

DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30

УДК: 616-099

АЦИДОЗ И ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕМОЛИЗ – ЦЕЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ COVID-19

Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Шикалова И.А., Вознюк И.А.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы данные клинического течения Covid-19 и вероятные патогенетические механизмы поражений, которые представлены в зарубежной и отечественной литературе. Рассматривается гипотеза о гематотоксическом свойстве вируса SARS-CoV-2, которое, возможно, объясняет его мультисистемное действие. Проведена аналогия патогенеза полиорганных поражений при вирусной инфекции и при острых отравлениях гемолитическими ядами и препаратами железа, в которых центральным звеном являются развитие метаболического ацидоза, токсический гемолиз, повышение свободного гемоглобина и ионов железа в плазме крови. В статье предложены к использованию комплекс диагностических мероприятий, направленных на подтверждение гематотоксического компонента при инфицировании SARS-CoV-2, и методы оценки тяжести состояния, принятые в клинической токсикологии. Учитывая опыт лечения острых отравлений гемолитическими ядами, акцентируется внимание на важности применения ощелачивающей терапии с целью выведения продуктов распада гемоглобина и профилактики острой почечной недостаточности. При подтверждении наличия токсического фактора могут быть использованы методы, направленные на элиминацию токсических продуктов гемолиза – антидотная терапия и методы хирургической детоксикации. Данный комплекс лечебных мероприятий в клинической токсикологии является эффективным, направленным на профилактику острой почечной недостаточности и токсической коагулопатии. Авторы считают, что гипотеза гематотоксического фактора в патогенезе Covid-19 требует целевой терапевтической стратегии и целенаправленного изучения.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, Covid-19, SARS-CoV-2, гемолиз, отравление железом, свободный гемоглобин, хелатная терапия, железосвязывающая терапия, ацидоз, эфферентная терапия, гемоглинурийный нефроз, токсическая коагулопатия.

Для цитирования: Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Шикалова И.А., Вознюк И.А. Ацидоз и токсический гемолиз – цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 2020; 97 (3): 25-30. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30>

ACIDOSIS AND TOXIC HEMOLYSIS – GOALS OF PATHOGENETIC TREATMENT OF POLYORGAN PATHOLOGY IN COVID-19

Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Shikalova I.A., Voznyuk I.A.

Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents analysis of the data of the clinical course of Covid-19 and probable pathogenetic mechanisms of lesions, which are presented in foreign and domestic literature. The hypothesis about the hematotoxic effect of the SARS-CoV-2 virus is considered, which may cause its multi-system action. An analogy is made of the pathogenesis of multiple organ lesions in case of viral infection and in acute poisoning with hemolytic poisons and iron preparations, in which the development of metabolic acidosis, toxic hemolysis, and an increase in free hemoglobin and iron ions in the blood plasma are the central link. The article proposes to use a set of diagnostic measures aimed at confirming the hematotoxic component during SARS-CoV-2 infection and methods for assessing the severity of the condition, adopted in clinical toxicology. Taking into account the experience of treating acute poisoning with hemolytic poisons, attention is focused on the importance of using alkalinizing therapy in order to remove the products of hemoglobin breakdown and prevent acute nephritic failure. When confirming the presence of a toxic factor, methods aimed at eliminating toxic products of hemolysis can be used – antidote therapy and methods of surgical detoxification. This complex of therapeutic measures in clinical toxicology is effective, aimed at the prevention of acute renal failure and toxic coagulopathy. The authors believe that the hypothesis of a hematotoxic factor in the pathogenesis of Covid-19 requires a targeted therapeutic strategy and targeted study.

Keywords: coronavirus infection, Covid-19, SARS-CoV-2, hemolysis, iron poisoning, free hemoglobin, chelate therapy, iron-binding therapy, acidosis, efferent therapy, hemoglobinuria nephrosis, toxic coagulopathy.

For citation: Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Shikalova I.A. Voznyuk I.A. Acidosis and toxic hemolysis – goals of pathogenetic treatment of polyorgan pathology in Covid-19. Bulletin of rehabilitation medicine. 2020; 97 (3): 25-30. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30>

Введение

Все больше свидетельств тому, что для новой инфекции Covid-19 свойственна системность поражений и высокая скорость развития патологических процессов. Главной отличительной клинической характеристикой случаев с Covid-19 от «привычных» критических состояний, признаваемой всеми специалистами, является крайне короткий период между стадией компенсации и драматическим ухудшением, требующим протезирования жизненно-важных функций. Помимо непосредственных механизмов поражения вирусом легочной ткани, которым изначально уделялось центральное внимание, формируется полиорганное поражение с глобальным повреждением иммунной системы, системы гемостаза, сердечно-сосудистой и нервной систем, почек, печени, приводящее к резкому ухудшению состояния пациентов, характеризующемуся молниеносным течением и неблагоприятным исходом. Имеющиеся данные о патогенетических механизмах поражений при Covid-19 постоянно пополняются новыми данными, например, о нетипичном течении ОРДС при Covid-19.

Согласно классическим представлениям ОРДС – это острое состояние, характеризующееся двусторонним легочным повреждением и тяжелой гипоксемией при отсутствии признаков кардиогенного отека лёгких. При типичном ОРДС у пациентов, как правило, наблюдается тахипноэ, тахикардия, цианоз, участие вспомогательной мускулатуры в дыхании, беспокойство, возбуждение и прочее [1, 4]. В противовес этой клинической картине при ОРДС, обусловленном Covid-19, достаточно долго может отмечаться относительно удовлетворительное состояние больных при очень низких показателях сатурации кислорода в начальной стадии заболевания. Так, при уровне сатурации кислорода (SpO_2) 70% больные могут быть спокойны, способны разговаривать и ходить без явной одышки. В ряде случаев, после интубации и подключения к аппаратам ИВЛ нередко наблюдается ухудшение параметров оксигенации крови [2, 3]. В литературе отмечается, что на ранней стадии заболевания у многих пациентов с Covid-19 сохраняется высокий комплаинс респираторной системы, что не встречается при типичном ОРДС или при пневмонии, упругость легких при этом повышается. [4, 3]. J. Marini и L. Gattinoni (16 апреля 2020 г.) предложили выделять 2 типа ОРДС при Covid-19: тип «L» – нетипичный ОРДС, отмечаемый у 70% больных; тип «H» – типичный ОРДС, наблюдается у 30% пациентов. Тип «L» характеризуется низкой упругостью легких, низкой массой, отсутствием четкого повышения оксигенации крови на увеличение PEEP и способностью пациентов переносить большие дыхательные объемы (7-8 мл/кг) без риска развития вентилятор-индуцированного повреждения лёгких. Это тип характерен, как правило, для начала заболевания, при этом на компьютерной томографии легких уже выявляются ограниченные инфильтраты, которые характеризуются картиной матового стекла, что указывает на наличие интерстициального отека. Тип «H» характеризуется обширными участками поражения легких, высокой упругостью, большим весом легких и хорошей реакцией оксигенации крови на повышение PEEP [4]. Также особенностью ОРДС при Covid-19 является высокая кислородная зависимость. По опубликованным наблюдениям более чем у половины пациентов на ИВЛ FiO_2 превышает 50%, из которых в 12% случаев оксигенация поддерживается подачей 100% кислорода [5]. Течение ОРДС при Covid-19 сопровождается более высокой госпитальной летальностью, существенно превышающей 30-40% порог, наблюдающийся в последние годы при ОРДС, вызванным типичной

пневмонией. Национальный центр аудита и исследований интенсивной терапии Великобритании (ICNARC) сообщил, что смертность пациентов с Covid-19, находившихся на искусственной вентиляции легких, вдвое превышает уровень смертности пациентов, которым проводили искусственную вентиляцию легких при вирусной пневмонии в период с 2017 по 2019 г. [1, 2, 6, 7].

Всё больше внимания уделяется способности вируса SARS-CoV-2 поражать сосудистый эндотелий на самой ранней стадии заболевания [3, 4]. Выявлено свойство вируса использовать спайковый белок, обеспечивающий прикрепление вириона к мембране эндотелиоцита, и взаимодействовать с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE_2) хозяина. Опубликованы гистологические доказательства прямого системного (диффузного) воспалительного вирусного повреждения эндотелиальных клеток [8]. Прямое воспалительное или иммунное повреждение эндотелия может приводить к распространенной эндотелиальной дисфункции и объяснить системное нарушение микроциркуляторной функции в формировании синдрома полиорганного поражения. Эндотелиальная дисфункция является основной детерминантой нарушения микроциркуляции, приводящей к смещению сосудистого равновесия в сторону большей вазоконстрикции с последующей ишемией органов, воспалением, ассоциированным отеком тканей и прокоагулянтным состоянием, провоцирующим развитие тромбозомболических осложнений и ДВС-синдрома [9, 10, 11]. В современных источниках профилактику тромбообразования и тромболитическую терапию относят к одной из наиболее эффективных позиций интенсивной терапии полиорганного осложнения при Covid-19.

Важным звеном фатального течения Covid-19 является острая почечная патология, которая развивается в 20-30% случаях тяжелого течения [12, 13]. Генез развития острого повреждения почек в настоящее время рассматривают с позиции прямого токсического действия вируса на эндотелий почечных канальцев [9, 14].

К числу новых патогенетических моделей системного действия SARS-CoV-2 относится гипотеза о «гемотоксическом» действии вируса, проявляющегося гемолизом эритроцитов и выходом свободного железа в сосудистое русло [15]. В качестве природы гемотоксичности вируса SARS-CoV-2 рассматривается теория воздействия вируса на клетки иммунной системы, в ответ на которое вырабатываемые макрофагами антитела и сформированный пул вирусных неструктурных белков (orf1ab, ORF10, ORF3a, ORF8) вызывают гемолиз, при этом из порфиринового ядра β -цепи молекул гемоглобина вытесняется атом двухвалентного железа.

Схожие патологические процессы наблюдаются при острых отравлениях гемолитическими ядами и препаратами железа, при которых центральным патологическим звеном является воздействие разрушенных эритроцитов, высвобожденного гемоглобина и железа на систему гомеостаза, в финале которого развивается массивное тромбообразование и полиорганное поражение. Так, например, при отравлениях уксусной кислотой гемолиз эритроцитов является ключевым звеном патогенеза, проявляющийся в синдромах гемато-, нефро- и гепатотоксичности [16, 17, 18, 37]. В условиях массивного внутрисосудистого гемолиза формируется недостаточность системы связывания, транспорта и утилизации ионов железа (Fe^{2+}) [21]. Окисление железа гемоглобина сопровождается образованием супероксидного анион-радикала [$Fe^{2+} + O_2 \rightarrow Fe^{3+} + O_2^-$].

Среди активных форм кислорода супероксидный анион-радикал является самым активным и опасным для биологических структур [19]. Идущие с участием железа реакции свободнорадикального окисления приводят к повреждению тканей. Следует отметить, что в присутствии ионов Fe^{2+} реакция цепного окисления становится разветвленной и практически неуправляемой, а ее скорость многократно возрастает [20]. Избыток ионов Fe^{2+} оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий капилляров с развитием «капиллярной утечки» [21, 32]. Также доказано прямое отрицательное инотропное действие железа на миокард и его ингибирующее действие на тромбин, что приводит к снижению сердечного выброса и развитию коагулопатии [22]. Железо в неионной, связанной форме не обладает токсичностью [23]. Высокий уровень гиперферремии при критических состояниях, обусловленных отравлением уксусной кислотой, следует рассматривать как патогенетический фактор тяжелого отравления эндогенным железом, играющий патогенетическую роль в танатогенезе наряду с резорбцией кислоты и химическим ожогом желудочно-кишечного тракта [18, 36, 37].

Свободный гемоглобин, так же как и ионы железа, ускоряет разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, которые активируют новые цепи окисления. Свободный гемоглобин в этом отношении в 100 раз активнее ионов железа. Гемоглобиновый катализ является бесферментным и не поддается ингибированию [16, 18]. Транспорт свободного гемоглобина через почечные канальцы в условиях внутрисосудистого гемолиза, нарушения микроциркуляции и тромбообразования в мелких сосудах почек, вызывает повреждение базальной мембраны вплоть до разрыва дистальных канальцев, проявляющееся патоморфологической картиной острого гемоглинурийного нефроза [18, 25, 26, 28, 37]. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов является одним из ведущих пусковых моментов в развитии синдрома токсической коагулопатии [18, 25, 26, 27, 37].

Центральным звеном в патогенезе мультиорганных поражений при острых отравлениях гемолитическими ядами и препаратами железа является развитие метаболического ацидоза [36, 37]. Скорость и эффективность лечебных мероприятий по коррекции данного патологического состояния являются определяющими для течения и исхода заболевания. Метаболический ацидоз сопровождается рядом негативных эффектов: снижение сократительной способности миокарда; снижение чувствительности сердечно-сосудистой системы к воздействию вазопрессорных и инотропных агентов; снижение общего периферического сосудистого сопротивления; ухудшение перфузии на уровне микроциркуляторного русла; компенсаторная одышка; легочная гипертензия; спазм артериол в зоне кровообращения желудочно-кишечного тракта и почек со снижением перистальтической активности кишечника и диуреза; гиперкалиемия и повышение внутриклеточного содержания натрия; подавление активности пневмоцитов II типа со снижением синтеза сурфактанта; увеличение риска развития судорог; смещение кривой диссоциации оксигемоглобина вправо со снижением сродства гемоглобина эритроцитов к кислороду и десатурацией [33, 34, 35, 41, 42]. Известно, что продукты распада гемоглобина в кислой среде образуют осадок, и это обстоятельство сказывается на параметрах перфузии в микроциркуляторном русле. В кислом гломерулярном фильтрате в дистальных канальцах формируются гематиновые цилиндры и загружают их просвет. Создается стаз в просвете канальцев и их

обструкция, блокирующая гломерулярную фильтрацию. Этих факторов более чем достаточно для развития анурии и синдрома почечной дисфункции [18, 22, 28, 29, 30, 31, 36, 37].

Таким образом, феномен «вирусной гематотоксичности SARS-CoV-2» отчасти способен объяснить атипичность клинического течения ОРДС при Covid-19 и трудности лечения при использовании стандартных протоколов:

1. повреждение эндотелия может быть вызвано активацией свободно-радикальных процессов двухвалентным железом;

2. низкая сатурация крови при относительно хорошем состоянии больных и отсутствии типичных проявлений ОРДС объясняется гемическим компонентом гипоксии (нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина) и нарушением вентиляционно-перфузионного отношения лёгких вследствие поражения лёгочных сосудов;

3. ухудшение, в ряде случаев, состояния больных после перевода на ИВЛ может быть спровоцировано резкой активацией свободно-радикального окисления в легких индуцированного свободным железом (в случае истощения запасов железосвязывающих белков плазмы);

4. гемоглинурийный нефроз может являться одной из причин острого повреждения почек при Covid-19;

5. внутрисосудистый гемолиз, ацидоз и повреждение эндотелиоцитов активными формами кислорода вероятно могут являться причиной инициации ДВС-синдрома при Covid-19.

С учетом представленных данных, по нашему мнению, часть патологического каскада при COVID-19 можно считать схожим с патогенезом повреждения паренхиматозных органов при отравлении «гемолитическими» ядами и препаратами железа, где стартовыми позициями к тканевому повреждению являются гемическая гипоксия, гемолиз, метаболический ацидоз и повышение уровня свободного сывороточного железа с последующим запуском каскадных реакций и развитием полиорганного поражения.

До настоящего времени сведений о наличии значимого гемолиза или повышения уровня сывороточного железа у пациентов с Covid-19 пока нет. Тем не менее, наличие гемолиза может быть выявлено рядом доступных клинико-лабораторных признаков – это повышение концентрации свободного гемоглобина в крови и в моче, ферритина и сывороточного железа. Подтверждение наличия гематотоксического действия вируса позволило бы расширить комплексную терапию Covid-19 эффективными методами детоксикационной терапии, а именно применением хелатных соединений (железосвязывающих), методов эфферентной терапии и обязательной коррекцией метаболического ацидоза. В этом случае, стратегия патогенетического лечения полиорганной патологии при Covid-19 может быть дополнена следующими существенными лечебными мероприятиями, которые эффективно используются в клинической токсикологии.

1. Для борьбы с гиперферремией используются хелатные препараты – дефероксамин, деферазирокс и деферипрон, которые являются высокоспецифичными для железа и практически не влияют на уровни меди, свинца, кальция, магния или фосфата. Деферазирокс и деферипрон можно вводить перорально, дефероксамин требует парентерального введения. Дефероксамин гексадентатный хелатор железа, образующий комплекс (ферриоксамин) с железом. Железо, связанное в виде ферриоксамин, практически не активно. Железо, связанное с трансферрином, и гемовое железо устойчивы к хелатированию дефероксамин [38, 39].

Включение в схему интенсивной терапии задачи по элиминации свободного железа позволит исключить из механизма развития органичных дисфункций ключевое звено патогенеза – активацию свободно-радикального окисления за счет избытка Fe^{2+} . Клинический опыт показал, что на фоне введения дефероксамина у пациентов с гиперферремией к 3-м суткам происходит нормализация исходно низких показателей гемодинамики. Гемодинамический эффект дефероксамина связывают со снижением концентрации ферритина (вазодилатор), снижением образования супероксидного радикала и блокированием процессов ингибирования катехоламиновых рецепторов [21]. Включение дефероксамина в программу лечения у пострадавших при отравлении уксусной кислотой оказывало положительное влияние на течение заболевания – снизилась частота развития пневмонии, острой сердечно-сосудистой недостаточности, уменьшились нарушения в системе гемостаза, что в конечном итоге привело к снижению летальности [48].

2. Элиминация токсических веществ (свободный гемоглобин, железо) из организма достигается применением эфферентных методов детоксикации. С целью устранения гиперферемии применяется гемодиализ, реже плазмаферез [40]. Применение сорбционных способов очищения крови (гемосорбция, плазмасорбция) целесообразно при доказанном аутоиммунном генезе повреждения эритроцитов и критическом повышении уровня свободного гемоглобина – более 5 мкг/мл.

Использование гемодиализа на ранних стадиях заболевания способствует купированию ранних симптомов интоксикации, предупреждению поражений крови, почек и печени. Гемодиализ проводится повторно при наличии повышения уровня свободного железа. Перед проведением гемодиализа рекомендовано внутривенное введение комплексообразующих веществ – растворы унитиола 5% или тиосульфата натрия 30% по 30–40 мл [18].

Детоксикационный эффект плазмафереза зависит от объема очищенной плазмы, который должен составлять не менее 1,0–1,5 объема циркулирующей плазмы больного. Методы плазмафереза включают замещение плазмы

больного донорской или очищенной собственной плазмой (плазмасорбция) [18]. Лечение, как правило, включает 1–4 процедуры. Сеансы проводят ежедневно или через 1–2 дня. Помимо элиминации свободного железа при плазмаферезе удаляются антитела, что может иметь положительное влияние, если гемолиз имеет аутоиммунную этиологию.

3. Ведущим лечебным мероприятием при острых отравлениях гемолитическими ядами является использование бикарбоната натрия («ощелачивающая» терапия) [18, 36, 37]. Поддержание щелочной реакции мочи имеет важное терапевтическое значение. Для выведения свободного гемоглобина в токсикологической практике проводится форсированный диурез с введением 4% натрия гидрокарбоната, доза которого рассчитывается по формуле: масса тела (в кг) × BE (в ммоль/л) [18].

4. С целью снижения последствий тяжелой гипоксии рекомендуется использовать комплекс антигипоксантами терапии. Например, у пациентов, находящихся на ИВЛ, для медикаментозной седации оптимально использовать раствор оксипутирата натрия 20% с целью снижения уровня активных метаболических процессов. Свойство препарата снижать потребность в кислороде позволит снизить риск гипоксических осложнений [43].

Выводы

Таким образом, продукты распада эритроцитов, обладающая эндогенной токсичностью, играют значительную роль в эскалации патологического процесса и ухудшении прогноза. Возможными дополнительными патогенетическими целями для успешной терапии полиорганной патологии при вирусной инфекции Covid-19 являются – гемолиз, свободный гемоглобин, агрессивные формы железа сыворотки крови, гемическая гипоксия и ацидоз. Применение детоксикационной терапии, которая давно и успешно используется в токсикологической практике при острых отравлениях гемолитическими ядами и препаратами железа, может быть целевой терапевтической стратегией эффективного лечения полиорганного поражения при инфекции Covid-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harman E.M., Riley L.E. [Acute respiratory distress syndrome (ARDS)]. Medscape, Mar 27, 2020. (In Russ.). Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/165139> (accessed 12.05.2020)
2. Whyte J. [Do COVID-19 vent protocols need a second look?] Medscape, April 06, 2020. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/928156#vp_1 (accessed 12.05.2020)
3. Goodman B. [COVID-19 Lung problems may start in blood vessels]. Medscape, April 27, 2020. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/929496#vp_1 (accessed 12.05.2020)
4. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. JAMA. Published online, April 24, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.6825
5. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA. 2020; 323(16): 1574–1581. DOI: 10.1001 / jama.2020.5394
6. Swift D. [Higher mortality rate in ventilated COVID-19 patients in large sample]. Medscape. April 13, 2020. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/928605> (accessed 12.05.2020)
7. Coffey D. [German physician explains his alternative ventilation strategy for COVID-19]. Medscape. April 28, 2020. (In Russ.). Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/929609#vp_1 (accessed 12.05.2020)
8. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395(10234): 1417–1418. Published online 2020 Apr 21. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
9. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., N.J.M. van der Meer et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020 Apr 10. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.013
10. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr 9. DOI:10.1111/jth.14830
11. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020; 191: 9–14. Published online 2020 Apr 23.
12. Wendling P. [Kidney complications in COVID-19 send hospitals scrambling]. Medscape. April 20, 2020. (In Russ.). Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/929073#vp_1 (accessed 12.05.2020)
13. Huang Ch., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet Journal. January 24, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
14. Diao Bo, Wang Ch., Wang R., Feng Z. et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Infection. medRxiv. 2020. April 10. DOI:10.1101/2020.03.04.20031120

15. Liu W., Li H. [COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism]. *Chemrxiv*. 2020. April 27. (In Russ.). Available at: https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolismby_Binding_to_Porphyrin/11938173 (accessed 12.05.2020)
16. Аскеров М.М. Нарушения гомеостаза и метаболизма липидов в соматогенной фазе острого отравления уксусной кислотой и их антиоксидантная коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Баку. 1992.
17. Лужников Е.А. Реанимация и интенсивная терапия при острых отравлениях: руководство по клинической реаниматологии. Москва. Медицина. 2014.
18. Медицинская токсикология: Национальное руководство. Под ред. Е.А. Лужников. Москва. «ГЕОТАР-Медиа». 2014.
19. Кухта В.К., Морозкина Т.Е., Олецкий З.И. Биологическая химия: учебник. Минск. БИНОМ. 2008.
20. Владимирова Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН. 1998; 7: 43-51.
21. Орлов Ю.П. Патогенетическая значимость нарушенного обмена железа при критических состояниях. Дис. ... док. мед. наук. Омску 2009.
22. Хоффман Р.С., Хауланд М., Нельсон Л. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. Москва. Практика. 2010.
23. Geisser P., Müller A. Pharmacokinetics of Iron Salts and Ferric Hydroxide-Carbohydrate Complexes. *Arzneimittelforschung*. 1987; 37(1A): 100-4.
24. Теряев А.Д. Оценка гемо-, кардиодинамики и транскапиллярного обмена у больных с отравлением уксусной кислотой в остром периоде. Острые отравления и эндогенные интоксикации. Екатеринбург. 1998
25. Балашова Т.С., Багирова Н.И., Зверев Д.В. и др. Гемолитико-уремический синдром как клиническое проявление оксидантного стресса. Вестник РАМН. 1996; 9: 20-23
26. Климов И.А., Горбак В.В. Острые пероральные отравления уксусной кислотой. Воен.-мед. журнал. 1999; 3: 38-41.
27. Клодченко Н.П. К патогенезу острой почечной недостаточности при отравлениях уксусной кислотой. *Врачебное дело*. 1982; 10: 109-112.
28. Маркова И.В., Афанасьев В.В. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб. Интермедика. 1998.
29. Шутов А.М. Острая почечная недостаточность при острых отравлениях. Патогенез, диагностика, лечение, прогноз. М. «Медицина». 2009: 23-28, 39-42.
30. Стопницкий А.А. Патогенетически обоснованная стратегия интенсивной терапии поздних осложнений при острых отравлениях уксусной кислотой. автореф. дис. ... док. философии по медицинским наукам. Ташкент. 2019.
31. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Н. Новгород. НГМА. 2008: 191-192.
32. Орлов Ю.П., Орлова Н.В., Михеев Е.Ю. Отравления уксусной кислотой. Новый взгляд на старую проблему «русской болезни». Методическое пособие для врачей. Омск. Тактик-Студио. 2015.
33. Краут Ю.А., Мадияс Н.Е. Метаболический ацидоз: патофизиология, диагностика и лечение. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6(5): 274-285.
34. Полушин Ю.С. Анестезиология и реаниматология. Руководство для врачей. СПб. ЭЛБИ-СПб. 2004
35. Кобрин В.И., Гайтон А.К. Медицинская физиология. М. Логосфера. 2008
36. Ливанов Г.А., Михальчук М.А., Калмансон М.Л. Острая почечная недостаточность при критических состояниях. СПб. СПбМАПО. 2005
37. Шилов В.В., Калмансон М.Л., Михальчук М.А. Острые отравления веществами прижигающего действия. СПб. СПбМАПО. 2008
38. Kushner J.P., Porter J.P., Olivieri N.F. Secondary iron overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2001; 47-61.
39. Hershko C., Konijn A.M., Link G. Iron chelators for thalassaemia. *Br J Haematol*. 1998; 101: 399-406.
40. Громов М.И. Михальчук М.А., Федоров А.В. Тактика экстракорпорального очищения крови в токсикогенной стадии острых отравлений: пособие для врачей. Санкт-Петербург. ГУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 2011
41. Софронов Г.А., Александров М.В. Экстремальная токсикология: Учебник. СПб. ЭЛБИ-СПб. 2016
42. Алипов Н.Н. Основы медицинской физиологии. М. Практика. 2012
43. Семиголовский Н.Ю. Антигипоксанты в анестезиологии и реаниматологии: клинико-экспериментальное исследование: автор. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 1997

REFERENCES

1. Harman E.M., Riley L.E. [Acute respiratory distress syndrome (ARDS)]. *Medscape*. Mar 27, 2020. (In Russ.) Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/165139> (accessed 12.05.2020)
2. Whyte J. [Do COVID-19 vent protocols need a second look?] *Medscape*, April 06, 2020. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/928156#vp_1 (accessed 12.05.2020)
3. Goodman B. [COVID-19 Lung problems may start in blood vessels]. *Medscape*. April 27, 2020. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/929496#vp_1 (accessed 12.05.2020)
4. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *Journal of the American Medical Association*. Published online, April 24, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.6825
5. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *Journal of the American Medical Association*. 2020; 323(16): 1574-1581. DOI: 10.1001 / jama.2020.5394
6. Swift D. [Higher mortality rate in ventilated COVID-19 patients in large sample]. *Medscape*. April 13, 2020. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/928605> (accessed 12.05.2020)
7. Coffey D. [German physician explains his alternative ventilation strategy for COVID-19]. *Medscape*. April 28, 2020. (In Russ.) Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/929609#vp_1 (accessed 12.05.2020)
8. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-1418. Published online 2020 Apr 21. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
9. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., N.J.M. van der Meer et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020 Apr 10. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.013
10. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Apr 9. DOI:10.1111/jth.14830
11. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*. 2020; 191: 9-14. Published online 2020 Apr 23.
12. Wendling P. [Kidney complications in COVID-19 send hospitals scrambling]. *Medscape*. April 20, 2020. (In Russ.) Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/929073#vp_1 (accessed 12.05.2020)
13. Huang Ch., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. January 24, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
14. Diao Bo, Wang Ch., Wang R., Feng Z. et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Infection*. medRxiv. 2020. April 10. DOI:10.1101/2020.03.04.20031120
15. Liu W., Li H. [COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism]. *ChemRxiv*. 2020. April 27. (In Russ.) Available at: https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolismby_Binding_to_Porphyrin/11938173 (accessed 12.05.2020)
16. Askerov M.M. *Narusheniya gomeostaza i metabolizma lipidov v somatogennoi faze ostrogo otravleniya uksusnoi kislotoi i ikh antioksidantnaya korrektsiya*. Dokt. Diss. [Disorders of homeostasis and lipid metabolism in the somatogenic phase of acute acetic acid poisoning and their antioxidant correction. Doct. Diss.]. Baku. 1992. (In Russ.).
17. Luzhnikov E.A. *Reanimatsiya i intensivnaya terapiya pri ostryykh otravleniyakh: rukovodstvo po klinicheskoi reanimatologii [Resuscitation and intensive care for acute poisoning: a guide to clinical resuscitation]*. Moscow. *Medicina*. 2014. (In Russ.).

18. Luzhnikov E.A. Meditsinskaya toksikologiya: Natsional'noe rukovodstvo [Medical Toxicology: National Guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media. 2014. (In Russ.).
19. Kukhta V.K., Morozkina T.E., Oletskii Z.I. Biologicheskaya khimiya: uchebnik [Biological chemistry: textbook]. Minsk. BINOM. 2008. (In Russ.).
20. Vladimirov Yu.A. Svobodnye radikaly i antioksidanty [Free radicals and antioxidants]. *Vestnik RAMN*. 1998; 7: 43-51 (In Russ.).
21. Orlov Yu.P. *Patogeneticheskaya znachimost' narushennogo obmena zheleza pri kriticheskikh sostoyaniyakh*. Dokt. Diss. [Pathogenetic significance of impaired iron metabolism in critical conditions]. Omsk. 2009 (In Russ.).
22. Khoffman R.S., Khauland M., Nel'son L. Ekstrennaya meditsinskaya pomoshch' pri otravleniyakh [Emergency poisoning care]. Moscow. Praktika. 2010. (In Russ.).
23. Geisser P., Müller A. Pharmacokinetics of Iron Salts and Ferric Hydroxide-Carbohydrate Complexes. *Arzneimittelforschung*. 1987; 37(1A): 100-4.
24. Teryaev A.D. Otsenka gemo-, kardiodynamiki i transkapillyarnogo obmena u bol'nykh s otravleniem uksusnoi kislotoi v ostrom periode. Ostrye otravleniya i endogennye intoksikatsii. [Assessment of hemo-, cardiodynamics and transcapillary metabolism in patients with acute acetic acid poisoning. Acute poisoning and endogenous intoxication]. Yekaterinburg. 1998. (In Russ.).
25. Balashova T.S., Bagirova N.I., Zverev D.V. Gemolitiko-uremicheskii sindrom kak klinicheskoe proyavlenie oksidantnogo stressa [Hemolytic uremic syndrome as a clinical manifestation of oxidative stress]. *Vestnik RAMN*. 1996; 9: 20-23 (In Russ.).
26. Klimov I.A., Gorbak V.V. Ostrye peroral'nye otravleniya uksusnoi kislotoi [Acute oral poisoning with acetic acid]. *Voенно-медицинский журнал*. 1999; 3: 38-41 (In Russ.).
27. Klodchenko N.P. K patogenezu ostroi pochechnoi nedostatochnosti pri otravleniyakh uksusnoi kislotoi [To the pathogenesis of acute renal failure in case of acetic acid poisoning]. *Vrachebnoe delo*. 1982; 10: 109-112 (In Russ.).
28. Markova I.V., Afanas'ev V.V. Klinicheskaya toksikologiya detei i podrostkov [Clinical toxicology of children and adolescents]. SPb. Intermedika. 1998. (In Russ.).
29. Shutov A.M. Ostraya pochechnaya nedostatochnost' pri ostrykh otravleniyakh. Patogenez, diagnostika, lechenie, prognoz [Acute renal failure in acute poisoning. Pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis]. Moscow. «Medicina». 2009. (In Russ.).
30. Stopnitskii A.A. *Patogeneticheskiy obosnovannaya strategiya intensivnoi terapii pozdnykh oslozhnenii pri ostrykh otravleniyakh uksusnoi kislotoi*. Dokt. Diss. [Pathogenetically based intensive care strategy for late complications in acute acetic acid poisoning]. Dokt. Diss.]. Tashkent. 2019. (In Russ.).
31. Lychev V.G. Diagnostika i lechenie disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi [Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation]. N. Novgorod. NGMA. 2008. (In Russ.).
32. Orlov Yu.P., Orlova N.V., Mikheev E.Yu. Otravleniya uksusnoi kislotoi. Novyi vzglyad na staruyu problemu «russkoi bolezni» [Acetic acid poisoning. A new look at the old problem of «Russian disease»]. *Metodicheskoe posobie dlya vrachej*. Omsk Taktik-Studio. 2015. (In Russ.).
33. Kraut Yu.A., Madias N.E. Metabolicheskii atsidoz: patofiziologiya, diagnostika i lechenie [Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and treatment]. *Nature Reviews Nephrology*. 2010; 6(5): 274-285 (In Russ.).
34. Polushin Yu.S. Anesteziologiya i reanimatologiya. Rukovodstvo dlya vrachei [Anesthesiology and resuscitation. Guide for doctors]. SPb. ELBI-SPb. 2004. (In Russ.).
35. Kobrina V.I., Gaiton A.K. Meditsinskaya fiziologiya [Medical physiology]. M. Logosfera. 2008 (In Russ.).
36. Livanov G.A., Mikhail'chuk M.A., Kalmanson M.L. Ostraya pochechnaya nedostatochnost' pri kriticheskikh sostoyaniyakh [Acute renal failure in critical conditions]. SPb. SPbMAPO. 2005. (In Russ.).
37. Shilov V.V., Kalmanson M.L., Mikhail'chuk M.A. Ostrye otravleniya veshchestvami prizhigayushchego deistviya [Acute cauterization]. SPb. SPbMAPO. 2008. (In Russ.).
38. Kushner J.P., Porter J.P., Olivieri N.F. Secondary iron overload. *Hematology*. 2001; 47-61.
39. Hershko C., Konijn A.M., Link G. Iron chelators for thalassaemia. *British Journal of Haematology*. 1998; 101: 399-406.
40. Gromov M.I., Mikhail'chuk M.A., Fedorov A.V. Taktika ekstrakorporeal'nogo ochishcheniya krovi v toksikogennoi stadii ostrykh otravlenii: posobie dlya vrachei [Tactics of extracorporeal blood purification in the toxicogenic stage of acute poisoning: a manual for doctors]. Saint Petersburg. GU SPb NII skoroy pomoshchi im. I.I. Dzhanelidze. 2011. (In Russ.).
41. Sofronov G.A., Aleksandrov M.V. Ekstremal'naya toksikologiya: uchebnik [Extreme toxicology: textbook]. SPb. ELBI-SPb. 2016. (In Russ.).
42. Alipov N.N. Osnovy meditsinskoj fiziologii [Fundamentals of Medical Physiology]. M. Praktika. 2012 (In Russ.).
43. Semigolovskii N.Yu. *Antigipoksanty v anesteziologii i reanimatologii: kliniko-eksperimental'noe issledovanie*. Dokt. Diss. [Antihypoxants in anesthesiology and intensive care: a clinical and experimental study]. Dokt. Diss.]. SPb. 1997. (In Russ.).

Контактная информация:

Лодягин Алексей Николаевич, руководитель отдела клинической токсикологии, главный внештатный специалист-токсиколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, доктор медицинских наук, доцент, e-mail: alodyagin@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-8672-2906

Батоцыренов Баир Васильевич, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии, доктор медицинских наук, e-mail: bbair@mail.ru, ORCID ID 0000-0003-4954-8977

Шикалова Ирина Анатольевна, старший научный сотрудник отдела клинической токсикологии, кандидат медицинских наук, e-mail: shikalova@gmail.com, ORCID ID 0000-0002-8209-2652.

Вознюк Игорь Алексеевич, заместитель директора по научной работе, главный внештатный специалист-невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: voznjouk@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-0340-4110

Contact information:

Alexey N. Lodyagin, Head of Clinical Toxicology Department Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, chief part-time toxicologist of the Committee on Healthcare of Saint-Petersburg, doctor of medicine, PhD, docent, e-mail: alodyagin@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-8672-2906

Bair V. Batotsyrenov, Chief Researcher, Clinical Toxicology Department Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, doctor of medicine, PhD, e-mail: bbair@mail.ru, ORCID ID 0000-0003-4954-8977

Irina A. Shikalova, Senior Researcher, Clinical Toxicology Department Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, candidate of medical sciences, e-mail: shikalova@gmail.com, ORCID ID 0000-0002-8209-2652

Igor A. Voznyuk, Deputy Director of Research Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, doctor of medicine, PhD, Professor, e-mail: voznjouk@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-0340-4110

