз 4 досліджень (n=8990) та встановили, що статинотерапія дозволяє достовірно знизити ризик фатальних наслідків, тяжкого перебігу COVID-19 на 30% (відношення шансів (ВШ) 0,70) порівняно з відсутністю прийому статинів. Такий, безсумнівно, сприятливий ефект пояснюють гіполіпідемічною, протизапальною дією статинів, наявністю в них імуномодулювальних і протизапальних властивостей, здатністю стабілізувати атеросклеротичні бляшки (Abu-Farha M. et al., 2020).

На думку R. Rossi та співавт. (2020), статини слід призначати хворим на COVID-19 з коморбідною патологією серця, адже вони дають змогу знизити рівень смертності на 13,1%. Деякі вчені наполягають на недоцільності застосування статинів у всіх інфікованих SARS-CoV-2: ці ліки потрібно рекомендувати ослабленим хворим, пацієнтам похилого віку (De Spiegeleer A. et al., 2020), особам із супутніми ССЗ (Castiglione V. et al., 2020); в інших випадках можливим є використання статиноподібних засобів.

Окислювальний стрес: один зі стовпів COVID-19

S. Derouiche та співавт. (2020), автори систематичного огляду, пояснюють ураження легень, міокарда, ендотелію, нирок, печінки на тлі інфікування SARS-CoV-2 виробленням активного інтерлейкіну (ІЛ)-1, посиленням синтезу

прозапальних ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-12, зростанням концентрації інтерферону-γ, фактора некрозу пухлини (ФНП), ІЛ-8. Установлено, що підвищення рівня прозапальних цитокинів провокує розвиток цитокинового шторму, ініціює дегрануляцію нейтрофілів / макрофагів та утворення активних форм кисню, індукує прогресування окислювального стресу. Окислювальний стрес, спровокований дисбалансом між умістом окисдантів і антиоксидантів, чинить потужний негативний вплив на процеси ремоделювання позаклітинного матриксу, мітохондріального дихання, проліферації клітин та механізми захисту легень, міокарда (Derouiche відновлення, систему імунного контролю, посилює гостре ушкодження різних органів і систем).

Однією зі стратегій, спрямованих на запобігання ініціації окислювального стресу, є застосування антиоксидантів. Нині тривають клінічні дослідження ефективності різних антиоксидантів: вітамінів А, С, D, мелатоніну, ресвератролу, відновленого глутатіону, N-ацетилцистеїну, силімарину, кверцетину, куркуміну, босвелії, лікопену, полікозанолу; продовжують вивчати антиоксидатні властивості статинів, колхіцину, амідарону (Beltrán-García J. et al., 2020).

COVID-19 та гіперкоагуляція

Доведено, що тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється з високим ризиком розвитку тромботичних ускладнень через помірну тромбоцитопенію, підвищення рівня D-димеру, продуктів деградації фібрину, подовження протромбінового часу. За даними систематичного огляду 16 досліджень, середня частота венозних тромбоемболій у хворих на COVID-19 становить 20% (Al-Ani F. et al., 2020). Метааналіз 20 досліджень (n=1988) підтвердив значну поширеність протромботичних станів у інфікованих SARS-CoV-2: A. Di Minno та співавт. (2020) констатували зростання поширеності венозних тромбоемболій (на 31,3%), тромбозу глибоких вен (19,8%), легеневої емболії (18,9%). Інший метааналіз 5 досліджень (Lu Y. et al., 2020) зафіксував тенденцію до зниження ризику смерті стаціонарних хворих на COVID-19 при призначенні антикоагулянтів (ВШ 0,86; p=0,218). Нині, до публікації результатів великого метааналізу, присвяченого вивченню ефективності антиагрегантів/антикоагулянтів у профілактиці тромбозів при COVID-19 (Li Y. et al., 2020), усім хворим рекомендується призначати антиагреганти/антикоагулянти з метою запобігання тромботичним ускладненням. Зазвичай пацієнтам з легкою формою захворювання рекомендують антиагреганти; за середнього/тяжкого/критичного перебігу використовують антикоагулянти (Marik P., 2020).

Полістат Композітум

Низка чинних протоколів ведення хворих на COVID-19 передбачає активне використання нутрицевтиків, рослинних екстрактів за легкого/середньотяжкого перебігу захворювання (у відновлювальному періоді) з профілактичною метою (Marik P., 2020). Значна увага приділяється природним речовинам, що містяться в продуктах і здатні зменшувати виразність окислювального стресу, активність запального процесу та тромбоутворення, нормалізувати імунну відповідь (Derouiche S. et al. 2020; Beltrán-García J. et al., 2020). Потенційними претендентами на внесення до переліку засобів ад'ювантної терапії COVID-19 є речовини, що чинять статиноподібну, гіполіпідемічну, антитромботичну дію.

Червоний рис широко відомий своєю здатністю м'яко та безпечно нормалізувати рівень холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, за що його називають натуральним статином. Природний антиоксидант лікопен (каротиноїд, який міститься в помідорах) здатний зменшувати активність окислювального стресу, атеросклеротичного ураження судин. Полікозанол,



який виділяють із цукрової тростини, нейтралізує вільні радикали, запобігає агрегації тромбоцитів і зменшує тромбоемболію, не провокуючи появи кровотечі. Стандартизовані екстракти червоного рису (100 мг), лікопену (10 мг) і поліконазолу (10 мг) є складовими компонентами дієтичної добавки **Полістат Композитум**. М'яка гіполіпемічна, антиагрегантна, антиоксидантна дія, властива **Полістату Композитуму**, може зіграти вирішальне значення в імуномодуляції, збільшенні резистентності організму проти COVID-19. Зазначені корисні властивості

Полістату Композитуму, ймовірно, дозволять знизити ризик інфікування SARS-CoV-2, поліпшити перебіг COVID-19, прискорити відновлення організму після перенесеної інфекції.

Ендотеліальна дисфункція: основа прогресування COVID-19

Ще одним важливим патогенетичним механізмом прогресування COVID-19 є ендотеліальна дисфункція; підкреслюючи важливість нормального функціонування судинного ендотелію, деякі вчені називають COVID-19 хворобою судин (Libby P. et al., 2020). Ендотелій, що являє собою моношар клітин, які вистилають внутрішню поверхню артерій, вен та капілярів, грає вирішальну роль у підтримці гомеостазу судин і згортання крові. В нормі ендотеліальні клітини експресують фактори, що сприяють розслабленню судин (оксид азоту, простагландини тощо), збільшенню кровотоку, пригніченню агрегації тромбоцитів.

Інфікування SARS-CoV-2 супроводжується зниженням ендотеліальної продукції вазорелаксуючих і антитромботичних медіаторів, збільшенням синтезу вазоконстрикторів, протромботичних факторів (Nägele M. et al., 2020). Запальний процес при COVID-19 провокує активацію ренін-ангіотензинової системи (РАС) безпосередньо, збільшуючи рівень ангіотензину I (Ang I), або опосередковано – через зниження поверхневої експресії АПФ-2 (рис. 2). АПФ-2 відповідальний за трансформацію Ang II у вазодилатор Ang (1-7), дія якого протилежна властивостям Ang II, що дозволяє зрівноважувати активацію РАС. Активація рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT1R) поряд з безпосереднім інфікуванням ендотеліальних клітин вірусом SARS-CoV-2 зумовлює зростання кількості активних форм нітрату, активацію ядерного фактора κВ, який інактивує оксид азоту (NO) та зменшує продукцію ендотеліальної NO-синтази. Активація різноманітних рецепторів цитокінів (ФНО, ІЛ-6) асоціюється з безпосереднім/опосередкованим порушенням функції ендотелію.

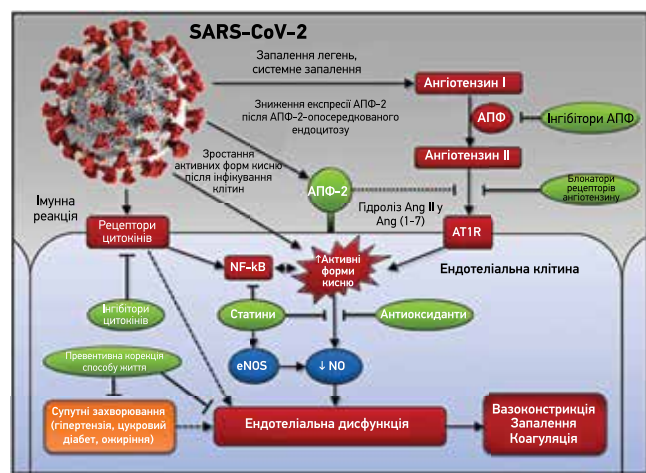


Рис. 2. Механізм ендотеліальної дисфункції при COVID-19 (за Nägele M. et al., 2020)

Примітки: Ang II – ангіотензин II, Ang (1-7) – вазодилатор, eNOS – ендотеліальна NO-синтаза, NF-κB – ядерний фактор κB.

Прогресування ендотеліальної дисфункції пов'язане з погіршенням перфузії органів, протромботичним станом і розвитком активного запалення не тільки в судинах, ендотелії, легенях, серці, нирках, а й формуванням фібринозних мікротромбів у капілярах (Zhang J. et al., 2020). Клінічні прояви ендотеліальної дисфункції при COVID-19 численні та різноманітні: емболія легеневої артерії, тромбоз глибоких вен, тромбоз церебральних вен і синусів, порушення мозкового кровообігу, серцево-судинні захворювання, гостра ішемія кінцівок, порушення

функціональної активності нирок, неврологічні ускладнення (Gavriilaki E. et al., 2020). Дані доказової медицини підтверджують зростання смертності в хворих на тяжку форму COVID-19 зі значною ендотеліальною дисфункцією (Gavriilaki E. et al., 2020; Amraei R. et al., 2020).

Імунонотрієнти – нова надія на перемогу над COVID-19

Розірвати це хибне коло можна за допомогою препаратів, що діють на основні патогенетичні етапи ураження ендотелію. На думку деяких учених, ефективним способом зменшення COVID-19-індукованої ендотеліальної дисфункції є використання таких засобів, як інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, інгібітори цитокінів, статини, а також нутрицевтики-антиоксиданти (Nägele M. et al., 2020; Gavriilaki E. et al., 2020), донатори NO (Akaberi D. et al., 2020), імунонотрієнти (вітаміни С, В6, L-карнітин, L-аргінін) (Gambardella J. et al., 2020).

У низці досліджень підкреслюється важливість нутрицевтиків як стратегії пом'якшення наслідків COVID-19, підтримання функціонування імунної функції за допомогою певних продуктів харчування (імунонотрієнтів). До них відносять незамінну амінокислоту аргінін, яка бере участь у великій кількості клітинних процесів, адже міститься в активних ділянках багатьох білків. Зокрема, відзначають високий уміст цієї амінокислоти в гістонах і протамінах (до 85%). Окрім того, L-аргінін є попередником низки біологічно активних молекул, включаючи оксид азоту (NO), креатин, сечовину, поліаміни, L-пролін, L-орнітин, глутамат і агматин. Доведено, що підтримка оптимального тону судинної стінки неможлива без аргініну: ця амінокислота є основним субстратом для утворення ферменту NO-синтази; вона необхідна для синтезу NO ендотеліальними клітинами (рис. 3). Тривалий прийом аргініну поліпшує утилізацію азоту для утворення NO, а також зменшує вираженість ендотеліальної дисфункції (Gambardella J. et al., 2020).

Наразі триває рандомізоване контрольоване дослідження, в рамках якого вивчається ефективність L-карнітину в лікуванні COVID-19. Група вчених під керівництвом А. Cascio (2020) вважають, що антиоксидантні, антиапоптичні, імуномодулювальні властивості L-карнітину можна використовувати з метою зменшення активності прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-1, ФНО), пригнічення NF-κB, інгібування цитокінового шторму. Дослідники очікують отримати дані, які підтвердять скорочення термінів стаціонарного лікування хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію, котрі додатково до стандартної терапії отримують L-карнітин (2 г/добу).

Великі надії пов'язують також з активними речовинами, що містяться в гінкго білоба: автори описово-аналітичного дослідження, в рамках якого вивчали ймовірну антикоронавірусну активність 9 різних терпеноїдів рослинного походження, стверджують, що найбільша спорідненість до протеази SARS-CoV-2, а також значна інгібувальна активність щодо неї притаманна гінкголіду А (Shaghghi N. et al., 2020). Гінкголід А є однією з основних речовин гінкго білоба. Вчені вважають, що після проведення відповідних клінічних досліджень перелік корисних властивостей гінкго білоба (антиоксидантна, протизапальна, противірусна й антибактеріальна) може поповнитися антикоронавірусною дією.

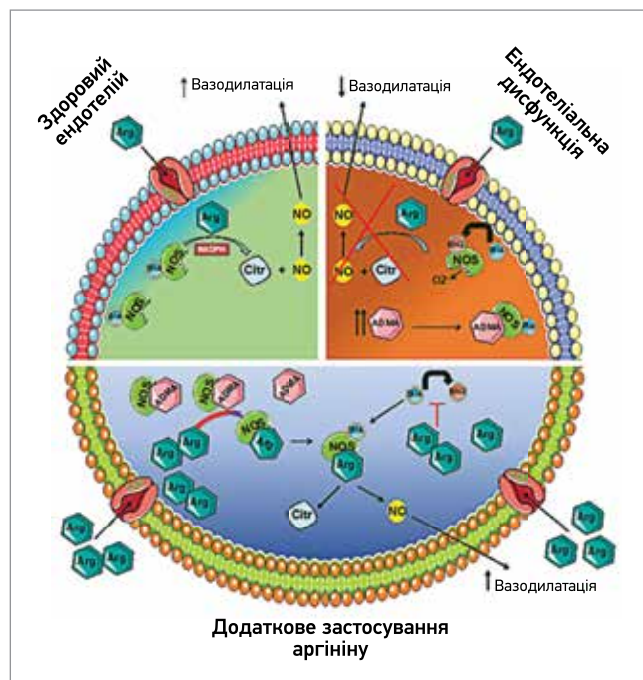


Рис. 3. Функціональна роль аргініну в нівелюванні ендотеліальної дисфункції (за Gambardella J. et al., 2020)

Примітки: ADMA – асиметричний диметиларгінін, Arg – аргінін, BH2-7,8-дигідробіоптерин, BH4 – тетрагідробіоптерин, CAT – носій катіонних амінокислот, Citr – цитрулін, NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат, NOS – NO-синтаза.

Існує низка наукових доказів, які підтверджують доцільність включення до схеми лікування хворих на COVID-19 таких імунонотрієнтів, як аскорбінова кислота (вітамін С) і тіамін (вітамін В₆) через наявність в них значної протизапальної та імуномодулювальної активності (Kumrungsee T. et al., 2020; Feyaerts A. et al., 2020). Відомий протокол MATH+ (Methylprednisolone, Ascorbic acid, Thiamine, Heparin), запропонований Р. Marik і співавт. (2020) для лікування інфекції SARS-CoV-2, передбачає введення високих доз аскорбінової кислоти та тіаміну. «Незважаючи на те, що наразі не існує «срібної кулі» для перемоги над COVID-19, ми вважаємо, що важкі патологічні процеси, котрі зумовлюють розвиток дихальної недостатності в хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію, реагують на комбінацію метилпреднізолону, аскорбінової кислоти, тіаміну та гепарину», – підкреслили дослідники. Вчені під керівництвом Р. Marik вважають зазначені імунонотрієнти ефективними, безпечними та недорогими медикаментами, що здатні ефективно боротися з COVID-19, знижувати ризик ускладнень та смерті.

Висловлюються думки щодо здатності нікотинової кислоти (вітаміну РР, або В₃) зменшувати прояви окислювального стресу, відновлювати кишковий еубіоз у хворих, які перенесли COVID-19, та нормалізувати активність імунної системи тонкого кишечника (Doroftei B., 2020).

Бодрекс



Додавання до харчового раціону нутрицевтиків, які мають антиоксидантні, противірусні, антиагрегаційні властивості, вважається доцільним для досягнення імуномодулювального ефекту та збільшення опору організму проти інфекції SARS-CoV-2 (Швець О., Мартинчук О., 2020). Збалансована комбінація таких нутриєнтів є основою дієтичної добавки **Бодрекс**, один пакетик якої містить L-аргінін (2500 мг), L-карнітину тартрат (400 мг), вітамін С (416 мг), а також сухий екстракт гінкго білоба (40 мг), нікотиніну кислоту (10 мг), піридоксину гідрохлорид (4 мг). Імуномодулювальна, вазодилатуюча, антитромботична, противірусна дія, а також потенційна антикоронавірусна активність амінокислот, вітамінів, компонента рослинного походження, котрі входять до складу **Бодрексу**, дозволяють очікувати збільшення опору організму проти вірусних інфекцій, в т.ч. проти SARS-CoV-2, а також прискорення відновлення хворих на COVID-19.

Триває еволюція наукових знань щодо патогенних властивостей SARS-CoV-2, особливостей перебігу COVID-19 та пошук ефективних способів попередження і лікування захворювання. За відсутності великих тривалих досліджень впливу нутрицевтиків, окремих харчових речовин на перебіг COVID-19 значна кількість науковців, практичних лікарів, нутриціологів пропонують використовувати наявні дані щодо ролі збалансованого харчування в оптимізації імунної відповіді та використовувати вітаміни, імунонотрієнти при веденні хворих на COVID-19. Засобами додаткової підтримки пацієнтів з COVID-19 можуть бути такі нутрицевтики, як **Полістат Композитум**, **Бодрекс**; вони можуть дати надію на швидке одужання та ефективну профілактику COVID-19.

Таким чином, застосування нутрицевтиків, що містять природні речовини з імуномодулюючими, антиоксидантними й антиагрегаційними властивостями, може сприяти як зниженню ризику інфікування SARS-CoV-2, так і зменшенню тяжкості перебігу самої інфекції. Цими можливостями не слід нехтувати в боротьбі з таким непростим і малопрогнозованим захворюванням, як COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.