



Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

ⓘ Anyone can publish on Medium per our [Policies](#), but we don't fact-check every story. For more info about the coronavirus, see [cdc.gov](#).

Covid-19: Опровержение теории гемоглобина



Мэтью Амдал, д.м.н. Follow Apr 11
· 14 min read ★

В течение последних нескольких дней меня часто спрашивали о том, что я думаю по поводу уже удаленной статьи, опубликованной на ресурсе Medium, под заголовком «Covid-19 всех нас обманул, но мы, возможно, наконец-то раскрыли его секрет». Кажется, что даже после удаления этот пост стал широко распространяться в заархивированном виде и в основном людьми, которые, похоже, полностью согласны с его предпосылками. Вкратце, эти предпосылки по существу состоят в том, что вирус SARS-CoV-2 наносит вред пациентам только благодаря его взаимодействию с транспортом кислорода белком гемоглобина (Hb). Поиск в Google по названию все равно найдет эту статью, если вы вдруг захотите ее прочитать (или перечитать).

Немного обо мне и о том, почему люди прислали мне эту статью из блога: в декабре 2019 года я получил степень доктора медицины в Университете Питтсбурга по программе подготовки медицинских ученых (программа MD / PhD). В рамках этой же программы я работал 4 года для того, чтобы получить степень доктора биоинженерии; в центре внимания моей диссертации была молекулярная биология, биохимия и физиология гем-глобинов млекопитающих. В результате я провел последние 7 с лишним лет на стыке исследований в области клинической медицины и гем-глобина и я чувствовал, что должен был высказать свое мнение об этой публикации. В написании этой статьи мне помогли доктора медицинских наук Энтони ДеМартино и Мэтт Дент. Оба постдокторанты в лаборатории, где я получил докторскую степень, и оба этих химика в десять раз лучше лучшей версии меня.

Но вернемся к статье: рассматриваемый нами пост в блоге Medium одновременно выдвигает два связанных истории: одна «научная» (или, по крайней мере, представленная в таком свете), а другая - клиническая. Обе эти истории рассказаны нарочитым самоуверенным тоном и, к сожалению, обе они также почти полностью неверны в своих общих выводах и конкретных деталях, использованных для обоснования этих выводов. Как это часто бывает, опровержение такой дезинформации требует гораздо больших усилий (и слов), чем ее распространение, но мы сделали все возможное, чтобы решить все проблемы.

Нарочито «научная» история

Прежде чем вдаваться в подробности, я хотел бы коротко рассказать о гемоглобине. Один белок гемоглобина состоит из двух частей: гем (который сам состоит из небольшого химического кольца, называемого порфирином + атом железа в центре), и глобин, большой белок, который содержит гем. Молекула гемоглобина в наших эритроцитах, на самом деле, состоит из четырех гемов и их четырех соответствующих белков (два альфа-белка и два бета), которые связаны между собой, образуя

тетрамер.

В каждой из этих цепей гем окружен своим соответствующим белком, который образует небольшое пространство, называемое «гемовым карманом» вокруг гема. Этот карман достаточно большой, чтобы вмещать кислород, окись углерода и другие маленькие молекулы, которые связываются с гемовым железом.

«Научная» история в блоге начинается с проникновения вируса SARS-CoV-2 в красные кровяные тельца (эритроциты). Оказавшись внутри эритроцитов, как утверждает автор статьи, вирус быстро удаляет железо из молекул гемоглобина эритроцитов, что приводит к:

- 1) истощению функционального гемоглобина (вирусом, связанным с его порфириновым кольцом)
- 2) накоплению токсичного железа в крови.

Все клинические проявления Covid-19 впоследствии приписываются этому процессу, несмотря на то, что фактически нет доказательств в поддержку такого механизма проникновения вируса в эритроциты и его взаимодействия с гемоглобином. Что удивительно, этот пост опирается на ряд предположений, которые либо практически, либо полностью не поддерживаются в современной научной литературе.

Во-первых, неясно, каким именно образом вирус проникает в эритроциты. Анализируя опубликованную на данный момент литературу, я не могу найти никаких доказательств значительного проникновения SARS-CoV-2 в эритроциты. Хотя возможно, что взаимодействие между вирусом и эритроцитами могло быть не замечено (большинство исследований по понятным причинам было сфокусировано на заболеваниях легких). В настоящее время нет никаких доказательств того, что эритроциты являются важным местом локализации или репликации вируса. Если гипотеза заключается в том, что большая часть токсического действия этого вируса возникает в результате взаимодействия с Hb, документирование проникновения вируса в эритроциты было бы важным первым шагом.

Тем не менее, у нас есть некоторое представление о том, куда этот вирус направлен. Например, в одном исследовании были изучены образцы тканей легких пациента, который умер от Covid-19, и были получены результаты, согласующиеся с диффузным альвеолярным повреждением (повреждение небольших воздушных мешочков в легких, где происходит газообмен) [1]. Это же исследование показало, что сам вирус был локализован в основном на эпителиальных клетках, выстилающих те же альвеолы. В то время как эритроциты, по-видимому, были вымыты до того, как были исследованы образцы тканей (оставив пустые кровеносные сосуды), сами кровеносные сосуды, а также ткань между воздушными мешками, практически не содержали в себе вируса. В целом, исследование показало, что вирус и связанный с ним ущерб, обнаруживаются главным образом в альвеолах легких.

Автор той статьи предполагает, что вирус попадает в эритроциты и что вирусные «гликопротеины связываются с гемом, и при этом особый и токсичный окислительный ион железа» диссоциируется» (высвобождается)». Это ложное утверждение, в отношении которого автор блога не приводит никаких доказательств, похоже, происходит из-за неправильной интерпретации недавнего препринта статьи в ChemRxiv. В этой работе предлагается возможный механизм «атаки» (термин, который так и не получил никакого определения в статье) гемоглобина и высвобождения гема из белка [2]. Хотя автор статьи в Medium и не ссылается на эту работу

(или любую другую работу по данной теме), выводы и формулировки достаточно схожи, так что вполне вероятно, что научный препринт послужил вдохновением для публикации.

При глубоком прочтении, препринт в ChemRxiv сам по себе содержит множество неточностей и, по моему мнению и мнению моих коллег, не дает никаких значимых свидетельств о существовании механизма, с помощью которого SARS-CoV-2 мог бы «атаковать» гемоглобин. В дальнейшем я планирую более подробно рассмотреть проблемы этого препринта, а пока лишь приведу краткое изложение этой работы: авторы утверждают, что предоставили доказательства того, что определенные вирусные белки могут связываться с изолированным порфирином (без железа и без связки с каким-либо белком). Они также утверждают, что вирус может каким-то образом вытеснять гем из белка, а затем и железо из гема, чтобы обеспечить такое связывание. Все эти соображения основаны на довольно элементарном анализе, базирующемся исключительно на сходстве белковых последовательностей и сомнительном моделировании молекулярного докинга. Примечательно, что работа полностью выполнялась *in silico* (с помощью компьютерных моделей), что обычно является начальным этапом скрининга, который должен быть подтвержден данными *in vitro* (экспериментальными, например, в пробирке или чашке Петри).

В своей аннотации сами авторы утверждают, что «эта (его) статья предназначена только для академического обсуждения, правильность теории должна быть подтверждена другими лабораториями». Помимо этой вводной оговорки, авторы плохо справляются с оценкой своих результатов и подчеркивают весьма предварительный характер работы. Легко представить, как читатель без здоровой дозы научного скептицизма может переоценить результаты, учитывая яркость изложения.

Тем не менее, публикация в Medium, кажется, воспринимает эту сомнительную работу как чистую правду и продолжает продвигать эти выводы на несколько шагов вперед, утверждая, что вирус попадет непосредственно в гемовый карман и вытесняет интактное гемовое железо, в то время, пока порфирин остается связанным с белком. Помимо сомнительных доказательств того, что вирус связывается с порфирином, проблема заключается еще и в том, что гем / порфирин все еще находится в гемовом кармане - пространстве, едва достаточном для двухатомных молекул, таких как кислород (O₂). Несмотря на это, автор блога, похоже, считает, что вирус (который больше, чем весь белок гемоглобина) сможет проникнуть в карман, вытеснить железо и связаться с порфирином, оставив порфирин и белок, в остальном, полностью неповрежденными. Мягко говоря, такое явление было бы совершенно новым и практически невозможным, но нет абсолютно никаких научных доказательств, подтверждающих такую возможность. Именно это, казалось бы, невозможное взаимодействие лежит в основе всех утверждений пост, и поэтому остальные выводы, сделанные автором, просто теряют всякую значимость.

Клиническая история

Основываясь на этой неправильной теории, автор создает столь же ошибочный рассказ о клиническом течении заболевания. Провал научного обоснования в значительной степени делает недействительным последующее клиническое повествование, которое почти полностью основано на этой ошибочной теории. Таким образом, вместо того, чтобы разбирать всю клиническую модель, я собираюсь выделить некоторые ключевые моменты, которые я бы хотел особенно опровергнуть. Во-первых, хотя этот текст более сложен для понимания, я постараюсь его обобщить.

Автор статьи в Medium полагает (я перефразирую текст и приведу цитаты): поскольку гемоглобин пациента теряет железо, его гемоглобин теряет кислород. Эта десатурация не имеет ничего общего с дисфункцией легких, так как «нет ни пневмонии, ни ОРВИ» и «легкие пациента не «истощены», они работают хорошо. Эритроциты просто не могут нести [кислород] - точка». Высвобождаемое свободное железо подавляет защитные механизмы легких, работающие против этого токсичного свободного железа, что приводит к двустороннему повреждению легких, которое автор считает значительным, потому что «при пневмонии такое редко когда-либо происходит [повреждение обоих легких], а при COVID -19 это происходит ... КАЖДЫЙ РАЗ».

Вероятно, все это выглядит как очень убедительная и обоснованная цепь событий, с точки зрения не профессионала. Хотя на самом деле, это абсурдная теория, основанная на глубоко ошибочном понимании физиологии и патофизиологии. Вот некоторые мои комментарии по основным пунктам:

В статье говорится: у пациентов наблюдается десатурация, поскольку их гемоглобин теряет железо.

Реальность: Даже если вытесняет железо из гемоглобина (чего он почти наверняка не делает), это вряд ли приведет к измеримой десатурации. Сатурация чаще всего измеряется с помощью пульсоксиметрии (pulseox), которая задействует свет для того, чтобы отличить Hb с кислородом от Hb без кислорода. Однако в обеих этих формах Hb присутствует железо, и большинство клинических пульсовых оксиметров работают только тогда, когда присутствуют эти две формы - и только эти две формы - Hb [3]. Новая форма Hb с вирусом вместо железа будет поглощать совсем иначе, нежели любая из этих форм, и такой белок (если он может существовать) почти наверняка приведет к невнятным импульсным показаниям, а не к десатурации.

Даже игнорируя эти технические аспекты, гораздо более вероятным объяснением измеренной десатурации у пациентов с Covid-19 будет недостаточная оксигенация крови из-за заболевания / повреждения легких (которое, как мы знаем, присутствует). Действительно, мы знаем, что пациенты с Covid-19 на оксигенации плохо реагируют на дополнительный кислород, с чем автор статьи, кажется, согласен, предлагая кислород в качестве терапии. Улучшение с большим количеством кислорода эффективно исключает потерю железа как причину этой десатурации, так как обеспечение большим количеством кислорода увеличивает связывание кислорода с нормальным Hb с интактным железом, но не может вернуть железо обратно в Hb, который его потерял.

Сообщение в блоге гласит: высвобождение железа из Hb является источником всей наблюдаемой патологии у пациентов с Covid-19, включая двустороннее повреждение легких, которое пневмония «крайне редко» вызывает.

Реальность: просто нет доказательств того, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к крупномасштабному выделению железа из Hb, или что такого высвобождения будет достаточно, чтобы подавить многочисленные функции организма по регулированию свободного железа. Тем не менее, даже если это и так, я не могу найти доказательств того, что перегрузка чистым железом (при отсутствии других патологий) приводит к значительному повреждению легких, а тем более к двусторонней пневмонии, наблюдаемой у многих пациентов с Covid-19 [4]. Напротив, двустороннее повреждение легких на самом деле является довольно распространенным проявлением пневмонии, вызванной вирусными инфекциями [5].

В статье написано: «Нет ни «пневмонии», ни РДС. По крайней мере, не РДС с установленными протоколами лечения и процедурами, с которыми мы знакомы».

Реальность: оба эти диагноза явно присутствуют. Клиническая картина, несмотря на то, что автор думает, в целом соответствует вирусной пневмонии, и ее прогрессирование до состояния ОРДС хорошо задокументировано. Одно исследование в Китае показало, что из 201 пациента с подтвержденным Covid-19 примерно у 42% развилась клиническая картина, соответствующая ОРДС [6]. Уровень смертности среди этих пациентов составил более 52%, в то время как среди тех, у кого не развился ОРДС, не было летальных исходов. Автор статьи может быть в определенном смысле прав в отношении нетипичного результирующего ОРДС. Существует письмо из Северной Италии, в котором говорится, что ОРДС, возникающий в результате Covid-19, может не требовать механической вентиляции под высоким давлением, и это может быть даже опасно. [7] Однако, в этом же письме есть предположение, что интубация и механическая вентиляция без высокого давления должны быть приоритетными для пациентов, которые изо всех сил пытаются дышать. В опровергаемой нами статье автор считает, что этого надо избегать.

Предлагаемые методы лечения

Наконец, и, возможно, самое неприятное, что автор статьи, не имеющий медицинского образования, предлагает ряд методов лечения воображаемого механизма этого заболевания.

Способ лечения 1: «Максимальный кислород» или гипербарическая камера со 100% O₂ с увеличением давлением в несколько атмосфер

Неясно, чего автор хочет этим добиться. Если его модель вирусной дисфункции гемоглобина через потерю железа является верной (это не правда, но если бы это было так), то пораженный Hb абсолютно НЕ СПОСОБЕН связывать кислород. Обеспечение большим количеством кислорода через ИВЛ или гипербарическую камеру не сможет волшебным образом вернуть железо обратно в гемоглобин. Чтобы немного смягчить удар, мы можем предположить, что автор статьи считает, что свободное железо в конечном итоге вызывает повреждение легких, что впоследствии препятствует проникновению кислорода в кровь, хотя в настоящее время мы понимаем, что это повреждение на самом деле вызвано вирусом и нашим иммунным ответом. Независимо от источника повреждения легких, интубация и искусственная вентиляция легких остаются стандартом медицинской помощи для критически больных пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью, что так же написано в сообщении из Италии об атипичном ОРДС [7].

ИЗМЕНЕНИЕ от 13.04.2020: Читатель, доктор Мервельдт-Гевара, обратил мое внимание на то, что гипербарическая кислородная терапия может помочь пациентам с потерей железа из Hb, позволяя большему количеству кислорода растворяться непосредственно в крови без связывания с гемоглобином. Она абсолютно права в этом отношении, и я хочу поблагодарить ее за то, что она меня поправила. Несмотря на то, что нет веских причин подозревать такую потерю железа, из многих источников хорошо известно, что гипербарическая кислородная терапия увеличивает количество кислорода, поступающего в кровь, и, таким образом, может иметь терапевтический потенциал для этих пациентов, даже если их уровень гемоглобина остается абсолютно нормальным. Я обратился к некоторым гораздо более квалифицированным коллегам за их мнением по этому вопросу, и сообщу, если получу их ответ.

Способ лечения 2: переливание крови с «нормальным гемоглобином»

Автор статьи прав, что переливание донорских эритроцитов (или цельной крови) временно увеличивает способность крови переносить кислород. Однако, не беря во внимание его необоснованные утверждения, я не могу найти отчетов или каких-либо других данных, свидетельствующих о том, что глубокая анемия или потеря способности переносить кислород усугубляют воздействие Covid-19 на пациентов, и поэтому нет оснований полагать, что переливание эритроцитов приведет к клиническому улучшению.

Даже если автор прав, переливание эритроцитов скорее всего принесет больше вреда, чем пользы после краткого первоначального улучшения. Например, мы знаем, что некоторая степень гемолиза

(разрушение эритроцитов) происходит во время хранения крови и после переливания, что в конечном итоге приводит к выделению токсичных побочных продуктов, таких как свободный гем. Кроме того, если принять основную предпосылку обсуждаемой статьи, перелитые эритроциты также будут подвергаться атаке Hb вирусом, что сведет на нет любое увеличение пропускной способности кислорода и усугубит накопление железа в крови. Переливание крови, если мы согласимся с утверждением автора касательно гемоглобина и железа, равносильно подбрасыванию бревен в бушующий огонь, утверждая, что вы его тушите, потому что эти бревна еще не сгорели, а затем смотрите, как огонь разгорается, охватывая новые бревна.

Просто чтобы прояснить, есть некоторые доказательства в пользу переливания плазмы от выздоровевших от Covid-19 пациентов, так как содержащиеся в ней антитела могут усиливать иммунную функцию реципиента. Тем не менее, автор статьи очень пренебрежительно относится к этой терапии, предполагая, что это она будет неэффективна без одновременного переливания эритроцитов, несмотря на отсутствие каких-либо доказательств в поддержку этого утверждения.

Способ лечения 3: гидроксихлорохин

Автор статьи также рекомендует проводить раннее лечение гидроксихлорохином (HCQ), который, по его словам, «... подозревается в связывании с ДНК и препятствует благоприятному воздействию на гемоглобин». Предисловие: Я не делаю здесь более широких заявлений об эффективности HCQ в лечении Covid-19, которое все еще изучается, но конкретные утверждения автора о HCQ не выдерживают никакой проверки.

Например, я не знаю, где автор нашел этот «подозреваемый» механизм действия. Истинный механизм действия HCQ и других противомалярийных препаратов на основе хинолина был тщательно изучен. Известно, что эти препараты предотвращают секвестрацию паразита малярии свободным гемом

(результатом потребления гемоглобина) в пищевых вакуолях, где молекулы токсичного гема обычно превращаются в относительно безвредные кристаллические отложения гемозоина [8]. Важно отметить, что HCQ не предотвращает выброс токсичного железа из гема, а также не препятствует взаимодействию гемоглобина (белковый компонент которого все еще потребляется паразитом). Вместо этого HCQ предотвращает процесс образования инертных кристаллов гемозоина, тем самым позволяя аккумулировать токсичный гем (порфирин и железо вместе), что вызывает окислительное повреждение, которое, в конечном итоге, и убивает паразита.

Кроме того, вирус представляет собой белковую оболочку, охватывающую длину кодирующей РНК (это вирус РНК), и буквально нигде не содержит ни единого фрагмента ДНК, поэтому механизм связывания с ДНК здесь не имеет значения. Даже за пределами этого вируса я не могу

найти ничего, что бы указывало на то, что связывание ДНК является значительным медиатором воздействия НСQ на малярию, аутоиммунное или любое другое заболевание. Считается, что его первичный эффект проявляется в лизосомах / пищевых вакуолях, где он предотвращает окисление, будучи слабощелочным, а еще может ингибировать образование гемозоина (при малярии) и образование антигена / активацию иммунитета (при аутоиммунном заболевании) [9, 10].

В заключение следует сказать, что поскольку НСQ слабощелочной, утверждение автора о том, что он «снижает рН, который может помешать репликации вируса», безусловно, неверно, поскольку, таким образом, он предотвратит снижение рН (окисление).

Выводы

Приведенное выше обсуждение ни в коем случае не является исчерпывающим списком неверных утверждений и выводов, приведенных в обсуждаемой статье. Тем не менее, я надеюсь, что этого было достаточно для того, чтобы ясно понять, что и статья в Medium и вероятно вдохновивший ее научный препринт не должны рассматриваться как источник какого-либо значимого понимания природы SARS-CoV-2, его влияния на пациентов или возможных способов его лечить. Чего я до сих пор не понимаю, так это то, почему использующий псевдоним автор решил представить такое неверное описание этой болезни и патофизиологии с такой уверенностью. То, что они зашли настолько далеко, что предложили методы лечения этой болезни, несмотря на отсутствие какой-либо медицинской подготовки, и практически в том же параграфе осуждают «псевдо-терапевтов», которые продвигают ложную информацию, поистине ошеломляет. К глубокому сожалению, независимо от того, является ли это результатом настоящей злобы, необоснованного высокомерия или простого невежества, такая дезинформация о смертельной пандемии может по-настоящему навредить кому-то, и те из нас, кто работает в этой области, должны бороться с подобным всеми доступными нам способами.

Наконец, хоть я и изрядно критиковал автора этой статьи, я должен отдать ему должное за один очень пронизательный комментарий в самом конце, который я хочу особенно подчеркнуть:

«Как бы то ни было, я не знаю всей широты и масштабов проблемы, потому что я не врач».

С этим, по крайней мере, мы можем согласиться.

Источники:

1. Zhang, H., et al., *Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19*. Ann Intern Med, 2020.
2. Wenzhong, L. and L. Hualan, *COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism*. ChemRxiv, 2020.
3. Jubran, A., *Pulse oximetry*. Crit Care, 2015. **19**: p. 272.
4. Ganz, T., *Does Pathological Iron Overload Impair the Function of Human Lungs?* EBioMedicine, 2017. **20**: p. 13–14.
5. Galvan, J.M., O. Rajas, and J. Aspa, *Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia*. Arch Bronconeumol, 2015. **51**(11):p. 590–7.
6. Wu, C., et al., *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia*
7. Gattinoni, L., et al., *Covid-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2020.
8. Coronado, L.M., C.T. Nadovich, and C. Spadafora, *Malarial hemozoin: from target to tool*. Biochim Biophys Acta, 2014. **1840**(6): p. 2032–41.
9. Fox, R.I., *Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug*. Semin Arthritis Rheum, 1993. **23**(2 Suppl 1): p. 82–91.
10. Liu, J., et al., *Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro*. Cell Discov, 2020. **6**: p. 16.