

Эффективность и безопасность доступных методов лечения COVID-19 во время беременности: критический обзор.

Авторы: Алессандро Фавилли, Марта Маттеи Джентили, Франческа Распа, Ирен Джардина, Fabio Parazzini, Amerigo Vitagliano, Борисова Анна Владимировна, Сандро Герли.

Журнал: Журнал материнско-фетальной и неонатальной медицины. Статья опубликована на сайте журнала: 07 июня 2020 года.

Аннотация

Общие сведения: COVID-19 — это пандемическое заболевание, вызванное SARS-CoV-2, и оно распространилось по всему миру в последние несколько месяцев. Полное отсутствие специфического лечения заставило клиницистов использовать старые препараты, выбранные по их эффективности против аналогичных вирусов или их активности *in vitro*. Исследования на пациентах продолжаются, но большая часть информации поступает из небольших серий случаев и отчетов одного центра. Целью нашего исследования был обзор литературы о предполагаемой эффективности и безопасности доступных методов лечения COVID-19 у беременных женщин.

Методы: Мы рассмотрели всю доступную литературу о препаратах, которые использовались при лечении COVID-19 во время беременности и безопасность которых во время беременности была доказана клиническими исследованиями (то есть включая исследования других инфекционных заболеваний). Препараты, противопоказанные во время беременности или с неизвестными побочными эффектами, в наш обзор не включены.

Результаты и выводы: Клинические испытания не часто проводятся среди беременных пациенток по соображениям безопасности, и это означает, что препараты, которые могут быть эффективны в общей популяции, не могут быть использованы беременным женщинам из-за отсутствия знаний о побочных эффектах у этой категории людей. Выбор конкретного препарата для лечения COVID-19 во время беременности должен учитывать преимущества и возможные побочные эффекты в каждом отдельном случае. В нынешней ситуации неопределенности и слабых знаний о лечении COVID-19 во время беременности этот настоящий обзор может предоставить врачам полезную информацию, имеющую практическое значение.

Введение

Беременность — это особое состояние, характеризующееся естественным подавлением иммунитета и повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям. В частности, глубокие физиологические изменения в иммунной и сердечно-легочной системах делают беременных

женщин более уязвимыми к тяжелым реакциям на респираторные вирусы. Вирус гриппа А подтип H1N1 (A/H1N1), тяжелый острый респираторный синдром коронавируса (SARS-коронавирус или ОРВИ-ков-1) и ближневосточного респираторного синдрома, связанных с коронавирусом (БВРС-КоВ), как известно, могут привести к серьезным осложнениям при беременности, таким как легочная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, полиорганной недостаточности и смерти [2-4]. В этом отношении пандемия, вызванная SARS-CoV-1, зарегистрировала 25% процентную летальность среди беременных женщин [2].

В декабре 2019 года в Ухане (Китай) был выявлен новый коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2). В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), как о вспышке пандемии [1]. До сих пор во всем мире было зарегистрировано 4 миллиона случаев заболевания, в результате которых погибло более 300 000 человек [5].

Опираясь на последние исследования, нет никаких доказательств, что COVID-19 поражает беременных женщин чаще, чем население в целом, и клиническое течение COVID-19 во время беременности, оказалось менее серьезным по сравнению с SARS и MERS с коэффициентом летальности 0,18 и 25%, соответственно [6,7]. Риск вертикальной и послеродовой передачи SARS-CoV-2 новорожденному еще не был четко продемонстрирован [8], но лечение COVID-19 во время беременности является серьезной проблемой для врачей из-за потенциальных неблагоприятных внутриутробных и неонатальных эффектов различных лекарств. Например, Рибавирин, один из наиболее часто используемых противовирусных препаратов против SARS-CoV-2, противопоказан при беременности из-за хорошо известных тератогенных эффектов [9]. Кроме того, клинические испытания не часто проводятся среди беременных пациенток по соображениям безопасности, а это означает, что препараты, которые могут быть эффективны в общей популяции, не могут быть использованы для беременных женщин из-за отсутствия знаний о побочных эффектах у этой категории людей [10]. Более того, как утверждают Costantine et al. [11], эта “защита путем исключения” беременных женщин из клинических терапевтических испытаний может вводить в заблуждение и неоправданно исключать беременных женщин с COVID-19 из потенциально полезных вмешательств и чрезвычайно затруднять оценку безопасности и эффективности лекарств во время беременности.

Помимо скудности данных об эффективности и безопасности противовирусных препаратов во время беременности, терапия вирусной инфекции является сложной задачей для клиницистов из-за неуправляемого биологического поведения вирусов. Вирусы постоянно мутируют как часть своего жизненного цикла, и поэтому трудно разработать лечебные препараты. Например, с 2013 года Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) одобрило только 12 новых противовирусных препаратов, главным образом для лечения Вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита С (ВГС), цитомегаловируса (ЦМВ) и гриппа.

При всех вышеперечисленных проблемах борьба с COVID-19 ведется с использованием старых лекарств, и научное сообщество движется к разработке вакцины, а не специфических противовирусных средств [12]. Учитывая актуальность вспышки COVID-19 и неопределенность в отношении ее ведения во время беременности, мы стремились представить обзор литературы о предполагаемой эффективности и безопасности доступных методов лечения COVID-19 у беременных женщин.

Материал и методы

Обзор литературы был проведен путем поиска в базах данных PubMed (Национальная медицинская библиотека, Вашингтон, округ Колумбия) и Embase (Elsevier) с 1 января по 5 мая 2020 года. Ключевые слова для поиска в исходном банке данных включали комбинацию следующих ключевых слов: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “беременность” и “терапия”. Мы ограничили наше исследование англоязычными журналами. Мы также рассмотрели справочные списки извлеченных статей для поиска других соответствующих исследований. Наконец, был предпринят описательный синтез данных, включающий 123 статьи. Терапевтические препараты для SARS-CoV-2 были классифицированы в соответствии с классификацией FDA. Для нашей цели исследования мы проанализировали только те препараты с предполагаемым воздействием на COVID-19, безопасность которых во время беременности была доказана клиническими исследованиями (то есть включая исследования других инфекционных заболеваний). Препараты, противопоказанные во время беременности или с неизвестными побочными эффектами, не были включены в наш обзор.

Результаты

Варианты лечения

Противовирусные препараты

Лопинавир/Ритонавир (LPV/r), используемые в китайских схемах лечения против COVID-19, также известны как “анти-ВИЧ-препараты” [13]. Лопинавир ингибирует деление Gag-Pol ВИЧ, в то время как Ритонавир является ингибитором протеазы. Комбинация этих двух молекул снижает репликацию ВИЧ за счет образования незрелых частиц, блокирующих репликацию вируса [14]. LPV/r присоединяется *in vitro* к SARS-Cov-1, и, учитывая высокую гомологичность последовательностей между SARS-Cov-1 и SARS-Cov-2, LPV/r в настоящее время используется для лечения SARS-CoV-2. Во время SARS эпидемии в 2004 году Chu et al. [15] сообщили об использовании LPV/r в зависимости от Рибавирина, демонстрируя значительно более низкий риск побочных явлений, таких как ОРДС или смерть, по сравнению с пациентами, получавшими только Рибавирин. LPV/r следует вводить в первые 7-10 дней, во время пиковой фазы репликации вируса [16]. Данные об эффективности LPV/r в основном поступают из небольших серий наблюдений и ретроспективных когортных исследований [17,18].

Что касается беременности, то нет данных о влиянии LPV/r на лечение беременных с COVID-19. Имеющиеся данные об эффективности и безопасности этого препарата во время беременности получены в результате исследований по лечению ВИЧ-позитивных беременных женщин.

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном Koss et al. [19], приняли участие 356 беременных женщин, инфицированных ВИЧ, у которых не было выявлено значительного риска преждевременных родов, при этом Berghella [20] сообщила, что LPV/r проникает через трансплacentарный барьер и может увеличить риск преждевременных родов, но не риск тератогенных эффектов.

LPV/r не относятся ни к одной категории FDA, в то время как один ритонавир относится к категории В. Для относительной безопасности LPV/r является возможным терапевтическим вариантом у беременных с COVID-19. Протокол лечения может включать пероральное введение LPV/r 200 мг/50 мг, по две капсулы каждые 12 ч с альфа-интерфероном 5 млн МЕ в 2 мл распыленного физиологического раствора [22]. Kim et al.[23] напротив, рекомендуют избегать распыления растворов из-за риска аэролизации SARS-CoV-2 и, по возможности, вводить ингаляционные препараты дозированным ингалятором. Если небулизированная терапия необходима, важно использовать некоторые меры предосторожности во время небулизации, такие как размещение пациента в изолированной комнате воздушно-капельной инфекции, использование адекватных СИЗ и не возвращаться в комнату в течение 2-3 ч после терапии [24]. Побочными эффектами этой терапии являются анорексия, тошнота, боль в животе,

диарея, гастрит, поражение печени и почек, панкреатит, кожные проявления [25,26] и гепатотоксическое действие, что особенно важно, учитывая, что 20-30% пациентов с SARS-CoV-2 имеют повышенный уровень трансаминаз [27].

Ремдесивир (Формально известный как GS-5734) — это новый противовирусный препарат в классе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, который оказывает перспективную противовирусную активность против большого количества РНК-вирусов, таких как SARS/MERS-CoV, а также против вирусной инфекции Эбола [26]. В настоящее время ремдесивир может представлять собой многообещающую терапию COVID-19 благодаря своему широкому спектру действия и продемонстрированной активности *in vitro* против нескольких новых коронавирусов (nCoV), включая SARS-CoV-2 [28,29]. Ремдесивир действует путем ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы путем снижения вирусной репликации в клетках хозяина и улучшает повреждение лёгких, вызванное MERS/CoV, как показано на приматах, не являющихся людьми. Ремдесивир уменьшал тяжесть заболевания, репликацию вируса и повреждение легких при введении в качестве доконтактной профилактики и терапевтического лечения макак-резусов [30,31]. В настоящее время продолжаются клинические испытания 3-й фазы для оценки безопасности и противовирусной активности ремдесивира у пациентов с легкой и средней или тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 в США и Китае [32], и исследование идёт к тому, что препарат является безопасным для использования при беременности у людей, как показало тестирование, проведенное при вирусных заболеваниях Эбола и Марбург [33].

Ранние данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Национальных институтов здравоохранения (NIH) сообщили, что ремдесивир помогает ускорить время восстановления у тяжелобольных пациентов с COVID-19. Это исследование показало, что выздоровление сократилось с 15 до 11 д. Результаты включали 1063 пациента из 68 мест (47 в США и 21 в европейских и азиатских странах), которые все еще ожидают экспертного обзора. 1 мая 2020, через несколько дней после выпуска данных об испытаниях с ремдесивиром, FDA одобрило использование ремдесивира в чрезвычайных ситуациях (EАУ) для лечения COVID-19 у взрослых, и у детей, госпитализированных с тяжелой формой заболевания [34].

До этого разрешения использование было одобрено только в контексте протоколов сострадательного использования (ребенок < 18 лет и беременные

женщины) или у субъектов, включенных в клинические испытания [16], поэтому он не классифицируется ни в одной категории токсичности FDA. Предлагаемая в настоящее время дозировка представляет собой однократную внутривенную нагрузочную дозу 200 мг с последующей ежедневной инфузией 100 мг в течение 9 дней [35,36]. В этих дозах ремдесивир, не вызывает вредных побочных эффектов на печень или почки, однако лечение не проводится у пациентов с клубочковой фильтрацией менее 30 л/мин и у больных с уровнем аланинаминотрансферазы в 5 раз выше верхней границы нормы [16,23].

Противомалярийные препараты

Хлорохин/Хлорохинфосфат/Гидроксихлорохин-это противомалярийные препараты с доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Молекулы различаются по своей химической структуре, но имеют сходные клинические эффекты, причем гидроксихлорохин проявляет меньше побочных эффектов; в настоящее время хлорохинфосфат и гидроксихлорохин являются наиболее используемыми противомалярийными препаратами в клинической практике [37]. Данные клинических испытаний подтвердили ингибирующее действие хлорохина на ВИЧ/СПИД, MERS-CoV, SARS-CoV и другие вирусы. Доза препарата, необходимая при лечении вирусной инфекции ниже, чем при малярийной инфекции, а также токсичность для клеток-хозяев [38]. Важно отметить, что Martin et al. [39] показали, что действие хлорохина на клетки, зараженных SARS-CoV, может быть продемонстрировано до или после воздействия на клетки вируса, а это означает, что хлорохин оказывает влияние как на профилактику, так и на лечение SARS-CoV. Это объясняется механизмами действия хлорохина в людях: во-первых, хлорохин представляет собой щелочное соединение, которое проникает в клетки и концентрируется в кислых органеллах, таких как пузырьки Гольджи, лизосомы, эндосомы, повышая значение pH в ядре и, таким образом, блокируя pH-зависимую репликацию коронавируса [40]. Во-вторых, хлорохин может вмешиваться в терминальное гликозилирование клеточного рецептора ACE2 (который, как известно, является функциональным рецептором SARS-CoV[41]) и таким образом может препятствовать проникновению вируса в организм. В-третьих, хлорохин обладает иммуномодулирующими эффектами, которые полезны при аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и красная волчанка, путем ингибирования продукции и высвобождения ФНО-альфа и ИЛ-6 [42]. Эти два цитокина отрицательно коррелируют с тяжестью клинического течения COVID-19, поэтому хлорохин может ослаблять повреждение, вызванное воспалительной реакцией, через прямые механизмы.

Кроме того, сообщается о потенциальном эффекте хлорохина на уменьшение цитокинового шторма путем подавления дифференцировки лимфоцитов в Th17 клетках [43]. Wang et al. [28] показали, что хлорохин полезен как до, так и после заражения клеток SARS-CoV-2 в клетках Vero E6. Несмотря на все вышесказанное, хлорохин был предложен в качестве лечения COVID-19, и гидроксихлорохин показал более сильную способность ингибировать репликацию вируса *in vitro*, чем хлорохин.

Как указано в отношении других лекарственных средств, нет данных об использовании этих препаратов при лечении беременных женщин COVID-19, а имеющиеся данные об эффективности и безопасности хлорохина и гидроксихлорохина у беременных женщин в основном получены из исследований по лечению малярии.

Следовательно, даже если этот препарат не относится ни к одной категории FDA, последствия его применения во время беременности являются легкими и нет никаких доказательств повреждения плода или риска преждевременных родов. Хлорохин широко используется в районах малярии, Klumpp et al. [44] сообщают, что за 20 лет использования около 1 миллиарда человек использовали хлорохин, включая беременных женщин, и не было продемонстрировано никаких повреждений плода или неблагоприятного воздействия на беременность, роды и новорожденных. Гидроксихлорохин обычно используется для лечения ЛЭС и малярии у беременных женщин [20] и сообщается, что он проникает через плацентарный барьер и накапливается в окулярных тканях плода, но никакой токсичности или повреждений глаз у человека не обнаружено.

Схема лечения гидроксихлорохином заключается в пероральном приеме 400 мг каждые 12 ч в течение 5 дней или 400 мг два раза в день в течение первого дня, а затем 200 мг два раза в день в течение 4 дней [26,45]. Хлорохин можно применять в дозе 1 г в течение первого дня лечения, а затем по 500 мг ежедневно в течение 4-7 дней в зависимости от клинического ответа [23,46,47]. Как хлорохин, так и гидроксихлорохин хорошо переносятся, а возможными побочными эффектами являются ретинопатия, гипергликемия, неврологические эффекты и удлинение интервала QT (для чего рекомендуется выполнять ЭКГ до и после начала лечения) [48,49].

Антикоагулянты

Становится ясно, что повышенный риск тромбоэмболических осложнений присутствует у пациентов с COVID-19, как сообщает Berghella et al. [20]. Было зарегистрировано несколько случаев легочной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19 и более высоким уровнем D-димера и других маркеров свертывания крови. Учитывая, что беременность уже является тромботическим состоянием, с повышенной выработкой тромбина и внутрисосудистым воспалением [50], настоятельно рекомендуется немедленно начать профилактику у всех беременных с COVID-19, если нет явного противопоказания. Низкомолекулярный гепарин должен быть предпочтительным у женщин, не близких к родам, и в послеродовом периоде. Рекомендуется продолжать эту профилактику (4000 МЕ/сут) в послеродовой период до тех пор, пока пациентка не останется положительной [20].

Гепарин — это гликозаминогликан, не относящийся ни к одной категории FDA; он работает, предотвращая образование тромбов и расширение существующих сгустков в крови. Гепарин связывает и активирует ингибитор фермента антитромбин III (АТ); активированный АТ затем инактивирует тромбин, фактор Ха и другие протеазы, таким образом ингибируя коагуляцию. Благодаря своей высокой молекулярной массе гепарин не проникает через плацентарный барьер, и его применение считается безопасным в течение всей беременности и грудного вскармливания; в случае длительной терапии следует отметить два основных потенциальных побочных эффекта: остеопороз и гепарин-индуцированную тромбоцитопению [51].

Стероиды

Стероиды широко используются во время беременности. Обычная профилактика созревания легких плода бетаметазоном 12 мг внутримышечно, двумя инъекциями через 24 ч после 23-й-34-й недели беременности, при риске преждевременных родов показана Dashraad et al. [32] и RCOG заявили, что нет доказательств потенциального вреда, связанного с введением стероидов для COVID-19 во время беременности [52].

Кроме того, имеются данные, демонстрирующие, как SARS-CoV-2 инфекция в период беременности (особенно в третьем триместре) может увеличить риск преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов и внутриутробну, задержку роста плода, и поэтому назначение бетаметазона может быть оправдано [1,22,32,53,54]. Очень недавнее исследование, в

котором была применена аналитическая модель принятия решений, показало, что в случае преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек введение антенатальных кортикостероидов является эффективной стратегией лечения по сравнению с отсутствием введения кортикостероидов только в гестационном возрасте менее 31 недели [55]. Однако мы должны процитировать, что кортикостероиды обладают диабетогенным действием, и следует обратить внимание на тех пациентов с уже существующим диабетом или гестационным диабетом, особенно если они находятся на инсулинотерапии. Кроме того, имеются некоторые сообщения о потенциальном ухудшении клинических состояний у уже больного пациента после введения бетаметазона. По этим причинам однократная доза бетаметазона 12 мг может быть введена с целью минимизации влияния на уровень сахара в крови матери и на клиническое состояние пациента [56].

Бетаметазон не относится ни к одной категории FDA. Однако, поскольку существует лишь несколько исследований, в литературе, касающейся ведения беременных с COVID-19, использование кортикостероидов в этих пациентов следует оценивать на индивидуальной основе, в связи с состоянием пациента, и с помощью междисциплинарного подхода [1]. Необходим также интенсивный мониторинг инфицированных пациентов во время приема бетаметазона [56].

Другие стероидные препараты не рекомендуются ВОЗ не только потому, что они, по-видимому, задерживают клиренс вируса без существенных преимуществ для выживания [26], но и потому (а также бетаметазон) они вызывают гипергликемический статус у матери, хотя они не проникают через плацентарный барьер (methylprednisolone) [32].

В недавнем исследовании Liang et al. [22] сообщили о схеме лечения с кратковременным введением метилпреднизолона 1-2 мг/кг в сутки в тяжелых случаях для уменьшения воспаления легких и профилактики ОРДС. Преднизолон и метилпреднизолон классифицируются в категории C/D и C FDA соответственно. Некоторые обсервационные исследования у пациентов с SARS и MERS показали, что добавление кортикостероидов к стандартному лечению не улучшало выживаемость, а наоборот задерживало выведение вируса из организма и подвергало риску таких осложнений, как гипергликемия, психоз и сосудистый некроз. [57,58]. Поэтому в связи со снижением воспалительной реакции хозяина в легких применение кортикостероидов при лечении COVID-19 должно быть тщательно оценено.

Антибиотики

Антибактериальная терапия не должна быть начата по умолчанию, а только если подозревается бактериальная инфекция; это необходимо, чтобы контролировать состояние пациента с посеву крови и мочи, микроскопом мочи и начать соответствующую терапию только в случае положительного случая [1]. Основываясь на клинических проявлениях у пациента, если бактериальная инфекция не может быть исключена, можно начать терапию внебольничной пневмонии (амоксциллин, азитромицин) у пациентов с лёгким течением COVID-19; у тяжелых пациентов до выявления специфических бактерий следует лечить все возможные патогены [59]. Например, внутривенное введение цефтриаксона может быть использовано во время ожидания культур [22], начиная соответствующую и специфическую антибактериальную терапию, основанную на конкретной инфекции, как можно скорее [1].

Амоксициллин относится к классу бета-лактамовых антибиотиков, представляет собой полусинтетический пенициллин, который оказывает бактерицидное действие, ингибируя синтез бактериальной клеточной стенки. Он обладает удовлетворительным спектром действия как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий; его используют для лечения большинства бактериальных инфекций, во многих случаях амоксициллин является препаратом первого выбора по сравнению с другими беталактамовыми антибиотиками, поскольку он гораздо лучше всасывается после приема внутрь. Побочные эффекты встречаются редко и в любом случае имеют тенденцию к самопроизвольному и быстрому разрешению при приостановке приема. Наиболее распространенным побочным эффектом является повышенная чувствительность к препарату, которая может проявляться в различных формах (кожная сыпь, эритема, анафилаксия). Другие побочные эффекты, которые могут возникнуть при применении амоксициллина, хотя и редки, касаются желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, тошнота, стоматит и рвота. Амоксициллин классифицируется FDA как класс В и обычно используется при беременности и грудном вскармливании [60].

Азитромицин относится к семейству антибиотиков макролидного типа и действует путем ингибирования биосинтеза белка и, следовательно, роста бактерий (бактериостатический препарат). Распространенными побочными эффектами являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе и, реже,

изменение электрической активности сердца, в частности, за счет удлинения интервала QT. На самом деле добавление азитромицина к протоколу с хлорохином не рекомендуется, так как их комбинация может вызвать удлинение интервала QT с большим риском неблагоприятных сердечных эффектов [23]. Азитромицин классифицируется FDA как класс В и обычно используется при беременности и грудном вскармливании [61].

Цефтриаксон является бета-лактамым агентом, который относится к семейству цефалоспоринов третьего поколения и обладает бактерицидным действием, вмешиваясь в синтез пептидогликанов (т. е. компонентов бактериальной клеточной стенки). Он имеет более низкую эффективность против грамположительных бактерий по сравнению с цефалоспоридами первого и второго поколения, но обладает более высокой активностью против грамотрицательных бактерий. Хорошо известные побочные эффекты: диарея, тошнота или рвота, панкреатит, стоматит, глоссит и общие желудочно-кишечные симптомы. Цефтриаксон классифицируется FDA как класс В и обычно используется при беременности и грудном вскармливании [62].

Терапия, направленная на хозяина

Терапия, направленная на хозяина представляет собой группу терапевтических подходов, которые не действуют непосредственно против вируса, а укрепляют иммунную систему хозяина, чтобы свести к минимуму ущерб из-за чрезмерного воспаления [9]. Клиническая практика показывает, что пациентов с тяжелой формой COVID-19 присутствует цитокиновый шторм с избыточной продукцией ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли-альфа, что приводит к значительному органному ущербу [63]. Терапия, направленная на хозяина, используемая при остром воспалении, безопасна и эффективна и состоит из метформина, статинов, глитазона [64].

Метформин улучшает продукцию митохондриальных АФК и аутофагию макрофагов [65], снижает легочный ущерб в мышинных моделях путем снижения митохондриального комплекса I [66]. Применение метформина было изучено в первом триместре беременности Gilbert et al. [67] и казались безопасными в отношении врожденных пороков развития. Li et al. [68], изучали назначение метформина у пациенток с гестационным сахарным диабетом и показал, что он может снизить риск развития других осложнений,

таких как гипертензия, гипергликемия и необходимость интенсивной терапии новорожденных. Метформин не относится ни к одной категории FDA.

Статины индуцируют аутофагию и фагоцитарное созревание и используются для их противовоспалительной роли при инфекционных заболеваниях легких [69]. Существует ограниченное количество данных о влиянии приема статинов во время беременности, но они, по-видимому, не вызывают серьезных врожденных пороков развития по сравнению с общей популяцией [70]. В настоящее время FDA относит статины к категории беременности X, поэтому они противопоказаны при беременности; это решение было принято в соответствии с моделями на животных, в которых вводимая доза была намного выше, чем обычно используемая. Систематический обзор Karalis et al. [71] пришли к выводу, что необходимы более веские доказательства того, что статины безопасны во время беременности. Основной тератогенный риск, вероятно, приходится на первый триместр, поэтому его применения следует избегать в этот период беременности. Как сообщает Zumla [72], метформин и статины могут быть использованы в качестве адъюванта в противовирусной терапии, тем самым снижая необходимую дозу противовирусного препарата и, следовательно, его побочные эффекты. Нет данных об их клиническом применении с противовирусной целью у беременных женщин.

Глитазоны, эти цитокины, как сообщалось ранее, были признаны медиатором вирусиндуцированных заболеваний легких, поэтому при тяжелых заболеваниях легких предлагается иммуномодулирующая терапия, направленная на перепроизводство цитокинов. Потенциальной мишенью является пероксисомный пролифератор-активированный рецептор (PPAR)- γ , член семейства транскрипционных факторов PPAR, который, как известно, ингибирует воспалительный процесс. Синтетические агонисты PPAR- γ семейства тиазолидиндионов (ТЗД), такие как пиоглитазон, обладают известным улучшающим действием при тяжелой вирусной пневмонии. ТЗД, в частности росиглитазон и пиоглитазон, являются инсулинсенбилизирующими препаратами, используемыми при сахарном диабете 2 типа для повышения чувствительности тканей к инсулину и, следовательно, улучшения поглощения глюкозы, стимуляции дифференцировки адипоцитов и снижения циркулирующих уровней свободных жирных кислот (ФЖК). Помимо этих хорошо известных механизмов, активация PPAR- γ также вызывает снижение провоспалительных генов, таких как TNF- α и IL-6, и ингибирует экспрессию

NF-κ, снижая воспалительный процесс. Таким образом, было предложено использовать агонисты PPAR-γ для уменьшения цитокинового шторма.

Пиоглитазон (30-45 мг/сут в течение 3 месяцев) показал значительное снижение IL-6 и TNFα у инсулинорезистентных лиц [73]. Zhang et al. сообщили, что 4-месячное лечение пиоглитазоном (45 мг/сут) снижало экспрессию генов моноцитов и белков IL-1b, IL-6, IL-8, а также лимфоцитов IL-2, IL-6 и IL-8 [74]. Другие исследования сообщили аналогичные результаты о продукции цитокинов [75,76], а также о снижении заболевания легких [77-79].

Что касается применения пиоглитазона и других ТЗД у пациентов COVID-19, то важно оценить эффективность и безопасность этого препарата после кратковременного введения и необходимы дальнейшие исследования. Безопасность применения глитазонов во время беременности не изучалась, и большая часть информации поступает из сообщений о случаях непреднамеренного применения или терапевтического применения при СПКЯ, которые закончились нормальным исходом [80] или спонтанным абортом [81].

По этим причинам пиоглитазон не был классифицирован FDA

Реконвалесцентная плазма

Возможность использования плазмы реконвалесцентных пациентов для лечения госпитализированных пациентов с критической стадией заболевания находится в стадии оценки [26]. Эта терапевтическая стратегия использовалась в прошлом для лечения пациентов с SARS, MERS и болезнью, вызванной вирусом Эбола [82-84].

Действительно, антитела, содержащиеся в плазме выздоравливающих пациентов, могли бы уменьшить вирусную нагрузку, уменьшить степень тяжести заболевания и улучшить состояние оксигенации переливаемых пациентов. В китайском исследовании 10 пациентам с тяжелой пневмонией COVID-19 вводили однократную дозу плазмы объемом 200 мл от недавно выздоровевших доноров с титром нейтрализующих антител выше 1:640 в дополнение к антиретровирусной и симптоматической терапии. У переливаемых пациентов наблюдалось улучшение клинических симптомов, насыщение кислородом в течение 3 дней инфузии, снижение количества

лимфоцитов и уровня С реактивного белка, а также изменяется степень абсорбции пораженных легких в течение 7 дней. Вирусная нагрузка была неопределима после переливания крови у семи пациентов, у которых ранее была виремия, и никаких серьезных побочных эффектов не наблюдалось [85].

В другом случае плазма от доноров, полностью выздоровевших от COVID-19, была введена 5 пациентам с тяжелой респираторной недостаточностью от той же инфекции. Наблюдалось значительное снижение носоглоточной вирусной нагрузки, улучшение клинических симптомов и улучшение оксигенации перелитых пациентов в течение 12 дней [86].

Также представляется, что введение реконвалесцентной плазмы не связано с наступлением серьезных побочных эффектов [87].

Что касается использования реконвалесцентной плазмы для беременных женщин, страдающих COVID-19, то данные отсутствуют. Существуют некоторые исследования, касающиеся лечения реконвалесцентной плазмой при заболевании вирусом Эбола, и в частности исследование, проведенное в Гвинее, в котором 99 пациентов различного возраста (включая 8 беременных женщин) с подтвержденным заболеванием вирусом Эбола получали переливание АВО-совместимой реконвалесцентной плазмы. Отсутствовали серьезные побочные реакции, связанные с переливанием плазмы в данном исследовании (включая беременных женщин, для которых не было негативных последствий для пациента или плода), и процедура была приемлема для обоих доноров и пациентов [88].

В заключение, дальнейшие и более масштабные исследования нужны для оценки эффективной безопасности и эффективности применения плазмы выздоравливающих пациентов у COVID-19 пациентов, в частности, у COVID-19 беременных, и в будущем серьезными проблемами могут стать поиск доступных доноров и создание надежного теста для подтверждения нейтрализующей активности плазмы [23].

Иммуномодулирующие средства

Моноклональные антитела, направленные против специфических цитокинов, ответственных за тяжелые формы COVID-19 (IL-6, IL-2, TNF α), представляют собой еще один класс препаратов с потенциальной терапевтической пользой. В частности, ИЛ-6, по-видимому, является ключевой молекулой цитокинов, которые вызывают повреждение легких и органов [89].

Тоцилизумаб (TCZ) - это моноклональное антитело, одобренное FDA для лечения ревматоидного артрита. Он был использован в однократной дозе 400 мг в небольшой серии случаев тяжелого COVID-19 с хорошими результатами [90], и в настоящее время он включен в китайские рекомендации по лечению [47]. Данные о применении тоцилизумаба во время беременности ограничены и, во всяком случае, недостаточны для определения того, существует ли связанный с препаратом риск серьезных врожденных дефектов и выкидыша. Основываясь на данных животных, существует потенциальный риск для плода, но предполагаемый фоновый риск серьезных врожденных дефектов и выкидыша для указанной популяции неизвестен. В исследовании на животных, в котором тоцилизумаб вводили обезьянам *Супомолгус* во время органогенеза, наблюдалось увеличение частоты аборт/эмбрионально-фетальной смерти в дозе, в 1,25 раза превышающей максимальную рекомендуемую человеческую дозу по внутривенному пути [91]. Серия случаев из Немецкого центра фармаконадзора эмбриотокса исследовала эффекты терапии тоцилизумабом на ранних сроках беременности у 16 женщин, сообщивших о четырех спонтанных абортах (СА), одном индуцированном аборте по личным причинам и 11 живорожденных младенцах. Врожденные пороки развития не регистрировались, но один СА на 15 + 3-й неделе осложнился водянкой плода неизвестного происхождения. По мнению авторов, ТЦЗ не рекомендуется применять во время беременности из-за ограниченных данных, но случайное продолжение ТЦЗ на ранних сроках беременности не оправдывает плановый аборт. Тем не менее, детальное пренатальное УЗИ в 20 недель или раньше должно быть предложено [92]. В другом исследовании Hoeltzenbein et al. [93] проанализировали исходы беременности 288 женщин, подвергшихся воздействию тоцилизумаба незадолго до или во время беременности. Никаких признаков существенного увеличения риска пороков развития не наблюдалось (частота пороков развития составила 4,5% по сравнению с общей популяцией, наблюдался повышенный уровень преждевременных родов, а также сообщалось об одном мертворождении и трех младенцах/плодах с врожденными аномалиями), но, учитывая ограничения глобальных баз данных по безопасности, эти данные пока не доказывают безопасность. В другом японском ретроспективном исследовании 61 беременности, подвергшейся воздействию тоцилизумаба

при зачатии и в первом триместре, не было обнаружено увеличения частоты самопроизвольных аборт или врожденных аномалий у пациенток с ревматическими заболеваниями. Но ограничения этого исследования включают его небольшой размер выборки, отсутствие данных о тяжести заболевания ревматоидным артритом и оценке эффективности у беременных пациенток с ревматоидным артритом, а также отсутствие информации о дозе тоцилизумаба и продолжительности воздействия [94].

В заключение следует отметить, что необходимы дальнейшие исследования для подтверждения профиля польза-риск лечения тоцилизумабом во время беременности, прежде чем его применение может быть рекомендовано, поэтому он не классифицируется ни в одной категории токсичности FDA и нет текущих исследований, изучающих применение тоцилизумаба у беременных женщин с COVID-19.

Интерфероны

Интерфероны I типа (ИФН- α/β) обладают широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-вирусов, стимулируя адаптивный иммунный ответ хозяина.

Несколько исследований на людях и животных показали, что инфекция MERS-CoV опосредуется как репликацией вируса в клетках хозяина, так и активацией воспалительного ответа хозяина. Результаты этих исследований вдохновили на использование комбинации интерферонов типа I и II при MERS-CoV, а также при других состояниях, включая рак, аутоиммунные расстройства и вирусные инфекции, такие как HBV и HCV [95].

Существует мало прямых данных, оценивающих влияние интерферона I типа на SARS-CoV-2, но несколько исследований показали, что I-IFN оказывает противовирусное действие на различные модели клеток животных [57] и было предложено для лечения интерферонами COVID-19 [96]. В частности, ИФН-бета эффективно снижает репликацию MERS-CoV *in vitro* и показал многообещающие результаты в исследованиях на животных с MERS-инфекцией [97,98].

Противовирусная активность I-IFN против SARS-CoV-1 и MERS также была продемонстрирована в ходе испытаний на людях. Loutfy et al. проведено исследование на 22 пациентах, инфицированных SARS. Девять из этих пациентов получали внутривенно ИФН, и исследование показало, что все девять этих пациентов выздоровели от инфекции [99]. Более того, ИФН-бета1, по-видимому, обладает более сильной противовирусной активностью, чем ИФН-альфа, и не было достоверной разницы в летальности между ИФН-β1а и ИФН-α2а у пациентов, инфицированных MERS [100,101].

В исследовании *in vitro*, проведенном Mantlo et al. [102], клетки Vero были инфицированы SARS-CoV-2, а затем обработаны человеческим ИФН-β1а и ИФН-α в различных концентрациях в течение 16 ч. В результате они продемонстрировали, что *in vitro* SARS-CoV-2 чувствителен как к лечению ИФН-α, так и к лечению ИФН-β, а репликация вируса ингибируется ИФН-α и ИФН-β в концентрациях, которые клинически достижимы у пациентов.

Поэтому I-ИФН может быть полезен при клиническом лечении COVID-19 как самостоятельно, так и в комбинации с другими противовирусными препаратами, а бета-ИФН может быть предпочтительнее, но необходимы дальнейшие исследования.

Относительно применения ИФН у беременных женщин, Yazdani et al. [103] провели исследование по изучению влияния I-IFN на серию из 63 беременных женщин с первичной тромбоцитопенией. Результаты показали, что ИФН-α существенно не увеличивает риск пороков развития, выкидышей, мертворождений или преждевременных родов. Безопасность лечения ИФН во время беременности также подтверждается более крупными исследованиями на пациентках с рассеянным склерозом, получавших ИФН I типа (особенно ИФН бета) на ранних сроках беременности, показывающими отсутствие увеличения числа самопроизвольных абортов и врожденных дефектов [104-107].

Интересно, что недавнее исследование [108] включали данные из 26 европейских стран о 948 беременных женщинах с рассеянным склерозом, получавших ИФН I бета во время беременности или в течение 1 месяца до зачатия. Результаты не показали повышенного риска развития пороков развития плода или самопроизвольного аборта, присущих бета-терапии IFN I. В настоящее время ИФН типа I классифицируется FDA США как категория

беременности С, а именно нет доступных доказательств использования ИФН во время беременности для лечения COVID-19.

Вывод

COVID-19 — это пандемическое заболевание, вызванное SARS-CoV-2, и оно распространилось по всему миру с декабря 2019 года. Полное отсутствие специфического лечения вынудило клиницистов использовать старые препараты, выбранные по их эффективности против аналогичных вирусов или их активности *in vitro*. Испытания на пациентах продолжаются, но большая часть информации о терапии COVID-19 поступает из небольших серий случаев и отчетов одного центра. Выбор конкретного препарата для лечения COVID-19 должен учитывать преимущества и возможные побочные эффекты в каждом отдельном случае, поскольку возникающая ситуация не оправдывает недооценки вопросов, связанных с медикаментозной терапией. В этом сложном сценарии беременные женщины представляют собой хрупкую категорию пациентов, систематически исключаемых из исследований и, следовательно, кандидатов на сострадательное лечение [109].

Пандемия COVID-19 продолжается, и ежедневно появляются новые доказательства ее этиопатогенеза, диагностики и терапии. Тем не менее, в нынешней ситуации неопределенности и недостаточных знаний об управлении COVID-19 во время беременности, этот настоящий обзор может предоставить полезную информацию для врачей с практическими последствиями.

Рекомендации

1. Poon LC, Yang H, Karur A, et al. Глобальное временное руководство по коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) во время беременности и послеродового периода от FIGO и союзных партнеров: информация для медицинских работников. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(3):273–286. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
2. Wong SF, Chow KM, Leung TN и др. Беременность и перинатальные исходы у женщин с тяжелым острым респираторным синдромом. *Am J Акушер Гинекол.* 2004;191(1):292–297. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
3. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA и др. Пандемическое заболевание вирусом гриппа А (H1N1) 2009 года среди беременных женщин в

- Соединенных Штатах. ДЖАМА. 2010;303(15):1517–1525. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
4. Альфарадж Ш., Аль-Тауфик ДЖА, Мемиш За. Коронавирусная инфекция Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-ков) во время беременности: отчет о двух случаях и обзор литературы. J Микробиол Иммунол Инфицировать. 2019;52(3):501–503. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
 5. Gisanddata [Интернет]. Балтимор (MD): Университет Джонса Хопкинса; Приборная панель COVID-19 Центра системных наук и инженерии (CSSE) [обновлено 22 мая 2020 года]. Доступно от: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> [29907538] [\[Google Scholar\]](#)
 6. Assiri A, Abedi GR, Al Masri M, et al. Коронавирусная инфекция ближневосточного респираторного синдрома во время беременности: отчет о 5 случаях из Саудовской Аравии. Клин Заражает Дис. 2016;63(7):951–953. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
 7. Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY и др. Респираторные вирусные инфекции, индуцированные изменениями микробиома и вторичной бактериальной пневмонией. Передний Иммунол. 2018;9:2640. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
 8. Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA и др. Роды у беременных , инфицированных ОРВИ-2: быстрый обзор. Int J Gynaecol Obstet. 2020. DOI:10.1002/ijgo.13166. [Онлайн опережает печать]. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
 9. Zhao X, Jiang Y, Zhao Y и др. Анализ восприимчивости к COVID-19 во время беременности и рекомендации по потенциальному лекарственному скринингу. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;23:1–12. [\[Google Scholar\]](#)
 10. Колберс А, Грейпинк Р, Бургер Д. Фармакологические соображения по применению антиретровирусных препаратов при беременности. Curr Opin Infect Dis. 2013;26(6):575–588. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
 11. Костантайн ММ, Лэндон МБ, Сааде ГР. Защита путем исключения еще одна упущенная возможность включить беременных женщин в исследования во время пандемии коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Акушер-

Гинекол. 2020. DOI:10.1097/AOG.0000000000003924. [Онлайн опережает печать]. [\[Crossref\]](#), [\[Google Scholar\]](#)

12. Ли СИ-СИ, Ван Икс-Джей, Ван ХР. Перепрофилирование терапии на основе хозяина для борьбы с коронавирусом и вирусом гриппа. Наркобароны Сегодня. 2019;24(3):726–736. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
13. VanderLee M, Sankatsing R, Schippers E, et al. Фармакокинетика и фармакодинамика комбинированного применения лопинавира/ритонавира и розувастатина у ВИЧ-инфицированных пациентов. Антивирь Тер. 2007;12(7):1127–1132. [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
14. Chu CM, Cheng VCC, Hung NFi др. Роль лопинавира/ритонавира в лечении ОРВИ: исходные вирусологические и клинические данные. Грудная клетка. 2004;59(3):252–256. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
15. Chan KS, Lai ST, Chu CMи др. Лечение тяжелого острого респираторного синдрома лопинавиром/ритонавиром: многоцентровое ретроспективное сопоставимое когортное исследование. Hong Kong Med J. 2003;9(6):399–406. [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
16. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Фармакологические методы лечения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Рецензия. ДЖАМА, 2020год . DOI:10.1001/jama.2020.6019. [Онлайн опережает печать]. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
17. Yao TT, Qian JD, Zhu WYи др. Систематический обзор терапии лопинавиром коронавируса SARS и коронавируса MERS-возможный референс для варианта лечения коронавирусной болезни-19. Джей Мед Вирол. 2020;92(6):556–563. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
18. Dong L, Hu S, Gao J. Открытие препаратов для лечения коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Препарат Обнаружен. 2020;14(1):58–60. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
19. Koss CA, Natureeba P, Plenty A, et al. Risk factors for preterm birth among HIV-infected pregnant Ugandan women randomized to lopinavir/ritonavir or efavirenz-based antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;67(2):128–135. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)

20. UpToDate.com [Internet]. Waltham, Massachusetts, USA: Wolters Kluwer Health; [cited: 2020 May 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues> [Google Scholar]
21. Roberts SS, Martinez M, Covington DL, et al. Lopinavir/ritonavir in pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(4):456–461. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
22. Лян Х, Ачарья Г. Новое коронавирусное заболевание (COVID-19) во время беременности: каким клиническим рекомендациям следует следовать? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(4):439–442. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
23. UpToDate.com [Интернет]. Waltham, Massachusetts, USA: Wolters Kluwer Health; [цитируется: 2020 May 30]. Доступно по адресу: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults> [Google Scholar]
24. Anesi GL. Коронавирусная болезнь 2019 года. (COVID-19): Вопросы интенсивной терапии и управления дыхательными путями. UpToDate.com [Интернет]. Waltham, Massachusetts, USA: Wolters Kluwer Health; [цитируется: 2020 May 29]. Доступно по адресу: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues> [Google Scholar]
25. Cao B, Wang Y, Wen Di др. Исследование лопинавира-ритонавира у взрослых, госпитализированных с тяжелой формой Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
26. Li L, Li R, Wu Zi др. Терапевтические стратегии для критически больных пациентов с COVID-19. Энн в реанимации. 2020;10(1):45. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]
27. Wu C, Chen X, Cai Yi др. Факторы риска, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом и смертью у пациентов с коронавирусной болезнью и пневмонией в Ухане, Китай. *JAMA Intern Med*. 2020;e200994. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994. [Онлайн опережает печать]. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]
28. Ван М, Цао Р, Чжан Ли др. Ремдесивир и хлорохин эффективно ингибируют недавно появившийся новый коронавирус (2019-nCoV) in vitro. *Ячейка Res*. 2020;30(3):269–271. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar]

29. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):eaal3653. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
30. De Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(12):6771–6776. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
31. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2020;295(15):4773–4779. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
32. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;20:30343–30344. [[Google Scholar](#)]
33. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola Virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2293–2303. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
34. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. *fda.gov*. [Internet]. Silver Spring, Maryland, USA: [cited:2020 May 01]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment> [[Google Scholar](#)]
35. Cao B. Mild/moderate 2019-nCoV remdesivir RCT [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2020 Feb 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664> [[Google Scholar](#)]
36. Cao B. Severe 2019-nCoV remdesivir RCT.[Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2020 Feb 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656> [[Google Scholar](#)]
37. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. *Clin Drug Investig.* 2018;38(8):653–671. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
38. Keyaerts E, Li S, Vijgen Ли др. Противовирусная активность хлорохина против коронавирусной инфекции человека OC43 у новорожденных

- мышей. Антимикробные Средства Хемотерапия. 2009;53(8):3416–3421. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
39. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet Си др. Хлорохин является мощным ингибитором коронавирусной инфекции SARS и ее распространения. *Virology*. 2005;2:69. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
40. Keyaerts E, Vijgen L, Maes Ри др. Ингибирование In vitro коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома хлорохином. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(1):264–268. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
41. Li W, Moore MJ, Vasilieva Ни др. Ангиотензинпревращающий фермент 2 является функциональным рецептором коронавируса SARS. *Природа*. 2003;426(6965):450–454. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
42. Lazzaroni MG, Dall'Ara F, Fredi Ми др. Всесторонний обзор клинического подхода к беременности и системной красной волчанке. *J Аутоиммун.* 2016;74:106–117. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
43. Silva JC, Mariz НА, Rocha LJи др. Гидроксихлорохин снижает уровень Th17-связанных цитокинов у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом. *Клиники*. 2013;68(6):766–771. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
44. Klumpp TG. Безопасность хлорохина при беременности. *ДЖАМА*. 1965;191(9):765. [\[Crossref\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
45. Hydroxychloroquine [database online]. Hudson, OH: Lexicomp Inc.; 2016 [cited 2020 March 17]. Available from: <http://online.lexi.com>. [\[Crossref\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
46. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105932. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
47. National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. *Chin Med J*. 2020;133(9):1087–1095. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)

48. Kalil AC. Treating COVID-19 off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. JAMA. 2020;323(19):1897. [\[Crossref\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
49. Coronavirus (COVID-19) update: chloroquine/hydroxychloroquine and azithromycin [Interview with David Juurlink]; JAMA; Chicago (IL): JAMA ; 2020 [cited 2020 April 3]. Available from: <https://edhub.ama-assn.org/jn-learning/audio-player/18337225> [\[Google Scholar\]](#)
50. Di Renzo GC, Giardina I. COVID-19 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. Am J Obstet Gynecol. 2020;20:30465–30468. [\[Google Scholar\]](#)
51. Ariel M, Gideon K. Low-molecular-weight heparins during pregnancy. Can Fam Physician. 2005;51(2):199–201. [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
52. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy [Internet]. RCOG guideline; London (UK): RCOG; 2020 [cited 2020 April 17]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>. [\[Google Scholar\]](#)
53. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(5):415–426. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
54. Li N, Han L, Peng M, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. Clin Infect Dis. 2020;ciaa352. DOI:10.1093/cid/ciaa352. [Online ahead of print]. [\[Crossref\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
55. Zhou CG, Packer CH, Hersh AR и др. Кортикостероиды для беременных женщин с инфекцией COVID-19 и преждевременным разрывом плодных оболочек перед родами: анализ решений. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;19:1–9. [\[Google Scholar\]](#)
56. Какулидис I, Илиас I, Кукку Е. Инфекция SARS-CoV-2 и гомеостаз глюкозы во время беременности. А как насчет родовых кортикостероидов? Метаболический синдром диабета. 2020;14(4):519–520. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
57. Стокман Л. Дж., Беллами Р., Гарнер П. АТИПИЧНАЯ пневмония: систематический обзор лечебных эффектов. PLoS Med. 2006;3(9):e343. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
58. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Saudi Critical Care Trial Group. Кортикостероидная терапия для тяжелобольных пациентов с

- ближневосточным респираторным синдромом. *Am J Respir Care Med*. 2018;197(6):757–767. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
59. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. Быстрое руководство по диагностике и лечению 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) инфицированной пневмонии (стандартная версия). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4. [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
60. Пакет одобрения препарата Амоксициллин [Интернет]. Silver Spring (MD): FDA; Pharmacology review; 2000 [цитируется 20 мая 2020]. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/50-542S017_Amoxil_Prntlbl.pdf [[Google Scholar](#)]
61. Пакет одобрения препарата Азитромицин [Интернет]. Silver Spring (MD): FDA; Pharmacology review; 2006 [цитируется 20 мая 2020]. Доступно от: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda [[Google Scholar](#)]
62. Пакет одобрения препарата Цефтриаксон [Интернет]. Silver Spring (MD): FDA; Pharmacology review; 2005 [цитируется 20 мая 2020 года]. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/050796s000_PRNTLBL.pdf. [[Google Scholar](#)]
63. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
64. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, et al. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327–347. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
65. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, et al. Advances in respiratory virus therapeutics - a meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference. *Antiviral Res*. 2019;167:45–67. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]
66. Zmijewski JW, Lorne E, Zhao X, et al. Mitochondrial respiratory complex I regulates neutrophil activation and severity of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(2):168–179. [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Web of Science ®](#)], [[Google Scholar](#)]

67. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86(3):658–663. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
68. Li G, Zhao S, Cui S, et al. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):111–120. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
69. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res*. 2013;99(3):417–435. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
70. Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2005;73(11):888–896. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
71. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, et al. The risks of statin use in pregnancy: a systematic review. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1081–1090. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
72. Zumla A, Azhar EI, Arabi Yi др. Направленная на Хозяина терапия для улучшения плохих результатов лечения , связанных с коронавирусными инфекциями ближневосточного респираторного синдрома. *Int J Infect Dis*. 2015;40:71–74. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
73. Xie X, Sinha S, Yi Zi др. Роль митохондрий адипоцитов в воспалении, липемии и чувствительности к инсулину у человека: эффекты лечения пиоглитазоном. *Int J Obes*. 2018;42(2):213–1038. [\[Crossref\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
74. Zhang WY, Schwartz EA, Permana PAи др. Пиоглитазон ингибирует экспрессию воспалительных цитокинов как из моноцитов , так и из лимфоцитов у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. *Артериосклеротический Тромбо Васкулит*. 2008;28(12):2312–2318. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
75. Цю Д, Ли СН. Пиоглитазон ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов в астроцитах, стимулированных липополисахаридом. *Int J Clin Pharmacol Therap*. 2015;53(09):746–752. Sep [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
76. Сакамото А, Хонго М, Сайто Ки др. Снижение содержания почечных липидов и протеинурии с помощью агониста PPAR-γ в модели

- крысиной гипертензии, индуцированной ангиотензином II. Eur J Фармакол. 2012;682(1-3):131–136. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
77. Куцукаке М, Мацутани Т, Тамура Ки др. Пиоглитазон ослабляет повреждение легких путем модуляции жирового воспаления. J Surg Res. 2014;189(2):295–303. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
78. Пиоглитазон, активированный гамма-лигандом рецептора пролифератора пероксисом, подавляет индуцированное блеомицином острое повреждение легких и фиброз. Дыхание. 2009;77(3):311–319. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
79. Barbarin V, Nihoul A, Misson P, et al. The role of pro- and anti-inflammatory responses in silica-induced lung fibrosis. Respir Res. 2005;6(1):112. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
80. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol. 2004;18(4):619–621. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
81. Ota H, Goto T, Yoshioka T, et al. Successful pregnancies treated with pioglitazone in infertile patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008;90(3):709–713. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
82. Burnouf T, Conton B, Dye JM. Convalescent plasma for Ebola Virus disease. N Engl J Med. 2016;374(25):2499. [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
83. Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10(7):676–678. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
84. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24(1):44–46. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
85. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(17):9490–9496. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)

86. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with covid19 with convalescent plasma. JAMA. 2020;323(16):1582–1589. [\[Crossref\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
87. Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):398–400. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
88. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie Хи др. Эффективность реконвалесцентной плазмы по отношению к дозе антител к вирусу Эбола Эффективность реконвалесцентной плазмы по отношению к дозе антител к вирусу Эбола. New Eng J Med. 2016;375:2307–2309. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
89. Чжоу Ф, Юй Т, Ду Ри др. Клиническое течение и факторы риска смертности взрослых стационарных пациентов с COVID-19 в Ухане, Китай: ретроспективное когортное исследование. Ланцет. 2020;395(10229):1054–1062. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
90. Xu X, Han M, Li Ти др. Эффективное лечение тяжелых пациентов с COVID-19 тоцилизумабом. чинакСив. Proc Natl Acad Sci США. 2020;117(20):10970–10975. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
91. Пакет одобрения препарата Актемпра [Интернет]. Silver Spring (MD): FDA; Pharmacology review; 2010; [цитируется 20 мая 2020 года]. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125276s000Lbl.pdf. [\[Google Scholar\]](#)
92. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Исход беременности после терапии тоцилизумабом в ранние сроки беременности-серия случаев из Немецкого Центра фармаконадзораЭмбриотокса . Репрод Токсикол. 2016;60:29–32. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
93. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi Ри др. Применение Тоцилизумаба во время беременности: анализ глобальной базы данных безопасности , включающей данные клинических испытаний и постмаркетинговые данные. Семин Артрит Ревматический. 2016;46(2):238–245. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
94. Nakajima K, Watanabe O, Mochizuki Ми др. Исходы беременности после воздействия тоцилизумаба: ретроспективный анализ 61 пациентки в Японии. Мод Ревматол. 2016;26(5):667–671. [\[Taylor & Francis Online\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)

95. Мартинес МА. Соединения, обладающие терапевтическим потенциалом против новых респираторных инфекций. Антимикробные Средства Хемотерапия. 2020;64(5):e00399. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
96. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. Antiviral Res. 2020;178:104791. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
97. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. J Infect Dis. 2015;212(12):1904–1913. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
98. Hart BJ, Dylla J, Postnikova E, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. J Gen Virol. 2014;95(3):571–577. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
99. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovich KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. JAMA. 2003;290(24):3222–3228. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
100. Moriguchi H, Sato C. Treatment of SARS with human interferons. Lancet. 2003;362(9390):1159. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
101. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. J Antimicrob Chemother. 2015;70(7):2129–2132. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
102. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, et al. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. Antiviral Res. 2020;179:104811. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
103. Yazdani BP, Matok I, Garcia BF, et al. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. Reprod Toxicol. 2012;33(3):265–268. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
104. Romero RS, Lünzmann C, Bugge JP. Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b. J Neurol Neurosurg

- Psychiatry. 2015;86(5):587–589. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
- 105.** Лечение бета-интерфероном, включая Plefridy® (peginterferon beta-1a) и Avonex® (interferon beta-1a), дает положительный результат чмр оrион для применения во время беременности и грудного вскармливания [пресс-релиз]. Cambridge, MA: Biogen; 2019. [\[Google Scholar\]](#)
- 106.** Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka Си др. Введение интерферона альфа во время беременности: влияние на плод. J Perinat Med. 2000;28(5):372–376. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
- 107.** Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff Ми др. Воздействие интерферона-бета в течение первого триместра безопасно у женщин с рассеянным склерозом - проспективное когортное исследование Немецкого регистра рассеянного склероза и беременности. Мульти Склер. 2016;22(6):801–809. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
- 108.** Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó Ми др. Исходы беременности у пациентов с рассеянным склерозом, подвергшихся воздействию интерферона-бета: результаты Европейского регистра беременности интерферон-бета. Джей Нейро. 2020. DOI:10.1007/s00415-020-09762-у. [Онлайн опережает печать]. [\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[Web of Science ®\]](#), [\[Google Scholar\]](#)
- 109.** LaCourse SM, John-Stewart G, Adams Waldorf КМ. Важность включения беременных и кормящих женщин в терапевтические исследования COVID-19. Clin Infect Dis. 2020;ciaa444. DOI:10.1093/cid/ciaa444. [Онлайн опережает печать]. [\[Crossref\]](#), [\[Google Scholar\]](#)