УДК: 616.98-036-07-08:578.834.11

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ, ПРЕПАРАТОМ ЖЕЛЕЗА, МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ И ЭРИТРОПОЭТИНОМ У БОЛЬНЫХ С COVID – 19

Сабитходжаева Саида Улмасовна
Набиева Мавлуда Илхамовна
Шамсутдинова Максуда Ильясовна
Самадова Лобар Дилмурадовна
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии Государственное учреждение «Специализированная больница Зангиота №1 для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией»

***Аннотация**. В статье представлен экспериментальный материал по патогенезу анемического синдрома (АС) у больных коронавирусной инфекцией. Представлены биомаркеры нарушений обмена железа и лабораторные предикторы неблагоприятных исходов заболевания COVID-19. Показаны преимущества и недостатки антианемических средств, применяемых для коррекции анемий различного генеза при коронавирусной инфекции. Проведен анализ эффективности лечения анемического синдрома с использованием комбинированной терапии со стимулирующими эритропоэз, железосодержащими препаратами и минеральными комплексами.*

***Ключевые слова**: железо, анемический синдром, минеральные комплексы, стимулирующие эритропоэз.*

COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА КАМҚОНЛИКНИ ТЕМИР ПРЕПАРАТЛАРИ, МИКРОЭЛЕМЕНТЛАР ВА ЭРИТРОПОЭТИН БИЛАН ДАВОЛАШ

***Хулоса.** Мақолада COVID-19 билан касалланган беморларда ривожланган анемик синдромни даволашга қаратилган эксперимантал текширув натижалари келтирилган.*

COVID-19 касаллигида ривожланадиган темир алмашинуви биомаркерлари ва касалликнинг асоратли оқибатларини кўрсатувчи лаборатор текширув натижалари тақдим этилган. Беморларда анемик синдромни бартараф этувчи, таркибида темир, минерал комплекси ва эритропоэтин сақловчи мажмуавий терапия тақдим этилган.

***Калит сўзлар**: темир, анемик синдром, минерал комплекс, эритропоэтин, COVID-19.*

Введение. Новая инфекция COVID-19 стимулирует разрушение эритроцитов и способствует формированию анемического синдрома. И наоборот, анемия является одним из предикторов тяжелого течения COVID-19, так как анемия, в частности железодефицитная анемия (ЖДА) является фактором активации и хронизации воспалительных процессов. [28].

На фоне острого воспаления при COVID-19 происходит деструкция эритроцитов, что приводит к хаотичному распределению свободного железа по тканям, усиливает потерю железа в организме, усугубляет ЖДА и тяжесть течения коронавирусной инфекции [10]. Соответственно сочетание анемического синдрома, особенно железодефицитного генеза, приводит к более тяжелому течению коронавирусной инфекции [18]. Так, например, при эпидемии коронавирусной инфекции MERS-CoV необходимость подключения к аппарату для искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) у пациентов с ЖДА была чаще, чем в среднем по популяции инфицированных [25]. При переводе на ИВЛ именно на фоне анемического синдрома чаще всего возникали осложнения со стороны жизнено важных органов и отмечалась более высокая смертность [28].

На сегодняшний день нет конкретных данных, посвященных исследованию анемии при COVID-19, с определением ее распространенности, патогенеза и прогностического значения. По данным опубликованных серий случаев в мировых изданиях, отмечено частое противоречие друг другу, в некоторых научных работах сообщается об повышенных концентрациях гемоглобина у выживших и умерших пациентов, ассоциируемых инфекцией SARS-CoV-2 [8], а также больных COVID-19 в госпитализированных отделении интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению с пациентами не поступивших в ОИТ [15], тогда как другие исследователи сообщили о более низких уровнях гемоглобина у пациентов с тяжелым течением заболевания. [22].

Научная новизна. В статье представлен экспериментальный материал по патогенезу анемического синдрома (АС) у больных с коронавирусной инфекцией. Представлены биомаркеры нарушения обмена железа и лабораторные предикторы неблагоприятных исходов заболевания COVID-19. Показаны преимущества и недостатки противоанемических средств, используемых для коррекции анемии различного генеза при коронавирусной инфекции. Проведен анализ результативности лечения анемического

синдрома с помощью комбинированной терапии с эритропоэзстимулирующими, железа содержащими препаратами и минеральными комплексами.

Материал и методы исследования. Согласно рекомендациям многоцентрового международного исследования BRAVE (Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin, главными критериями начала терапии служат наличие симптомов анемии и уровень Hb<100 г/л; решение о применении рекомбинантного ЭПО должно определяться клинической ситуацией; рекомендуемая стартовая доза рЭПО — 150 ед./кг, с возможностью повышения дозы до 300 ед./кг 3 раза в неделю в последующие 4 нед. В нашей практике по введению пациентов средней и тяжёлой формой COVID-19, нами были предложены рекомендации по применению эпоэтина альфа (Эпоксем) у пациентов с анемическим синдромом на фоне коронавирусной инфекции, в режим дозирования инъекций по 4000 МЕ каждый день в течении 7-10 дней, под контролем лабораторных индикаторов и биомаркеров анемии.

По данным международных клинических рекомендаций, указывающих на возможность достижения целевого уровня гемоглобина и предотвращении неблагоприятных гемобиологических последствий у пациентов со средней и тяжёлой степенью анемии на фоне воспалительных заболеваний, при использовании комбинации ЭПО с препаратами железа, причем было установлено преимущество именно внутривенных форм железа по сравнению с пероральными только предпочтительно вну-тривенных форм железа. В частности, комбинация рекомбинантного ЭПО с парентеральными препаратами железо эффективна у пациентов с хроническими, онкологическими, лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями, сопровождающихся анемическим синдромам [14] Что в свою очередь необходимо учитывать при введении пациентов с анемии на фоне вирусной инфекции у пациентов с коморбидными состояниями.

При ЖДА на фоне коронавирусной инфекции помимо дефицита железа отмечается недостаточная обеспеченность микронутриентами, которые тормозят развитие острого и хронического воспаления, предупреждают формирование цитокинового шторма [2] и способствуют поддержке кислородного обмена. Например, микроцитоз эритроцитов, возникающий на фоне дефицита минеральных веществ, утяжеляют течение ЖДА, усиливает гемосидероз тканей лёгких вследствие пропотевания эритроцитов малого размера через капилляры и их последующего цитолиза. Компенсация микронутриентных дефицитов - важнейшая мера профилактики тяжелого течения COVID-19. Результаты анализа 20 000 публикаций по коронавирусам показали, что увеличение обеспеченности цинком, магнием, марганцем и витаминами способствует повышению резистентности организма человека к коронавирусной инфекции. [21].

Применение инъекционных форм микроэлементных комплексов является общепринятым и эффективным способом лечения анемического синдрома в комбинации с основными противоанемическими средствами. В то же время, при назначении минеральных препаратов в клинической практике ведения пациентов с коронавирусной инфекции, предпочтение отдается тем микроэлементным комплексам или отдельным минералам, в частности цинк, которые играют ведущую роль в усилении противовирусного иммунитета, способствуют снижению вирусной нагрузки и развития тяжёлых форм COVID-19. Инъекционный препарат микроэлементных комплексов «Эталтис» - содержащий цинк, марганец, селен, хром и медь, которые необходимы для ликвидации и профилактики анемии и вирусных заболеваний.

В ходе собственных исследований в "Специализированной больнице Зангиоте №1 для лечения пациентов с короновирусной инфекцией" с августа по декабрь 2020 года изучены 112 пациентов с COVID-19 с лабораторным подтверждением с клиническими стадиями анемии (I - легкая – значение гемоглобина находится в пределах 110 – 90 г/л; II-средняя – содержание гемоглобина колеблется от 90 до 70 г/л; III-тяжелая – уровень гемоглобина падает ниже 70 г/л) и сопутствующими заболеваниями вызывающих ряд осложнений.

Возраст пациентов колебался от 27 до 82 лет, средний возраст составлял- 56,3± 6,99 лет. Соотношение мужчин и женщин составляло – 1,5/1. Мы включили изучаемую группу госпитализированных пациентов с COVID-19, которые прошли курс с комплексным лечением различной этиологией анемии рекомендациями. Во время госпитализации и в период наблюдения изучался анамнез, клинический статус (повышение температуры тела, одышка, тахикардия, акрационоз, головокружение, слабость, быстрая утомляемость, головные боли, снижение аппетита), лабораторные исследования, инструментальные МСКТ и УЗИ данные, изучался уровень гемоглобина, эритроцитов, гемотакрита, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, числа ретикулоцитов, СОЭ, Д димера, СРБ, АЛТ, АСТ, коагулограмма, сатурация крови и внешнее дыхание. В ходе исследования оценёно в сравнительном аспекте, до и после лечения лабораторные показатели крови.

Применение у пациентов с анемическим синдромом на фоне коронавирусной инфекции, Эпоксем в режим дозирования инъекций по 4000 МЕ каждый день, под кожно в течении 7-10 дней.

Серофер 5,0 на 100мл физ растворе, внутривенно капельно, каждый день, в течении 7-10 дней.

Эталтис 3,0 на 7 мл физ растворе, внутривенно струйно, каждый день, в течении 7-10 дней.

Имун (L-аланин, L-глутамин)50,0 внутривенно, капельно, ежедневно, в течении 7-10 дней.

Результаты статистически обрабатывали на компьютере с помощью программ Excel 2017. Для сравнения средних величин использовали t-критерий Стъюдента. Непараметрические признаки сравнивали по таблицам сопряженности признаков, используя критерии χ^2. За уровень достоверности статистических показателей приняли $p<0,05$.

Результаты собственных исследований: в центре" Специализированной больнице Зангиоте №1 для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией" показали, что включение в схему лечения анемии коронавирусных пациентов комбинированную терапию с эритропоэз стимулирующими, железа содержащими препаратами, минеральными комплексами и препаратами для синтеза белков, гормонов, позволяет повысить эффективность противоанемической терапии. Сочетанная фармакологическая коррекция нарушений, характеризующих анемию, осложняющую течения COVID-19, в более ранние сроки нормализует уровень эритроцитов (повышение в 1,6 раз; $p<0.001$), гемоглобина (повышение в 1,54 раз; $p<0.01$), гемотакрита (повышение в 1,65 раз; $p<0.01$), средний объем эритроцитов (повышение в 1,49 раз; $p<0.05$), среднее содержание гемоглобина в эритроците (повышение в 1,51 раз; $p<0.01$) и СОЭ (снижение в 2,2 раз; $p<0.05$). Лечение сопровождается возрастанием в периферической крови числа ретикулоцитов (повышение в 1,3 раз; $p <0.05$), что свидетельствует об активации эритроидного ростка гемопоэза, в большей степени при комплексном воздействии.

Эффект от комбинированной терапии значительнее выражен при лечении анемии умеренной степени. В связи с тем, что за период исследования у больных не отмечали прогрессирования или регрессии основного инфекционного заболевания, а также не было изменений уровня ферритина, биомаркера тяжести течения COVID-19, наблюдавшийся терапевтический эффект был обусловлен только применением комбинации противоанемических препаратов. Препараты эритропоэтина альфа в сочетании с препаратами железо и минералов обладают достаточной эффективностью и могут быть рекомендованы для коррекции анемии любой степени тяжести, в том числе и при наличии коморбидных состояний при COVID-19.

Таким образом, гематологические нарушения, такие как отклонения эритропоэза, нарушения метаболизма железа, анемия, дисфункция трансферрина, гиперферритинемия являются общими чертами нового коронавируса, особенно в более тяжелых случаях. Соответственно, литературные данные дают некоторые доказательства возможного взаимодействия вируса с эритроцитарным гемоглобином и с метаболизмом железа. Рекомбинантный эритропоэтин в сочетании с парентеральными препаратами железа и минеральными комплексами вероятно является разумным выбором рациональной фармакотерапии анемического синдрома для ослабления проявлений COVID-19 у тяжелобольных, чтобы улучшить их качество жизни и прогноз заболевания, однако для определения оптимальной дозы и длительность применения противоанемических препаратов требуются дополнительные исследования.

Обсуждение: На основании систематического обзора и метаанализа имеющихся результатов количественной оценки среднего уровня гемоглобина, ферритина и других биомаркеров метаболизма железа, а также показателей эритроцитарных индексов у пациентов с COVID-19 Европейские исследователи пришли к выводу, что концентрационный уровень биомаркеров анемии непосредственно зависит от возраста, пола, наличия хронических состояний и степени тяжести коронавирусной инфекции, что определяет их клиническую и/или прогностическую значимость при COVID-19 [8,20]. Лабораторные данные COVID-19, например, гиперферритинемия, низкая гемоглобин, низкий уровень сывороточного железа, тромбоцитопения и анизоцитоз, с высокими цифрами RDW, повышенный лактат и ЛДГ, являются разумно совместим с дисметаболизмом эритроцитов / костного мозга предполагаемого размера и нарушением регуляции железа.

Следует подчеркнуть, что нарушения обмена железа при COVID-19, включая ЖДА, не следует однозначно ассоциировать с гиперферритинемией при COVID-19. Ферритин, хотя и является одним из белков гомеостаза железа, в то же время является и белком острой фазы воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавирусов. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 112 с.
2. Эритропоэтин. Биологические свойства и клиническое применение / СА Гусева, ВГ Бебешко. Киев, 2005. 422 с
3. Bolondi G., Russo E., Gamberini E. Et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):41
4. Bron D, Meuleman N, Mascaux C. Semin Oncol 2001; 28(suppl 8): 1–6
5. Dashraath P., Wong J.L., Lim M.X. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(6):521–31.
6. F. Zhou *et al.*, 'Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.', *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, Mar. 2020.
7. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syn-

drome. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 201(10): 1299–1300.

8. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 201(10): 1299–1300.

9. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol. 2020;7: e575–82.

10. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O., Kurtser M.A., Chuchalin A.G. COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2020;14(5): 644–655.

11. Hematology: national guidelines. Ed. O A. Rukavitsyna. Moskva: GEOTAR-Media, 2015. 776 s

12. Hariri L, Hardin CC. Covid-19, angiogenesis, and ARDS endo-types. N Engl J Med. 2020; 383:182–3.

13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30]. Lancet. 2020; 395:497–506.

14. . Jens-Uwe Blohmer, Stefan Paepke and et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. J Clin Onco, 2011 Oct 1, 29(28): 3791-7

15. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. Br J Haema-tol.2020;190:29–31.

16. Lopez C, Kim J, Pandey A, Huang T, De-Loughery TG. Simultane -ous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2020; 190:31–2.

17. Lagadinou M., Salomou E.E., Zareifopoulos N. Et al. Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters. *Infez Med.* 2020;28(suppl1):89–95. PMID: 32532944

18. Poon L.C., Yang H., Lee J.C.S. et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020; 55(5): 700–8. https://doi.org/10.1002/uog.22013. PMID: 32160345.

19. Rumiantsev AG, Morshchakova EF, Pavlov AD. Erythropoietin: biological properties, mechanisms of action and production, clinical application. Budapest, 2002. 360 p

20. Sun DW, Zhang D, Tian RH, et al. The underlying changes and predicting role of peripheral blood infammatory cells in severe COVID-19 patients: a sentinel? Clin Chim Acta. 2020; 508:122–9.

21. Wang C, Deng R, Gou L, et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. Ann Transl Med. 2020; 8:593.

22. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hos-pitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China [published online ahead print, 2020 Feb 7]. JAMA. 2020; 323:1061–9.

23. Wang L, Duan Y, Zhang W, Liang J, Xu J, Zhang Y, et al. Epi-demiologic and clinical characteristics of 26 cases of Covid-19 arising from patient-to-patient transmission in Liaocheng. China Clin Epidemiol. 2020; 12:387–91.

24. Wu G., Yang P., Xie Y. Et al. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an International Multicenter Study. Eur Respir J. 2020;56(2):2001104.

25. Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, Forman D. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 May 27]. Br J Haematol. 2020.

26. Zhou M, Qi J, Li X, et al. The proportion of patients with thrombocytopenia in three human-susceptible coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol. 2020; 189:438–41.

27. Zhang K., Bao J., Li C. Et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. Clin Chim Acta. 2020; 509:180–94.

28. Zhang K., Bao J., Li C. Et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. Clin Chim Acta. 2020; 509:180–94.

TREATMENT OF ANEMIA WITH IRON, MICROELEMENTS AND ERYTHROPOETIN IN PATIENTS WITH COVID-19

Summary. *The article presents experimental material on the pathogenesis of anemic syndrome (AS) in patients with coronavirus infection. Biomarkers of iron metabolic disorders and laboratory predictors of adverse outcomes of COVID-19 disease are presented. The advantages and disadvantages of antianemic agents used to correct anemia of various origins in coronavirus infection are shown. The analysis of the effectiveness of the treatment of anemic syndrome using combination therapy with erythropoiesis-stimulating, iron-containing drugs and mineral complexes was carried out.*

Key words: *iron, anemic syndrome, mineral complexes, erythropoiesis-stimulating.*