

Новая стратегия патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19

В настоящее время появившиеся данные о гемотоксическом действии вируса (анемия, гемолиз) объясняют системный характер поражения паренхиматозных органов, что подтверждают наблюдаемые в период развернутой картины болезни клинические синдромы, в т.ч. интерстициальная пневмония, гемоглинурийный нефроз, спленомегалия, гепатопатия, поражение мышц и др..

Особенность и сходство патогенеза. В соответствии с последними данными о патогенезе заболевания COVID-19 входными воротами для вируса SARS-CoV-2 являются альвеолоциты II типа. Инициация повреждающих процессов осуществляются посредством ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ₂, ACE₂), структурными нарушениями в альвеолоцитах и вовлечением иммунных клеток. В дальнейшем, реализация патологического каскада повреждений связана с активностью иммунных клеток (макрофагов), которые продуцируют антитела и вирусные неструктурные белки. Появившиеся антитела воздействуют на эритроциты, вызывая их разрушение (гемолиз). Воздействие неструктурных белков (orf1ab, ORF10, ORF3a, ORF8) коронавируса приводит к утрате гемоглобином транспортной функции кислорода и вытеснению из порфиринового ядра β-цепи молекулы гемоглобина атомов двухвалентного железа [10]. Гемолиз, повреждение гемоглобина, повышение содержания железа сыворотки крови могут играть значимую роль в развитии патологического процесса и ухудшении состояния больных.

Схожие патологические процессы наблюдаются при отравлениях гемолитическими ядами и препаратами железа. Гемолиз эритроцитов при острых отравлениях уксусной кислотой – один из ведущих пусковых моментов в развитии синдрома токсической коагулопатии и гемоглинурийного нефроза. Свободный гемоглобин, ионы Fe²⁺, геминные соединения способны ускорять разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, способных к активации новых цепей окисления. Свободный гемоглобин в этом отношении в 100 раз токсичнее ионов Fe²⁺. Гемоглиновый катализ является бесферментным и не поддается ингибированию. Этот процесс в значительной мере способствует разрушению клеточных мембран и тотальному повреждению стенок сосудов. Транспорт свободного гемоглобина через почечные канальцы в условиях внутрисосудистого гемолиза, повышенного тромбообразования в сосудах почек и повреждения базальной мембраны, вплоть до разрыва дистальных канальцев вызывает гемоглинурийный нефроз [4]. Ионы Fe²⁺ в крови связываются с трансферрином. После «насыщения» трансферрина железом, оно начинает откладываться во внутренних органах. Идущие с участием железа реакции вызывают свободнорадикальное окисление. Образующиеся активные формы кислорода повреждают ткани за счет ПОЛ. Доказано прямое отрицательное инотропное действие железа на миокард и его ингибирующее действие на тромбин, что приводит к снижению сердечного выброса и развитию коагулопатии [7].

Патологоанатомическая картина описанная при поражениях вирусом SARS-CoV-2 полностью совпадает с концепцией представленного выше патогенеза отравлений гемолитическими ядами и железом – «...тромбы в мелких сосудах всех органов, не только легких, но также сердца, печени и почек» [8].

Терапевтическая стратегия. С учетом представленных данных, по нашему мнению, целесообразно рассматривать часть патологического каскада метаболических процессов, происходящих при COVID-19 универсальными и сходными с патогенезом повреждения паренхиматозных органов при отравлении «гемолитическими» ядами и препаратами железа, где стартовыми позициями к тканевому повреждению являются гемическая гипоксия, гемолиз и повышение уровня свободного сывороточного железа.

В связи с чем представляется возможным применение накопленного положительного опыта в комплексной патогенетической терапии острой фазы отравлений гемолитическими ядами и препаратами железа, используя принципы интенсивной терапии.

С учетом многолетнего собственного опыта ведения пациентов с данной патологией, в дополнении к проводимой вирусом SARS-CoV-2-терапии, может быть предложено следующее:

А. Дополнительная диагностика.

Для оценки степени тяжести и прогнозирования эффективности лечебной программы следует определить:

- Определение уровня свободного гемоглобина. Содержание свободного гемоглобина в крови при легкой степени гемолиза составляет до 5 г/л, при средней тяжести – от 5 до 10 г/л, при тяжелой степени – более 10 г/л. Свободный гемоглобин в моче появляется при содержании его в плазме свыше 1,0-1,5 г/л и проявляется изменением окраски мочи, которая в зависимости от уровня гемоглинурии приобретает красный, коричневый или вишневый цвет плазмы [3, 5, 6].

Б. Модификация интенсивной терапии.

Принципиальная схема лечения:

1. При повышении уровня свободного гемоглобина (гемолиз) в плазме:

- Коррекция метаболического ацидоза в крови с формированием субкомпенсированного метаболического алкалоза (до pH крови 7,5 и появления щелочной реакции мочи) – профилактика развития острого гемоглинурийного нефроза, т.к. продукты распада гемоглобина в щелочной среде находятся во взвешенном состоянии, свободно проникая через гломерулярную мембрану и выводятся мочой при достаточном темпе диуреза. Оптимальные дозировки гидрокарбоната натрия рассчитываются по формуле:

$$\text{доза [ммоль]} = \square \square \times \text{масса тела [кг]}^2,$$

при этом, 1 ммоль гидрокарбоната натрия = 1 мл 8,45% раствора гидрокарбоната натрия [3, 4, 6].

2. При повышении уровня сывороточного железа (токсичность от легкой до умеренной степени обычно проявляется на уровне 300-500 мкг/дл, гепатотоксичность проявляется при уровне выше 500 мкг/дл, уровень выше 800 мкг/дл связаны с тяжелой токсичностью, пациенты с уровнем железа в сыворотке выше 1000 мкг/дл должны находиться в учреждении, которое может обеспечить соответствующую возрасту интенсивную терапию) [7].

- Методы эфферентной терапии при повышении сывороточного железа при повышении свыше 300 мкг/дл (плазмаферез, плазмсорбция, гемодиализ (при проведении гемодиализа возможно усиление гемолиза за счет разрушения деформированных эритроцитов)) [1, 7].

- Терапия направленная на инактивацию железа хелатными соединениями (дефероксамин, деферазирокс, дитиолпропансульфонат натрия, димеркапрол, тиосульфат натрия, ферроцин), показана при концентрации сывороточного железа более 500 мкг/дл [6], дефероксамин вводится внутривенно медленно постепенно повышая скорость введения до 15 мг/кг/ч [7];

3. Коррекция гипоксии:

- Больным на ИВЛ с целью синхронизации дыхания больного с аппаратом ИВЛ и медикаментозного сна использовать оксипутират натрия в максимально разрешенных дозировках (антигипоксанта терапия) [2].

Перспективные лечебные стратегии

С учетом особенностей патогенетического процесса целесообразно рассматривать в качестве патогенетической терапии субстанции со антидотными свойствами – *ацизол* (антидот при поражении угарным газом) и *модифицированный гемоглобин* (геленпол).

Потенциальные предостережения

Считая процесс повреждения альвеолоцитов при коронавирусной инфекции многоступенчатым и, в том числе, аутоиммунным, в каскаде которого макрофагами продуцируются антитела к эритроцитам и тромбоцитам, создающие условия к гемолизу, анемии и тромбоцитопении, следует с осторожностью относиться к использованию плазмы от реконвалесцента COVID-19 для лечения острого заболевания.

Перспективные диагностические мероприятия

С целью получения дополнительных данных о механизмах патологического процесса целесообразно в комплекс диагностического обследования тяжелых больных дополнительного оценивать железосвязывающее состояние сыворотки (ОЖСС), трансферрин, ферритин.

Данные рекомендации написаны на основании клинического опыта Центра лечения отравлений, отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург), созданного в 1967 года.

Сведения об авторах

Заместитель директора по научной работе, главный внештатный специалист-невролог Комитета по здравоохранению СПб, д.м.н., профессор И.А. Вознюк. – orcid: 0000-0002-0340-4110.

Руководитель отдела клинической токсикологии, главный внештатный специалист-токсиколог Комитета по здравоохранению СПб, д.м.н., доцент А.Н. Лодягин. – orcid: [0000-0002-8672-2906](https://orcid.org/0000-0002-8672-2906).

Главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии, д.м.н. Б.В. Батоцыренов. – orcid: 0000-0003-4954-8977.

Старший научный сотрудник отдела клинической токсикологии, к.м.н. И.А. Шикалова. – orcid: 0000-0002-8209-2652.

Список литературы:

1. Громов М.И., Шилов В.В., Михальчук М.А., Федоров А.В., Васильев С.А.. Тактика экстракорпорального очищения крови в токсикогенной стадии острых отравлений: пособие для врачей / ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, СПб; 2011, 17 с.
2. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Оптимизация интенсивной терапии алкогольного делирия. Общая реаниматология. – 2015. – Т. XI. – №5. – С. 25-33.
3. Ливанов Г.А., Михальчук М.А., Калмансон М.Л. Острая почечная недостаточность при критических состояниях / Г.А. Ливанов, М.А. Михальчук, М.Л. Калмансон; под ред. С.Ф. Багненко Санкт-Петерб. НИИ скорой помощи им. проф. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петерб. мед. акад. последиплом. образования. – СПб.: СПбМАПО, 2005. – 203 с.: ил.; 21.
4. Медицинская токсикология: национальное руководство / под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 928 с. – ISBN 978-5-9704-2971-6.
5. Позиционная компрессия тканей: (Синдром позицион. сдавления) / Б.Д. Комаров, И.И. Шиманко. – М.: Медицина, 1984. – 176 с. : ил.; 20 см. – (Б-ка практ. врача).
6. Шилов В.В. Калмансон М.Л. Михальчук М.А. Острые отравление веществами прижигающего действия. – СПб.: Издательство СПбМАПО, 2008. – 120 с.
7. Экстренная медицинская помощь при отравлениях: перевод с английского / Р. Хоффман [и др.]; науч. ред. К.В. Котенко. – Москва: Практика, 2010. – 1440 с.: ил.; 22 см. – (Серия. Экстренная медицинская помощь; №2); ISBN 978-5-89816-095-1.
8. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie,

Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang, Bin Cao. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / Published Online January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

9. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in Patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020 / Published Online April, 02, 2020 <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.03.001>

10. Wenzhong Liu, Hualan Li. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism / Published Online April, 2020 https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173