

*Клиническое применение окситоцина с целью лечения и профилактики вирусной инфекции у пациентов после аллотрансплантации почки.*



Григорьева Д.Э., Оренбург.

Григорьев Э.Н., Оренбург.

Суслов Д.Н., Санкт-Петербург.

Донецк, 11 – 12 ноября 2021 г.

SARS-CoV-2: оболочечный вирус с одноцепочечной РНК, позитивной полярности.

Семейство: Coronaviridae, Род: Betacoronavirus, Подсемейство: Sarbecovirus.

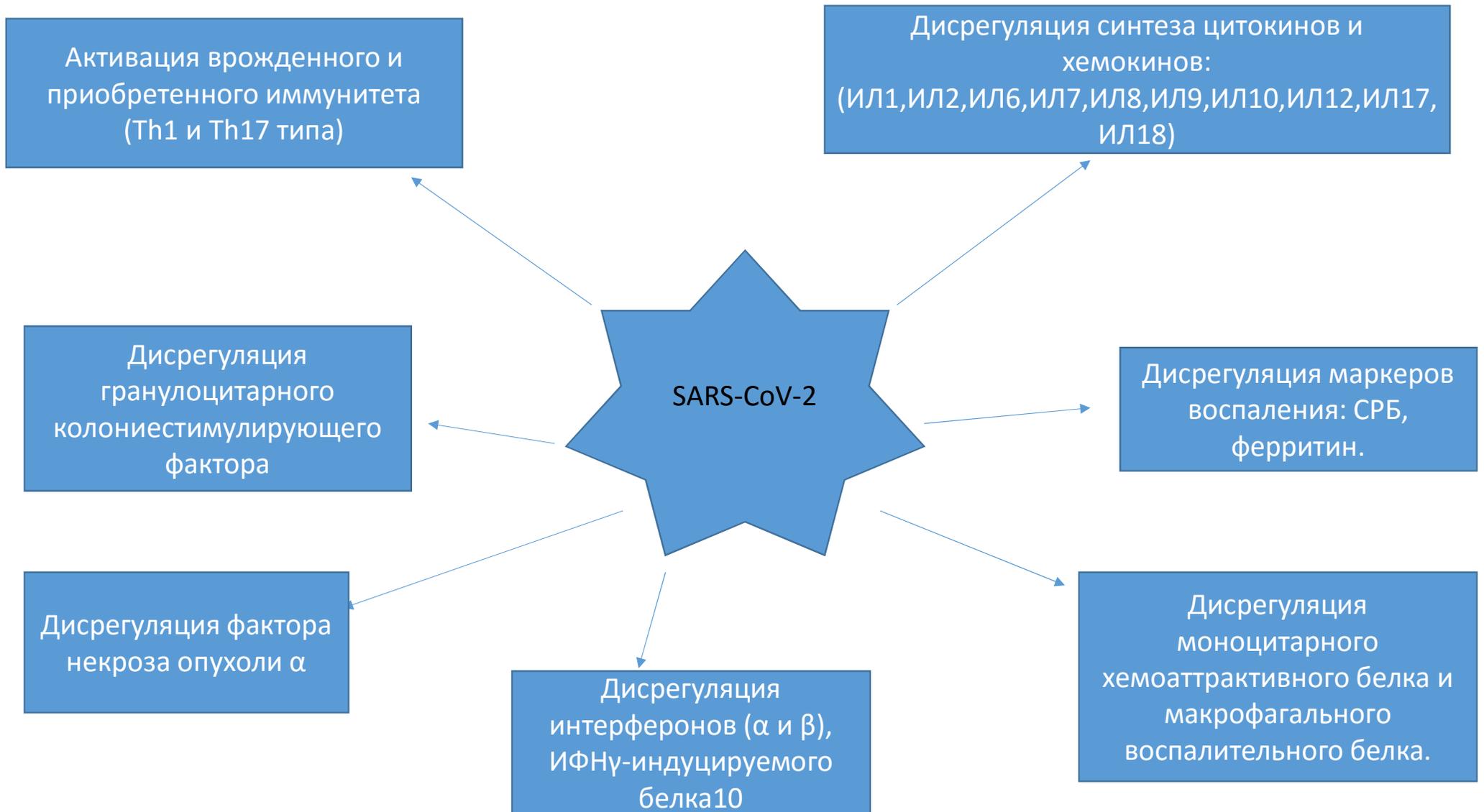
Альвеолярные клетки II типа легких

имеют  
АПФ2  
рецепторы

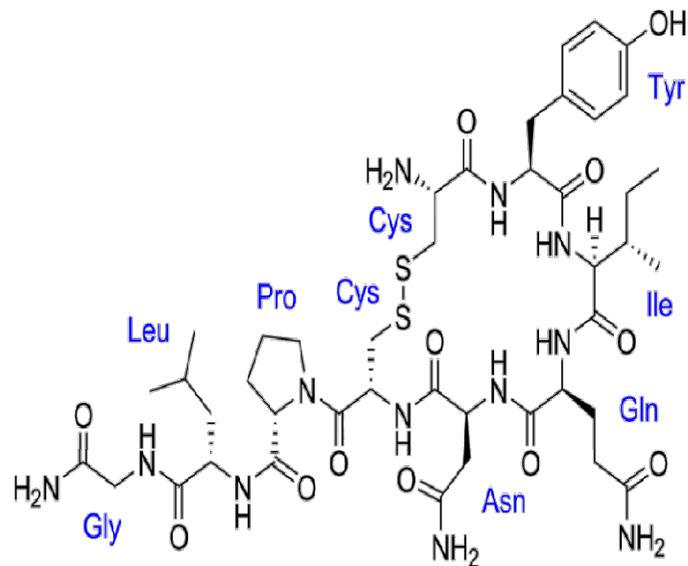
Эпителий ЖКТ

Эндотелий, миокард, почки, другие внутренние органы.

Пути передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактный, фекально-оральный, возможно – половой.



## ОКСИТОЦИН:



- Пептидный гормон.
- Синтезируется в паравентрикулярном и супраопическом ядрах гипоталамуса.
- Депонируется в задней доле гипофиза, откуда выделяется в кровь.
- Обладает противовоспалительным действием.
- При внутривенном введении уменьшает индуцированный воспалительный цитокиновый ответ, включая снижение уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, а также уровня интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-18 и IL-6.
- Влияет на скорость заживления ран.
- Уменьшает воспаление и ускоряет восстановление организма за счёт подавления части цитокинов - специфических белков, функционирующих в иммунной системе.

## *Показания к назначению окситоцина «off label» пациентам с функционирующим ПАТ:*

1. Отсутствие этиотропного лечения COVID-19.
2. Положительные результаты применения препарата у пациентов с другими причинами иммунодефицита и сопутствующим COVID-19.
3. Данные литературы.
4. Изучение возможности применения препарата для предупреждения развития «цитокинового шторма» и снижения рисков для пациента при его развитии.
5. Изучение возможности профилактики COVID-19 у пациентов с пересаженной почкой.

*Все пациенты перед назначением препарата подписывали добровольное информированное согласие !!!*

## Группа 1. Инфицированы вирусом SARS-CoV-2.

- 10 пациентов после аллотрансплантации почки, возраст: от 24 до 70 лет, срок после трансплантации: от 7 до 18 лет.
- ИСТ: 3-х компонентная, ИКН + МФК + КС. Функция ПАТ – удовлетворительная.
- Клинические проявления: потеря обоняния - 4; слабость - 8; повышение температуры до 38°C - 3; поражение легочной ткани: от 4 до 10% - 5; от 25 до 50% - 3; более 50% - 2.
- Лабораторные данные: в ОАК наблюдалась лейкопения  $2 \times 10^9$ , тромбоцитопения до  $80 \times 10^9$ , повышение СОЭ до 50 мм/ч, повышение абсолютного и относительного количества CD3, CD4, CD8 лимфоцитов и соотношения CD4/CD8. Повышение уровня мочевины и креатинина, протеинурия отмечены у пациентов старше 50 лет, лихорадящих и с процентом поражения легочной ткани более 50%.

## *Группа 1.*

- Лечение амбулаторное.
- Терапия: дексаметазон 30 мг/сут внутримышечно, окситоцин 5 МЕ внутримышечно (в зависимости от тяжести состояния до двух раз в сутки). В двух случаях (поражения легочной ткани более 50%) назначались дыхательные analeптики, антибиотики и антикоагулянты.
- Стабилизация состояния: 4 – 7 суток. Нормализовалась температура тела, уменьшалась слабость и явления дыхательной недостаточности.
- В ОАК повышался уровень лимфоцитов до  $35-40 \times 10^9$ , количество CD3, CD4, CD8 лимфоцитов сохранялось на высоком уровне. С 10 суток отмечалось снижение уровня лимфоцитов до  $18-26 \times 10^9$ , абсолютного и относительного количества CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, соотношение CD4/CD8 приблизилось к норме (1,0-1,7). Биохимические показатели (мочевина и креатинин) возвращались к исходному уровню, уровень протеинурии снижался, удельный вес мочи увеличивался.
- Поражение легочной ткани не прогрессировало.

## *Группа 2. Окситоцин назначен с целью профилактики.*

- 10 пациентов, возраст: от 28 до 70 лет, срок после трансплантации: от 5 до 18 лет. Назначение окситоцина: по 5 МЕ внутримышечно 2 раза в неделю.
- В анализах крови отмечалось незначительное повышение абсолютного и относительного количества CD3, CD4, CD8 лимфоцитов и соотношения CD4/CD8, уровень лимфоцитов был на уровне  $28-35 \times 10^9$ . Биохимические показатели находились в допустимых пределах.
- Контрольный ПЦР-тест через 30 суток после назначения окситоцина:
  - Отрицательный результат – 4 пациента.
  - Положительный результат – 6 пациентов, при этом у 2 пациентов отмечено только отсутствие обоняния, которое восстановилось через 10 – 14 суток.
- Отмечено снижение уровня лимфоцитов до  $14-17 \times 10^9$ , абсолютного и относительного количества CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, соотношение CD4/CD8 приблизилось к единице и оставалось в данных пределах на весь период наблюдения.
- Через 30 дней после назначения окситоцина Отмечено снижение уровня мочевины, креатинина и глюкозы крови снижение протеинурии и повышение удельного веса мочи.

## Функция ПАТ на фоне терапии окситоцином (группа 1, SARS-CoV-2 +)

Пациент	Возраст (лет)	Срок после АТП (лет)	Cr (мкмоль/л) перед введением ОКС	Ur (ммоль/л) перед введением ОКС	Уд. вес мочи/протеинурия перед введением ОКС	Cr (мкмоль/л) после введения ОКС	Ur (ммоль/л) после введения ОКС	Уд. вес мочи/протеинурия после введения ОКС
1	32	7	177	11	1008 / +++	82	4,4	1025 / 0
2	34	12	314	10,2	1005 / +++	188	5,6	1015 / +
3	25	8	271	10,9	1003 / +++	112	4,7	1020 / 0
4	35	11	297	12,1	1000 / +++	133	6,8	1010 / 0
5	24	8	363	24,4	1000 / +++	145	5,1	1008 / +
6	36	11	295	15,2	1000 / +++	162	9,0	1010 / +
7	60	9	294	11,3	1002 / +++	134	5,3	1010 / +
8	65	18	151	9,7	1005 / +++	139	5,5	1008 / ++
9	69	18	374	26,0	1000 / +++	215	11,7	1005 / +
10	70	18	316	12,8	1000 / +++	124	4,8	1008 / ++

## Функция ПАТ на фоне терапии окситоцином (Группа 2).

Пациент	Возраст (лет)	Срок после АТП (лет)	Cr (мкмоль/л) перед введением ОКС	Ur (ммоль/л) перед введением ОКС	Уд. вес мочи/протеинурия перед введением ОКС	Cr (мкмоль/л) после введения ОКС	Ur (ммоль/л) после введения ОКС	Уд. вес мочи/протеинурия после введения ОКС	ПЦР COVID - 19
1.	28	5	187	9,2	1010 / +	96	5,4	1015 / 0	Отриц.
2.	37	6	234	11,6	1008 / +++	138	7,6	1018 / +	Полож.
3.	29	7	162	8,4	1010 / 0	94	6,7	1020 / 0	Отриц.
4.	31	16	257	13,0	1003 / +++	152	8,8	1010 / 0	Полож.
5.	44	12	206	10,4	1005 / +++	150	7,7	1015 / 0	Отриц.
6.	45	12	195	7,7	1010 / ++	122	5,4	1024 / 0	Полож.
7.	62	10	186	10,8	1003 / +++	110	8,2	1015 / +	Полож.
8.	43	18	305	20,4	1000 / +++	189	10,3	1010 / +	Полож.
9.	34	16	173	8,7	1015 / +	113	4,2	1020 / 0	Отриц.
10.	70	18	208	5,7	1005 / +++	114	3,4	1015 / +	Полож.

## *Заключение:*

- Окситоцин - безопасный препарат, который широко используется в лечебной практике для парентерального введения.
- Поддерживая целостность отдельных клеток и систем организма, окситоцин способствует адаптивному иммунному ответу, что облегчает течение заболевания у больных с иммунодефицитом.
- Препарат оказывает влияние на улучшение функции почечного аллотрансплантата.
- Препарат может быть использован в качестве дополнительной терапии при инфекционных болезнях, в частности при COVID-19.
- Представляется целесообразным продолжить изучение безопасности и эффективности введения окситоцина у пациентов с иммунодефицитом и COVID-19 при стационарном и амбулаторном лечении.

## Литература:

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid19). Временные методические рекомендации. Версия 13 (14.10.21.)
2. Deing V, Roggenkamp D, Kühnl J, Gruschka A, Stäb F, Wenck H, Bürkle A, Neufang G. Oxytocin modulates 261 proliferation and stress responses of human skin cells: implications for atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 22: 399–405, 262 2013. doi: 10.1111/exd.12155.
3. Clodi M, Vila G, Geyeregger R, Riedl M, Stulnig TM, Struck J, Luger TA, Luger A. Oxytocin alleviates the neuroendocrine and cytokine response to bacterial endotoxin in healthy men. *Am J Physiol Metab* 295: E686–E691, 2008 doi: 10.1152/ajpendo.90263.2008.
4. Åkerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, Leijon M, Lundkvist A, Mirazimi A. Nitric Oxide Inhibits the 241 Replication Cycle of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol* 79: 1966–1969, 2005.
5. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
6. Zhang L, Liu Y. Potential Interventions for Novel Coronavirus in China: *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25707.
7. Wang YF (2016) Center Role of the Oxytocin-Secreting System in Neuroendocrine-Immune Network Revisited. *J Clin Exp Neuroimmunol* 1:102.