

Лекція проводиться за підтримки компанії

ekokids

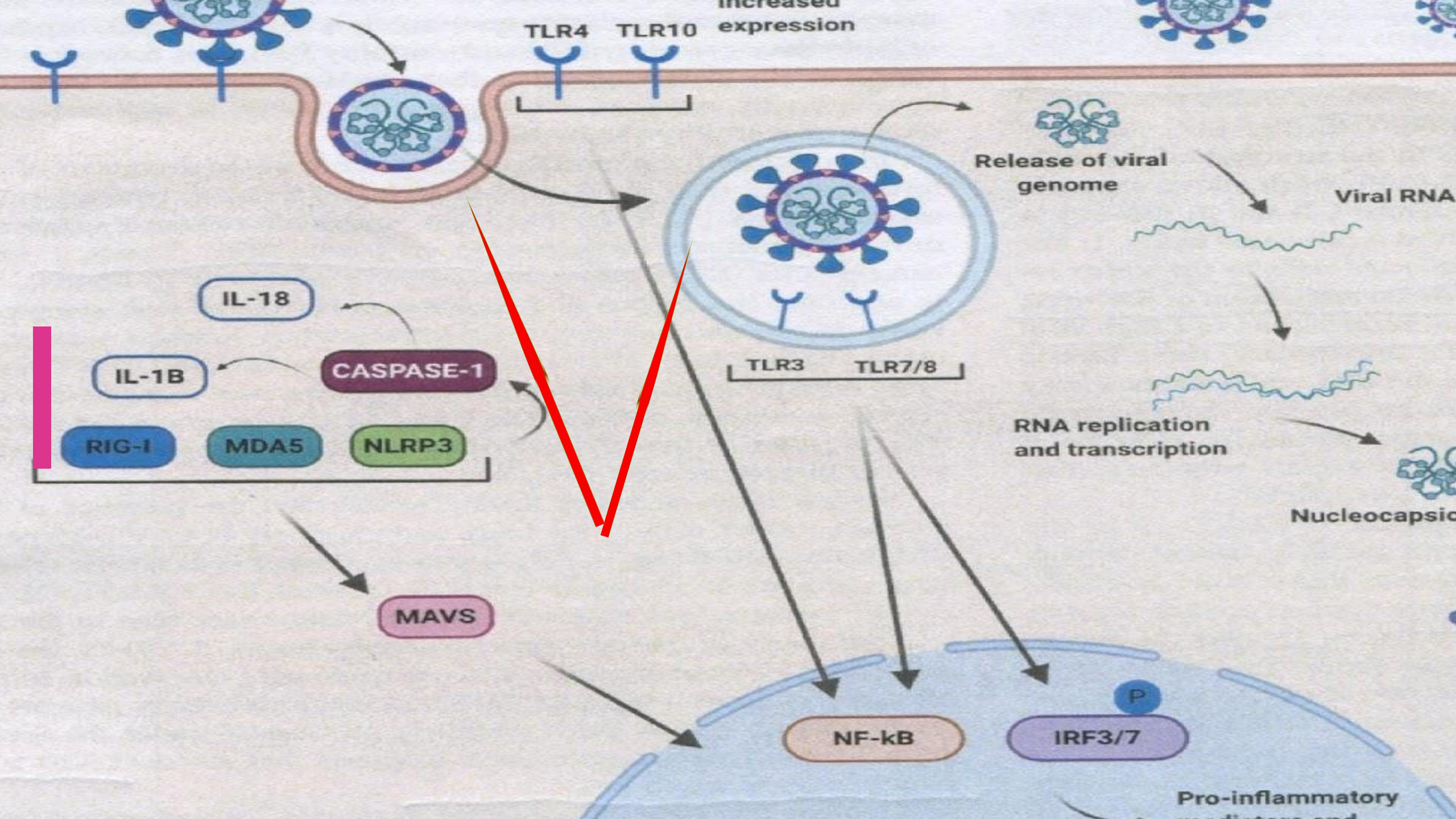
COVID-19 в перинатальном періоді –
много сомнень
спустя несколько місяців пандемии".

Рышард Лаутербах - Краков

Общая информация

- Бета-коронавирус животных, одноцепочная РНК, обладающая в 10-20 раз большим сродством к рецепторам ACE-2 по сравнению с SARS-CoV.
- Он проникает в клетки за счет сродства белка S (spike protein S1 и S2) к рецепторам ACE-2 с участием трансмембранной протеазы (TMPRSS2), аналогичной SARS-CoV.
- Белки «шипов» SARS-CoV-2 имеют «места насечек для фурина» (такой же особенностью обладает вирус «испанского гриппа»), что позволяет действовать таким ферментам, как фурин и катепсин, и в свою очередь позволяет вирусу проникать в клетки также путем эндоцитоза без участия трансмембранной протеазы TMPRSS2.
- SARS-CoV-2 очень быстро размножается в дыхательном эпителии и распространяется в респираторной системе, несмотря на относительно небольшое количество клеток, имеющих рецепторы ACE-2 в этой области тела.
- У плода и ACE-2, и TMPRSS2 имеются в различных тканях, включая легкие. (Li M et al., *PLoS One* 2020; 15(4): e0230295; Faure-Bardon V et al., *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57:242-247)





Опасности заражения COVID-19 при беременности

- Первый и третий триместры беременности - период повышенной воспалительной активности - второй триместр - снижение иммунной активности
 - Когортное исследование: 116 беременных женщин в Китае и 427 беременных женщин в Великобритании: **не обнаружено** повышенного риска выкидыша или преждевременных родов, но **отмечалась** значительно более высокая частота кесарева сечения.
-

Вертикальная передача инфекции при беременности

- **Определение:** вертикальная передача - это передача возбудителя от матери к плоду / новорожденному в антенатальном, перинатальном и постнатальном периодах через плаценту посредством контакта с биологическими жидкостями во время родов.
- До сих пор существует много сомнений относительно вертикальной передачи инфекции COVID-19.
- Но



Есть факторы, которые позволяют предположить, что это возможно

- Наличие рецепторов АПФ-2 в плаценте в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, клетках эндотелия сосудов, клетках гладких мышц сосудов ворсинок (*Valdes G et al., Placenta 2006;27:200-207*)
- Наличие рецепторов АПФ-2 в клетках яичников, матки и влагалища
- Однако лишь небольшое количество клеток плаценты дает экспрессию как рецептора ACE-2, так и трансмембранного рецептора TMPRSS2 на протяжении всей беременности, и лишь небольшая часть этих двух рецепторов проявляется одновременно только в третьем триместре беременности в оболочках плода. (*Lim et al., PLoS One 2020;15*)

Эта возможность подтверждается следующими фактами:

- Наличие антител IgM у новорожденных, рожденных COVID-19 положительными матерями, (*Zeng H et al., JAMA 2020;323:1848-1849*)
- Обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 в плаценте, а также наличие белков вируса в клетках синцитиотрофобласта в нескольких недавно „case reports” (*Baud D et al., JAMA 2020; 323:2198-2200*).
- Обнаружение вируса в спинномозговой жидкости у новорожденного с признаками поражения ЦНС после рождения (*Vivanti AJ et al., Nature Communications 2020;11:3572*)

Частота вертикальной передачи COVID-19 на основе метаанализа

(Kotlyar A et al.; AJOG;2020)

- Анализ 936 новорожденных, рожденных COVID-19 положительными матерями, выявил **передачу вируса от матери к плоду в 3.2% случаев заражения матерей в третьем триместре беременности** (около 2.0% в Китае и 3.5% за территорией Китая).
- РНК SARS-CoV-2 был обнаружен в 7,7% образцов плаценты и в 2,9% образцов пуповинной крови.
- Доказательство вертикальной передачи в описании случаев, в которых РНК SARS-CoV-2 был обнаружен не только в плаценте, но и в околоплодной жидкости и также в крови новорожденного, взятой сразу после рождения (*Vivanti A et al., Nat Commun 2020; 11:3572*)
- До настоящего времени наличие SARS-CoV-2 в тканях плода не подтверждено.

А как это выглядит при других вирусных инфекциях у матери ?

- Частота передачи при заражении цитомегаловирусом или вирусом ветряной оспы составляет 0,2-0,4%.
- В случае инфицирования парвовирусом В19 частота передачи составляет 17-33%.
- **Частота передачи увеличивается вместе со сроком беременности, в то время как степень риска поражения плода обратно пропорциональна ее сроку.**

Передача SARS-CoV-2 во время беременности от матери новорожденному:

- Стандарт диагностики – ОТ-ПЦР исследование возможности обнаружения наличия вируса в образцах, взятых из различных источников у пациентов – чувствительность обнаружения COVID-19 была следующей:
 - Мазок из носоглотки – 63%
 - Исследование содержимого бронхов – лаваж – 93%
 - Анализ кала – 29%
 - Анализ крови – 1%
 - Анализ мочи – 0% - этим объясняется отсутствие SARS-CoV-2 в околоплодных водах - моча = жидкость (*Wang W et al., JAMA 2020; 323:1843-1844*)

Рекомендации по диагностике инфекции SARS-CoV-2 у новорожденного (продолжение)

- **Оценка чувствительности исследования RT-PCR** – идентификация реплицирующегося вируса – дифференциация как от фрагментов вируса, так и от временного загрязнения исследуемой поверхности (особенно в случае отрицательного результата у матери).
 - Два типа образцов для тестирования RT-PCR :
 - **Стерильные** – околоплодные воды, собранные при кесаревом сечении, кровь новорожденного, аспират из нижних дыхательных путей (лаваж), спинномозговая жидкость.
 - **Нестерильные** – мазок из носоглотки, исследование кала.
 - **Положительный результат стерильных проб – инфекция подтверждена.**
 - **Положительный результат нестерильных проб – возможно инфицирование**
-

Рекомендации по диагностике инфекции SARS-CoV-2 у новорожденного (продолжение)

- Оценка концентрации IgM в крови новорожденного: частота 3.6% - сопоставима с исследованием RT-PCR мазка из носоглотки – 3.2%
 - IgM – слишком большого размера, чтобы проникнуть через плаценту, – обнаружение у плода имеет чувствительность 70-88% и специфичность -96-99%
 - Остерегайтесь ложноположительных результатов исследования IgM – передача возможна при повреждении плаценты.
-

Возможное опосредованное влияние инфекции COVID-19 у матери на развитие плода.

- Повреждение клеток эндотелия у матери SARS-CoV-2 может привести к обострению у нее гипертонической болезни и развитию сердечно-сосудистых заболеваний. (*Sardu C et al., Journal of Clinical Medicine 2020;9:5*).
- Течение COVID-19 положительной беременности может осложняться следующими нарушениями: микроангиопатиями, состояниями гиперкоагуляции и образованием местных тромбов. (*IbaT et al., Crit Care Med. 2020; 10.1097/CCM.0000000000004458*)
- Особенно такие осложнения касаются женщин с гипертонией, ожирением и сахарным диабетом – в таких случаях нарушается функция плаценты и тормозится рост плода.

Вертикальная передача при беременности - да!

- На основании представленных результатов метаанализа следует сделать вывод о высокой вероятности вертикальной передачи инфекции SARS-CoV-2, скорее всего, только в третьем триместре, с частотой примерно 3,0% инфицированных COVID-19 матерей, и чаще всего без существенных последствий для новорожденного.
- Такая низкая частота, скорее всего, связана с низкой одновременной экспрессией рецепторов ACE-2 и TMPRSS2 в плаценте.
- Следует уточнить, зависит ли вероятность передачи от тяжести течения инфекции SARS-CoV-2 у матери.
- Нельзя исключать передачу SARS-CoV-2 в центральную нервную систему – в исключительных случаях.

Содержатся ли в грудном молоке специфические антитела против SARS-CoV-2?

- В грудном молоке матери, инфицированной COVID-19 (диагноз основан на мазке из носоглотки), антитела класса IgG против SARS-CoV-2 были обнаружены на 8-й и 24-й день после поступления в больницу (Yu Y et al., A case report. Research Square Preprint 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-20792/v1>.)
- Антитела, направленные против белка вируса SARS-CoV-2, теоретически могут защитить новорожденного от инфекции COVID-19, но доказательств этого нет!
- Значительное сходство эпитопов между различными коронавирусами, а также вирусами гриппа - дает возможность перекрестной реакции антител при нейтрализации различных вирусов, в том числе SARS-CoV-2.
- Грудное молоко может стать важным фактором профилактики инфекций, в том числе COVID-19.

Содержатся ли антитела в грудном молоке?... *на основе публикации Demers-Mathieu V et al., „Difference in level of SARS-CoV-2 S1 and S2 subunits and nucleocapsid protein-reactive SIgM/IgM, IgG and SIgA/IgA antibodies in human milk” J Perinatol published online 01 September 2020.*

- Преобладающим изотипом является SIgA, при этом антитела против шипов вируса SARS-CoV-2, белки S1 и S2 присутствуют в аналогичных концентрациях в грудном молоке.
- Примечание: в грудном молоке у 41 **здоровых** матерей обнаружены иммуноглобулины против белков S1 + S2 вируса SARS-CoV-2, в следующем процентном соотношении: 97,6% SIgA / IgA, 58,5% IgG и 68,3% SIgM / IgM.
- Пропорции различных классов антител в грудном молоке следующие: 80% - IgA (73% SIgA / 27% IgA), 15% IgM (SIgM + IgM) и 5% IgG (*Nutrients 2018; 10:63*)

Влияние вакцинации против гриппа во время беременности на уровень антител S1 + S2 SARS-CoV-2 в грудном молоке

- Уровень IgG SARS-CoV-2 S1 + S2 в грудном молоке был **выше** у женщин, вакцинированных против гриппа во время беременности.
- Подобное влияние на уровень антител IgG SARS-CoV-2 в грудном молоке отмечалось в случае, когда женщина перенесла вирусную инфекцию (конечно же, **не** COVID-19) в течение года перед рождением ребенка.
- Отсутствие влияния вышеперечисленных ситуаций на уровень SIgA / IgA и SIgM / IgM в грудном молоке - продуцируемых в слизистых оболочках под влиянием пероральной вакцины или присутствия возбудителя в желудочно-кишечном тракте.
- IgG, продуцируемые в конце инфекции или после вакцинации как обобщенный иммунный ответ - улучшение опсонизации, активация системы комплемента.

Как IgG, содержащийся в молоке, защищает от вирусной инфекции легких?

- попадание антител из грудного молока, через лимфо-молочные капилляры, расположенные исключительно в ворсинах эпителия тонкого кишечника, в дыхательную систему (*Cifarelli V et al., Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2019; 7:503-513*)
- Младенцы, рожденные от матерей, вакцинированных против гриппа во время беременности, которых вскармливали в течение первых 6 месяцев только грудным молоком, значительно реже демонстрировали инфекции дыхательных путей, сопровождающиеся лихорадкой (*Schlaudecker EP et al., PLoS ONE 2013;8e70867*)

Естественное вскармливание- важный фактор в борьбе с COVID-19

- Антитела, находящиеся в грудном молоке, вступают в реакцию с антигенами вируса SARS-CoV-2 (S1 + S2 + нуклеокапсид), что может приводить к пассивной иммунизации у младенцев, находящихся на естественном вскармливании..
- Антитела, находящиеся в грудном молоке, демонстрирующие разнонаправленную активность и перекрестные реакции к различным коронавирусам, могут обладать активностью против SARS-CoV-2 и, таким образом, ограничивать распространение пандемии.
- Присутствие РНК SARS-CoV-2 в пище без какого-либо воздействия на здоровье младенца
Tam P et al., Dpt of Infectious Dis Flinders Medical Centr Australia)

Как действовать при подозрении / подтверждении COVID-19 у матери

При хорошем клиническом состоянии ребенка следует использовать возможность отсроченного перерезания пуповины, независимо от того, подтвержден ли у матери COVID-19

и

затем искупать ребенка, чтобы удалить с его кожи потенциально присутствующий вирус.

Ведение новорожденного от матери с COVID-19 сразу после рождения

- **Порядок действий зависит от:**
 - **■ состояния здоровья матери** – возможна необходимость в транспортировке,
 - **Решения матери** – принятого после информирования ее о преимуществах и угрозах
 - от поддержания контакта кожа к коже и постоянного пребывания с младенцем - что теоретически несет в себе риск заражения новорожденного, даже если используются профилактические меры (маска, гигиена рук и груди - рекомендуемая форма совместного пребывания *rooming-in*),
 - а также разделения в отдельном помещении при сохранении лактации, что препятствует формированию важных для дальнейшего развития взаимоотношений матери и ребенка сразу после рождения;;

**Ведение
новорожденного
от матери с
COVID-19 сразу
после рождения
(продолжение)**

- **Порядок действий зависит от:**
- **Состояния здоровья новорожденного –**
необходимость лечения в отделении
интенсивной терапии новорожденных;



Новорожденный с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2

Он остается под присмотром матери и вскармливается грудным молоком: из-за возможного положительного воздействия антител, содержащихся в грудном молоке; Окситоцин, выделяющийся в головном мозге во время кормления грудью, положительно влияет на психическое состояние матери, уменьшая стресс и тревогу.

Противопоказанием к такой процедуре может быть только клиническое состояние матери или ребенка.

Когда мы подозреваем инфекцию SARS-CoV-2 у новорожденного?

- У матери заражение COVID-19 произошло в период от 14 дней до родов до 28 дней после родов.
- Новорожденный подвергся прямому воздействию SARS-CoV-2 (семья, медперсонал, посетители)
- В вышеуказанных ситуациях мы подозреваем инфекцию независимо от симптомов.

Диагностика инфекции SARS-CoV-2 у новорожденного.

- В настоящее время мы диагностируем инфекцию SARS-CoV-2 у новорожденного на основе мазка из носоглотки с помощью теста флуоресцентной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в реальном времени (RT-PCR (real-time fluorescence polymerase chain reaction) , показывающего присутствие вирусной нуклеиновой кислоты - независимо от клинических симптомов у новорожденного.
- Если невозможно провести тест ПЦР или необходимость дождаться его результата превышает одни сутки, допускается проведение тестов на наличие антигенов.

Клинические симптомы инфекции COVID-19 у новорожденного

- Они неспецифичны - особенно у недоношенных детей:
- Необходимо контролировать
 - Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы:
 - тахикардия
 - симптомы дыхательной недостаточности:
 - тахипноэ, хрюкающее дыхание (grunting), игра крыльев носа, апноэ, увеличение дыхательных движений, кашель
 - Симптомы ЖКТ:
 - нежелание есть из-за изменения обоняния и вкуса, иногда рвота, диарея, вздутие живота

Исследования у новорожденного без клинических симптомов, рожденного от матери с COVID-19

- Тест ОТ-ПЦР является основанием для диагностики - однако, если его невозможно выполнить или, если необходимость дождаться его результата превышает одни сутки, разрешается проводить тесты на антигены.
- В случае отрицательного результата ОТ-ПЦР или теста на антиген - автор на основании собственного опыта, основанного на выводах кардиологических консультаций, предлагает для исключения повреждения кардиомиоцитов определение концентрации тропонина (С или I или Т) – если увеличена - рекомендуется наблюдение.

Обследования у новорожденного с клиническими признаками «подозреваемый / инфицированный».

- Результат теста RT-PCR является основанием для постановки диагноза - однако, если невозможно выполнить этот тест или необходимость дождаться его результата превышает одни сутки, разрешается проводить тесты на антигены.
- Рентген или УЗИ легких, тропонин, эхокардиография, возможно рентген брюшной полости, ферменты печени,
- Тесты, исключающие другие вирусные инфекции: грипп, RSV и бактериальные инфекции - при отрицательных тестах на наличие вируса SARS-CoV-2

Другие исследования у новорожденного с клиническими признаками подозреваемого / инфицированного

-
- **Морфология:**
 - Снижение количества лейкоцитов и / или уменьшение количества лимфоцитов
 - Легкая тромбоцитопения
 - **Повышение уровня креатинкиназы**
 - **Повышение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и LDH**
 - **Повышенная концентрация воспалительных маркеров: CRP, IL-6.**
 - **Антитела IgM** – указывают только на врожденную инфекцию

Замечания относительно лечения

- В настоящее время отсутствует возможность патогенетического лечения!
- Следует избегать лечения антибиотиками широкого спектра действия (если нет подтвержденной вторичной бактериальной инфекции)
- Нет показаний к применению стероидов: мнения относительно применения гамма-глобулина расходятся
- Существует гипотетическое показание к применению пентоксифиллина, не подтвержденное клиническими испытаниями - доказанное противовоспалительное, антиагрегантное действие на тромбоциты и защитное на эндотелий - отсутствие побочных эффектов даже у крайне незрелых новорожденных

Критерии выписки ребенка зависят от симптоматики

Бессимптомное течение

Получение отрицательного результата мазка на наличие SARS-CoV-2 в очередном тесте

или же

10-дневный срок наблюдения при отсутствии симптомов инфекции
(в особо сложной ситуации, при отсутствии мест при этой форме инфекции срок наблюдения может быть сокращен до 5 дней)

Критерии выписки ребенка зависят от симптоматики

Легкая форма

Симптомы прошли, температура нормальная минимум 3 дня,

а также

получен негативный результат на SARS-CoV-2

или

10 дней наблюдения (рекомендуется) при отсутствии симптомов инфекции

Критерии выписки ребенка зависят от симптоматики инфекции

- **Клинически тяжелая инфекция**

Легочные симптомы (в том числе воспалительные изменения на рентгенограмме) прошли, нормальная температура как минимум 3 дня,

а также

Получен негативный результат мазка на SARS-CoV-2

либо

Рекомендуемый срок наблюдения - 10 дней при отсутствии симптомов инфекции

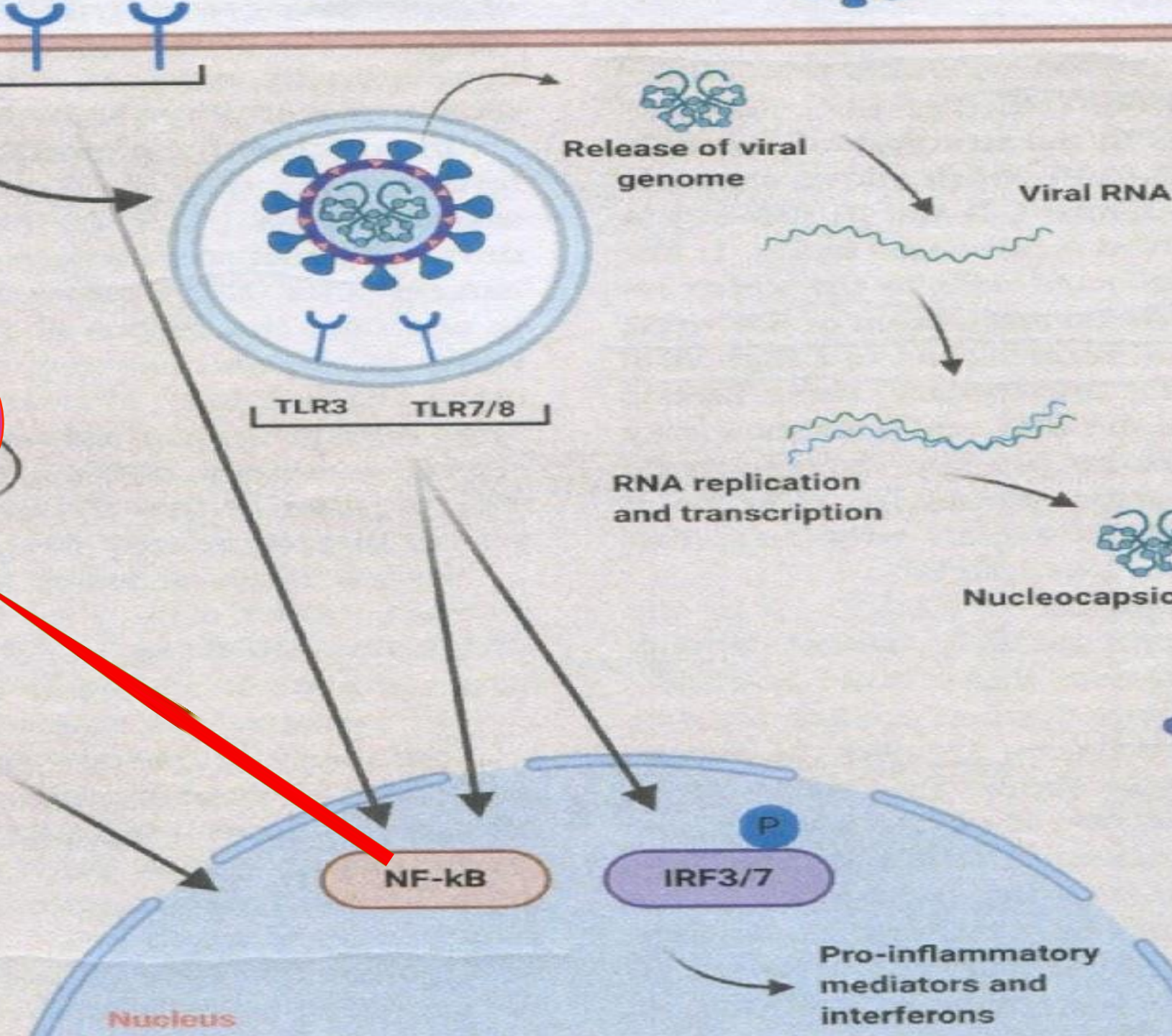
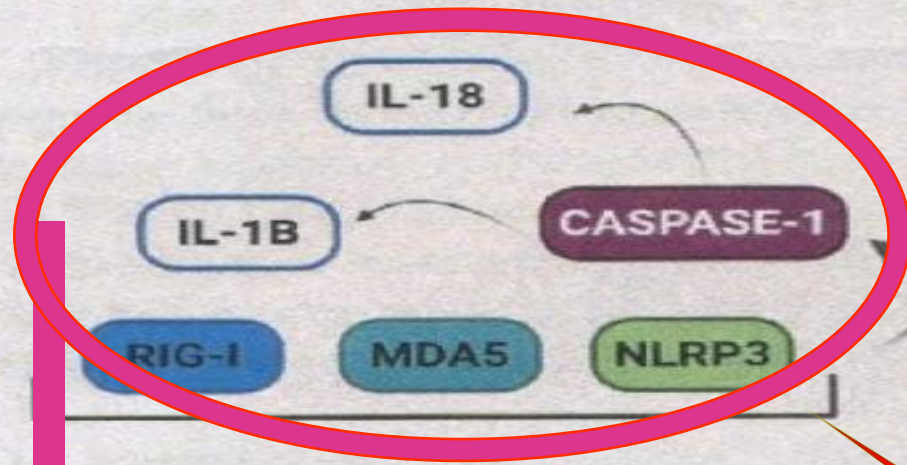
О прививках

- Новорожденные, рожденные от матерей, инфицированных SARS-CoV-2, могут быть вакцинированы перед выпиской вакциной БЦЖ и гепатита после отрицательного результата теста на вирус SARS-CoV-2.
- В случае положительного результата вакцинацию следует отложить до получения отрицательного результата или обратиться в специализированный центр в области вакцинации.

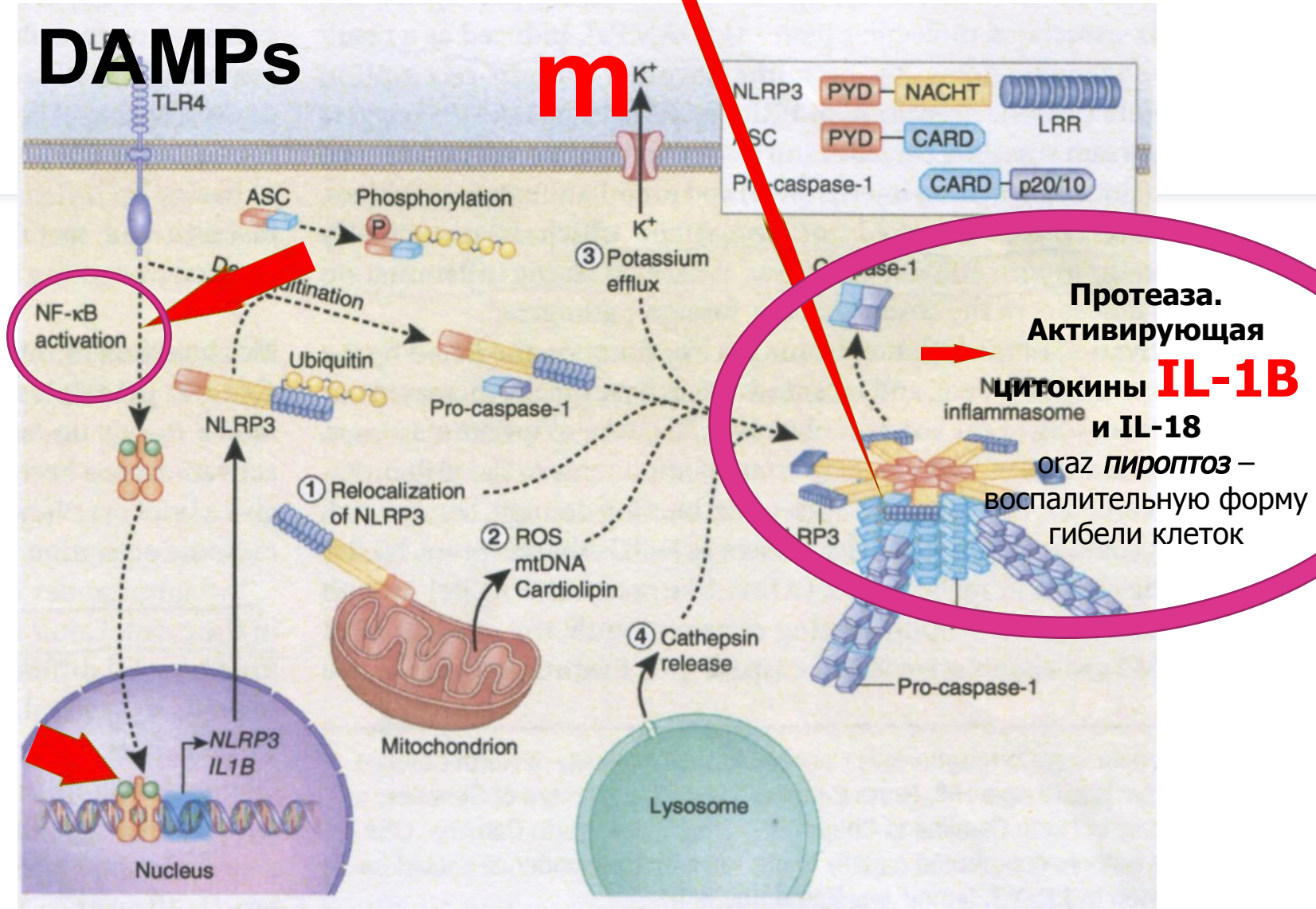
Воспалительный ответ— главный повреждающий механизм



inflammasom



Inflammasome



Изменения в легких во время COVID-19 ARDS

Активация нейтрофилов
Миграция нейтрофилов
Активация макрофагов

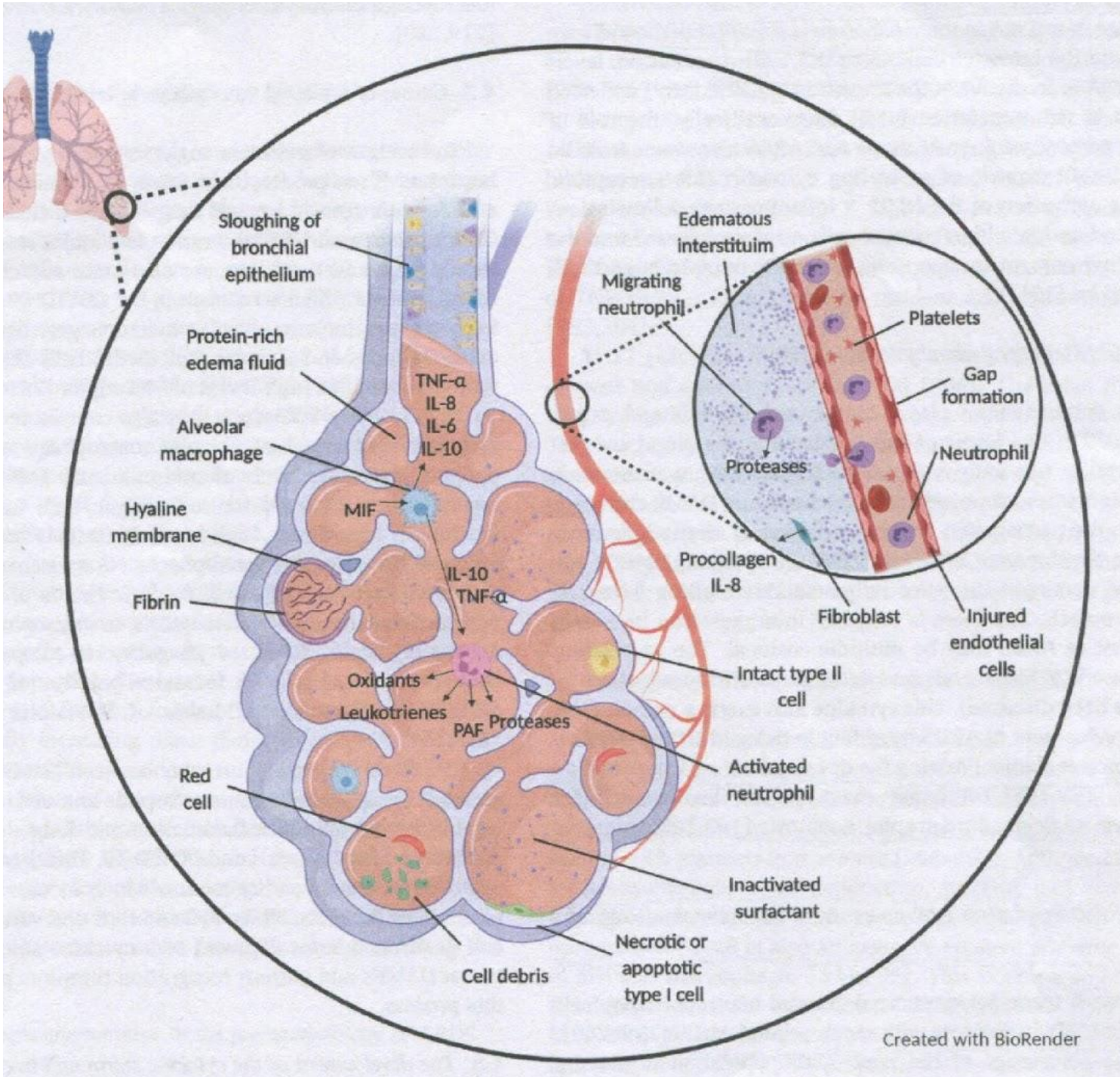
„Цитокиновый шторм“

Нейтрофилы-тромбоциты

Активация системы
свертывания

Некроз, апоптоз,
эффероцитоз (фагоцитоз активных

нейтрофилов макрофагами)



**Дисфункция клеток эндотелия
сосудов лежит в основе поражения
органов при SARS-CoV-2**



Воспаление клеток мезотелия – нарушение системной микроциркуляции

- Рецепторы ACE2 присутствуют на эндотелиальных клетках многих органов, но TMPRSS-2 находится на эндотелиальных клетках в гораздо меньшей степени (*Aimes R et al., Thromb Haemost 2003;89:561-572*)
- Присутствие вирусных структур в эндотелиальных клетках сосудов было обнаружено при одновременном заборе нейтрофилов и мононуклеарных клеток - исследования под электронном микроскопом (*Varga Z et al., Lancet 2020; 395: 1417-1418*)
- Эндотелиальные клетки сосудов реагируют с системой комплемента, хемокинами, и являются как местом производства цитокинов, так и реагируют на многие провоспалительные цитокины (*Pons S et al., Crit Care Clin 2020; 36:401-413*)

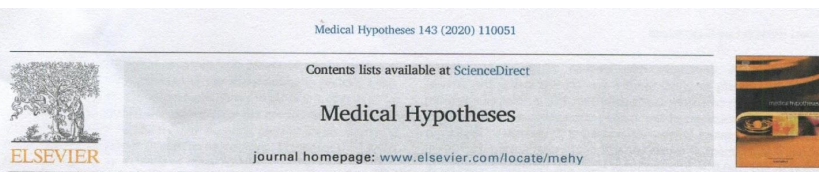
„Цитокиновый шторм” при COVID-19 – влияние на эндотелий

- Значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 β , IL-6, TNF и, приводит к потере **противовоспалительной функции** (*снижает высвобождение простагличина, увеличивает количество адгезивных частиц на клетках эндотелия*) и **антитромботической функции** (*нарушение структуры тромбомодулина и нарушение активации протеина C*)) клеток эпителия, что приводит к активации тромбоцитов, нарушению свертывания и активации лейкоцитов, и, как следствие, нарушению микроциркуляции в органах - «микровазкулярному тромбозу» „microvascular thrombosis” (Pons S et al., Crit Care Clin 2020;36:401-413)

Пентоксифиллин в лечении COVID-19 – why not ?



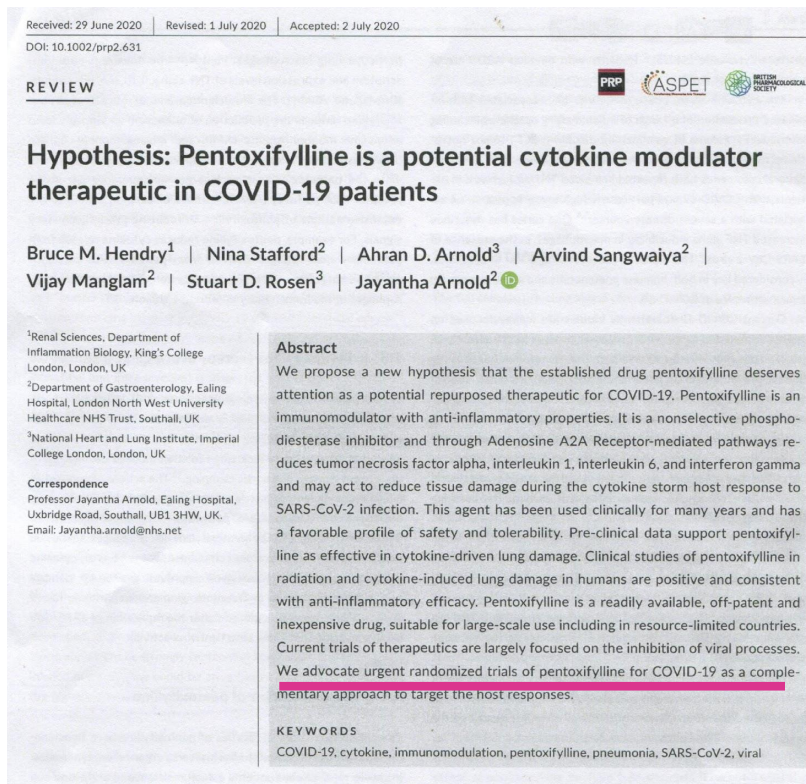
Публикации, описывающие механизмы действия пентоксифиллина, которые могут положительно влиять на результаты лечения COVID-19.



Harnessing adenosine A2A receptors as a strategy for suppressing the lung inflammation and thrombotic complications of COVID-19: Potential of pentoxifylline and dipyridamole

ABSTRACT

Counterproductive lung inflammation and dysregulated thrombosis contribute importantly to the lethality of advanced COVID-19. Adenosine A2A receptors (A2AR), expressed by a wide range of immune cells, as well as endothelial cells and platelets, exert cAMP-mediated anti-inflammatory and anti-thrombotic effects that potentially could be highly protective in this regard. The venerable drug pentoxifylline (PTX) exerts both anti-inflammatory and antithrombotic effects that reflect its ability to boost the responsiveness of A2AR to extracellular adenosine. The platelet-stabilizing drug dipyridamole (DIP) blocks intracellular uptake of extracellularly-generated adenosine, thereby up-regulating A2AR signaling in a way that should be functionally complementary to the impact of PTX in that regard. Moreover, DIP has recently been reported to slow the cellular replication of SARS-CoV-2 in clinically feasible concentrations. Both PTX and DIP are reasonably safe, well-tolerated, widely available, and inexpensive drugs. When COVID-19 patients can be treated within several days of symptom onset, using PTX + DIP in conjunction with hydroxychloroquine (HCQ) and an antibiotic – azithromycin (AZM) or doxycycline – might be warranted. HCQ and AZM can suppress SARS-CoV-2 proliferation in vitro and may slow the cell-to-cell spread of the virus; a large case series evaluating this combination in early-stage patients reported an impressively low mortality rate. However, whereas HCQ and AZM can promote QT interval lengthening and may be contraindicated in more advanced COVID-19 entailing cardiac damage, doxycycline has no such effect and exerts a potentially beneficial anti-inflammatory action. In contrast to HCQ, we propose that the combination of PTX + DIP can be used in both early and advanced stages of COVID-19. Concurrent use of certain nutraceuticals – yeast beta-glucan, zinc, vitamin D, spirulina, phase 2 inducers, N-acetylcysteine, glucosamine, quercetin, and magnesium – might also improve therapeutic outcomes in COVID-19.



Received: 29 June 2020 | Revised: 1 July 2020 | Accepted: 2 July 2020
DOI: 10.1002/prp2.631

REVIEW

Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients

Bruce M. Hendry¹ | Nina Stafford² | Ahran D. Arnold³ | Arvind Sangwaiya² |
Vijay Manglam² | Stuart D. Rosen³ | Jayantha Arnold²

¹Renal Sciences, Department of Inflammation Biology, King's College London, London, UK
²Department of Gastroenterology, Ealing Hospital, London North West University Healthcare NHS Trust, Southall, UK
³National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK

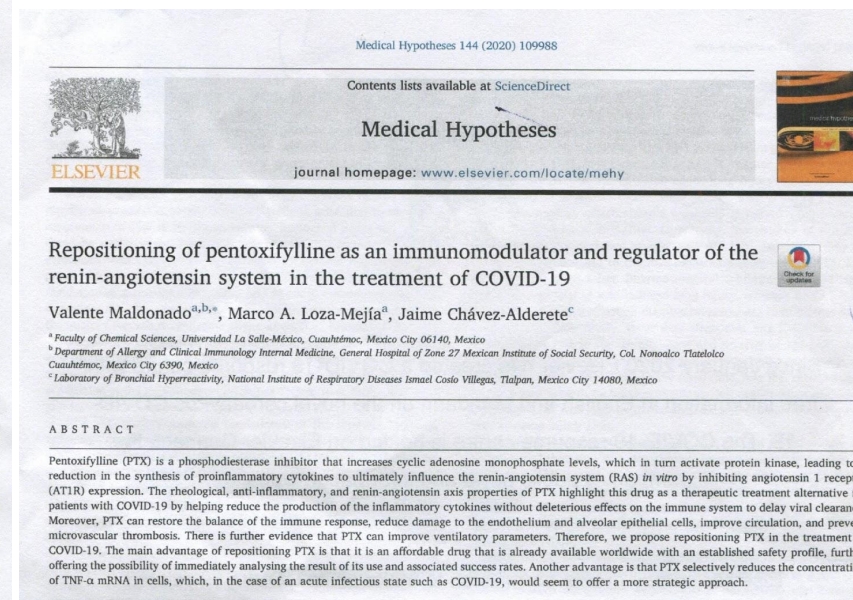
Correspondence
Professor Jayantha Arnold, Ealing Hospital, Uxbridge Road, Southall, UB8 3HW, UK.
Email: Jayantha.arnold@nhs.net

Abstract

We propose a new hypothesis that the established drug pentoxifylline deserves attention as a potential repurposed therapeutic for COVID-19. Pentoxifylline is an immunomodulator with anti-inflammatory properties. It is a nonselective phosphodiesterase inhibitor and through Adenosine A2A Receptor-mediated pathways reduces tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, interleukin 6, and interferon gamma and may act to reduce tissue damage during the cytokine storm host response to SARS-CoV-2 infection. This agent has been used clinically for many years and has a favorable profile of safety and tolerability. Pre-clinical data support pentoxifylline as effective in cytokine-driven lung damage. Clinical studies of pentoxifylline in radiation and cytokine-induced lung damage in humans are positive and consistent with anti-inflammatory efficacy. Pentoxifylline is a readily available, off-patent and inexpensive drug, suitable for large-scale use including in resource-limited countries. Current trials of therapeutics are largely focused on the inhibition of viral processes. We advocate urgent randomized trials of pentoxifylline for COVID-19 as a complementary approach to target the host responses.

KEYWORDS

COVID-19, cytokine, immunomodulation, pentoxifylline, pneumonia, SARS-CoV-2, viral



Repositioning of pentoxifylline as an immunomodulator and regulator of the renin-angiotensin system in the treatment of COVID-19

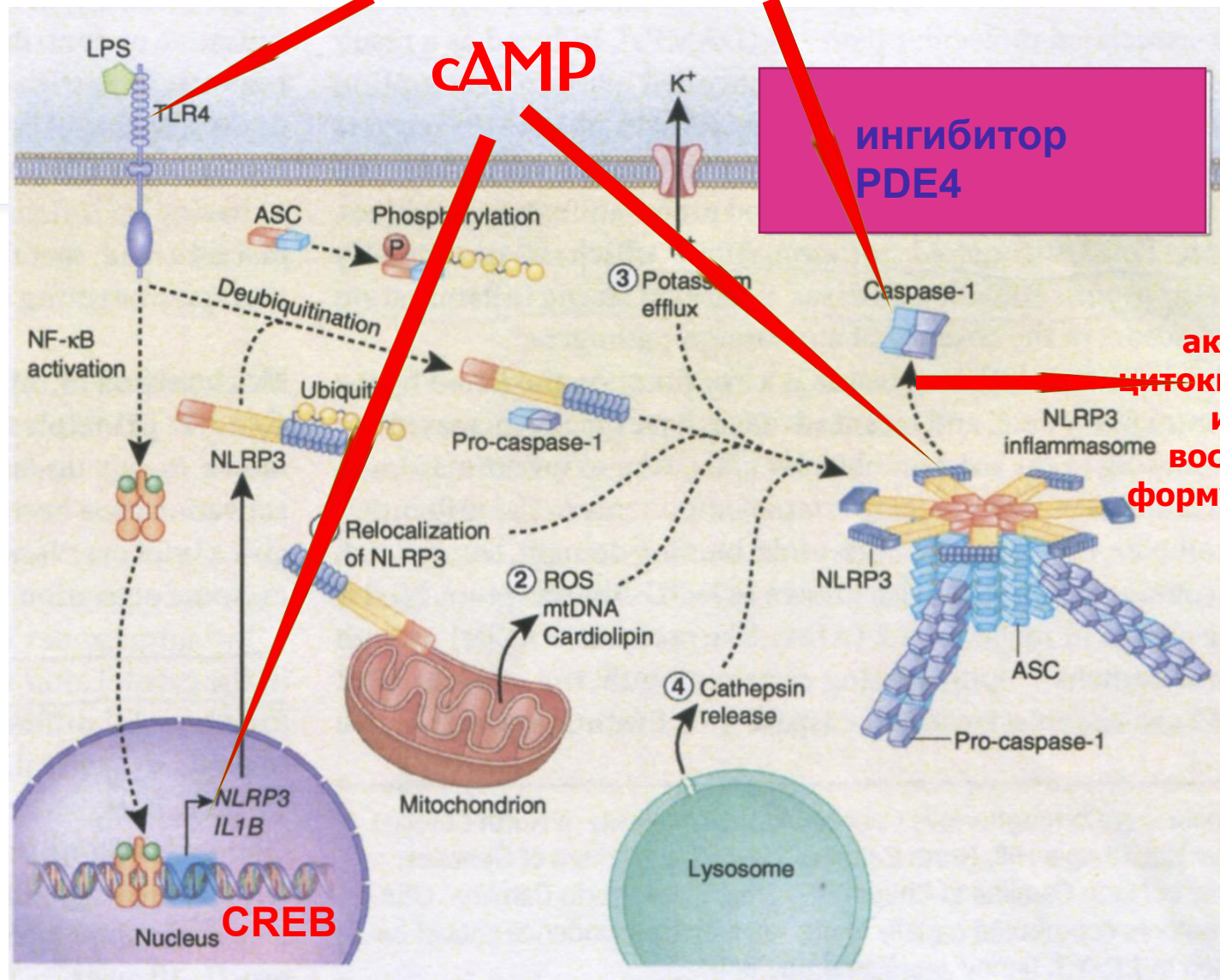
Valente Maldonado^{a,b,c}, Marco A. Loza-Mejía^a, Jaime Chávez-Alderete^c

^aFaculty of Chemical Sciences, Universidad La Salle-México, Cuauhtémoc, Mexico City 06140, Mexico
^bDepartment of Allergy and Clinical Immunology Internal Medicine, General Hospital of Zone 27 Mexican Institute of Social Security, Col. Nonoalco Tlatelolco Cuauhtémoc, Mexico City 6390, Mexico
^cLaboratory of Bronchial Hyperactivity, National Institute of Respiratory Diseases Ismael Cosío Villegas, Tlalpan, Mexico City 14080, Mexico

ABSTRACT

Pentoxifylline (PTX) is a phosphodiesterase inhibitor that increases cyclic adenosine monophosphate levels, which in turn activate protein kinase, leading to a reduction in the synthesis of proinflammatory cytokines to ultimately influence the renin-angiotensin system (RAS) *in vitro* by inhibiting angiotensin 1 receptor (AT1R) expression. The rheological, anti-inflammatory, and renin-angiotensin axis properties of PTX highlight this drug as a therapeutic treatment alternative for patients with COVID-19 by helping reduce the production of the inflammatory cytokines without deleterious effects on the immune system to delay viral clearance. Moreover, PTX can restore the balance of the immune response, reduce damage to the endothelium and alveolar epithelial cells, improve circulation, and prevent microvascular thrombosis. There is further evidence that PTX can improve ventilatory parameters. Therefore, we propose repositioning PTX in the treatment of COVID-19. The main advantage of repositioning PTX is that it is an affordable drug that is already available worldwide with an established safety profile, further offering the possibility of immediately analysing the result of its use and associated success rates. Another advantage is that PTX selectively reduces the concentration of TNF- α mRNA in cells, which, in the case of an acute infectious state such as COVID-19, would seem to offer a more strategic approach.

пентоксифиллин



сАМР

ингибитор
PDE4

Протеаза,
активирующая
цитокины IL-1β и IL-18
и пироптоз –
воспалительную
форму гибели клетки

Наш собственный опыт применения пентоксифиллина у беременных

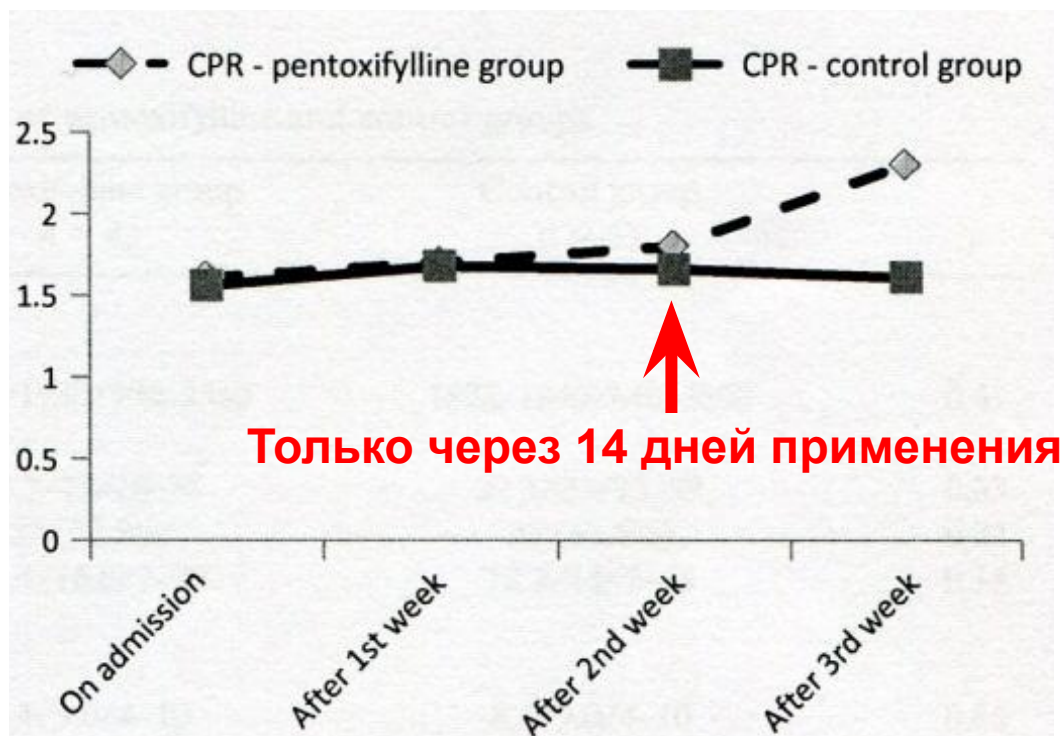


Fig. 2. Comparison of changes in the cerebro-placental ratio values.

BCPT

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2012, 110, 342–346



Doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00809.x

Effect of Pentoxifylline, administered in Preterm Labour, on the Foetal–Placental Circulation and Neonatal Outcome: A Randomized, Prospective Pilot Study

Ryszard Lauterbach¹, Krzysztof Rytlewski², Dorota Pawlik¹, Joanna Hurkula¹, Anna Wójciewicz², Grzegorz Bręborowicz³ and Marta Szymankiewicz⁴

¹Department of Neonatology Jagiellonian University Medical College Kraków, Kraków, Poland, ²Department of Gynecology and Obstetrics Jagiellonian University Medical College Kraków, Kraków, Poland, ³Department of Perinatology and Gynecology, Poznań University of Medicine, Poznań, Poland, and ⁴Department of Neonatology, Poznań University of Medicine Poznań, Poland

(Received 26 April 2011; Accepted 28 September 2011)

Abstract: The aim of the study was to evaluate the pentoxifylline administration on the foetal–placental circulation and neonatal outcome in women with threatened preterm labour. Pentoxifylline was given as a supplement to standard tocolytic therapy in a group of 43 patients (pentoxifylline group) as an intravenous infusion and oral supplementation in a total dosage of 800 mg/day. The drug was administered within 3 weeks after admission. No pentoxifylline was given in the control group (53 patients). Doppler velocimetry of pulsatility indices (PI) of the umbilical (UA) and middle cerebral (MCA) arteries as well as cerebro-placental ratio (CPR) were calculated. Also, the neonatal outcome was estimated in both groups. From the second week of therapy with pentoxifylline, the PI decreased in umbilical artery and increased in the MCA, whereas in the control group, there were no changes. The value of PIUA, evaluated after the third week of pentoxifylline administration, was statistically significantly lower when compared to data obtained on admission (mean: 0.99 ± 0.22 versus 0.82 ± 0.12 ; $p = 0.016$). Pentoxifylline significantly increased CPR values calculated after third week of drug administration, which were statistically significantly higher in the pentoxifylline group when compared with respective data in the control group (mean: 2.30 versus 1.61; $p = 0.001$). The risk of severe neonatal complications was significantly lower in the pentoxifylline group ($p = 0.026$). Pentoxifylline changed foetal–placental blood circulation in patients with threatened preterm labour and improved neonatal outcome.

ШЕСТЕРНЯШКИ 29 н.б.



С 24 недели беременности: 800 mg пентоксифиллина + 1000 mg ДНА/сутки





**Через 16 месяцев с момента
рождения**

Пентоксифиллин vs гепарин

- Гепарин оказывает аналогичное противовоспалительное действие на структуры плаценты, микроциркуляцию миометрия (**уменьшение адгезионных частиц, нейтрализация C5a, связывание с провоспалительными цитокинами, антикоагулянтный эффект**). Heparyna wykazuje podobne działanie przeciwzapalne na struktury łożyska, naczynia mikrokrozenia mięśnia macicy (redukcja cząstek adhezyjnych, neutralizacja C5a, wiązanie się z prozapalnymi cytokinami, działanie antykoagulacyjne).
- **Не действует на территории плода - плацента непроницаема для гепарина.**
- Поступление гепарина подавляет воспалительную реакцию у матери - это позволяет снизить риск преждевременных родов и т. д. - но не ограничивает воспалительный процесс у плода, который может быстро усиливаться из-за высокой концентрации аларминов у ребенка.
- Пентоксифиллин диффундирует через плаценту и снижает воспалительную реакцию у плода.

Могут ли неонатологи спать спокойно?

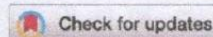
- Собственные наблюдения - **подавляющему большинству госпитализированных новорожденных не требуется интенсивная терапия** - симптомы инфекции COVID-19 легкие
- Метаанализ **44** случаев подтвержденной инфекции COVID-19 показал легкое течение: отсутствие симптомов или легкие формы респираторной недостаточности, анорексии, желудочно-кишечных расстройств (*Trevisanuto D et al., Coronavirus infection in neonates: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020;0F1-F6*)
- Отчеты об **единичных случаях** указывают на **тяжелое течение** инфекции, в том числе на необходимость ЭКМО.
- Когортное исследование **582 детей** с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 показало следующие **факторы риска необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии**:
 - **Возраст младше 1 месяца жизни,**
 - Мужской пол
 - Симптомы инфекции нижних дыхательных путей (*Gotzinger F et al., Lancet Child Adolesc Health 2020; 4:653-661*)

Однако бывают исключения!

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>

OPEN



Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection

Alexandre J. Vivanti^{1,8}, Christelle Vauloup-Fellous^{2,8}, Sophie Prevot³, Veronique Zupan⁴, Cecile Suffee⁵, Jeremy Do Cao⁶, Alexandra Benachi¹ & Daniele De Luca^{4,7}✉

SARS-CoV-2 outbreak is the first pandemic of the century. SARS-CoV-2 infection is transmitted through droplets; other transmission routes are hypothesized but not confirmed. So far, it is unclear whether and how SARS-CoV-2 can be transmitted from the mother to the fetus. We demonstrate the transplacental transmission of SARS-CoV-2 in a neonate born to a mother infected in the last trimester and presenting with neurological compromise. The transmission is confirmed by comprehensive virological and pathological investigations. In detail, SARS-CoV-2 causes: (1) maternal viremia, (2) placental infection demonstrated by immunohistochemistry and very high viral load; placental inflammation, as shown by histological examination and immunohistochemistry, and (3) neonatal viremia following placental infection. The neonate is studied clinically, through imaging, and followed up. The neonate presented with neurological manifestations, similar to those described in adult patients.

Cerebral MRI –white matter injury caused by the vascular inflammation induced by SARS-CoV-2 infection

Клинические признаки с ЦНС
Планта с признаками воспаления -
RT-PCR положительные тесты

RT-PCR крови матери и новорожденного
обнаружили наличие SARS-CoV-2

Нейтрофилы : $2.78 \times 10^9/L$

PCT и CRP – отрицательные

Тропонин I – 43 ng/L

Спем ж: лейкоциты – $300/mm^3$

белок – 1.49 g/L

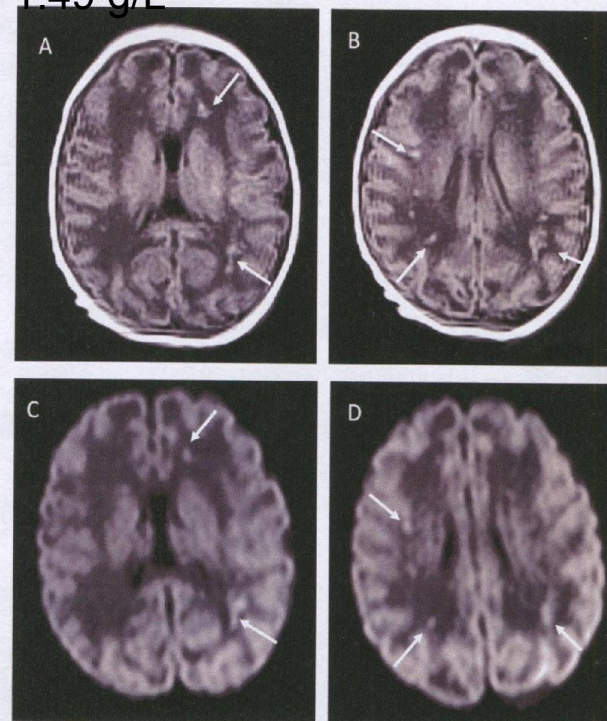


Fig. 2 Cerebral MRI performed at 11 days of life. **a, b** and **c, d** T1 and diffusion-weighted sequences, respectively. Images are taken at two different levels and show hyperintensities of the periventricular and subcortical frontal or parietal white matter (arrows).



Благодарю за внимание!

