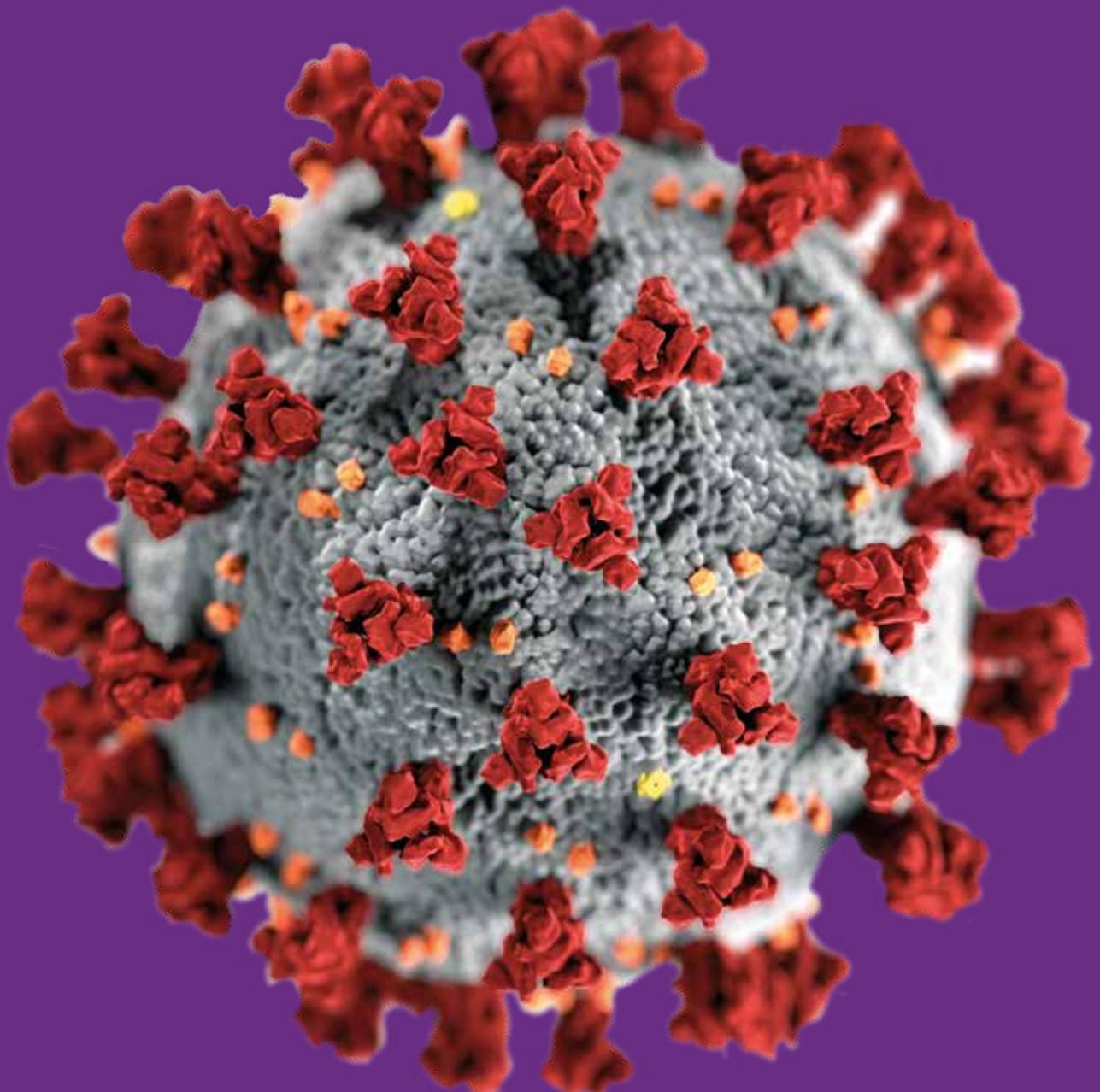


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 2

www.gynecology.su



Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии

**Д.Х. Хизроева¹, А.Д. Макацария¹, В.О. Бицадзе¹,
М.В. Третьякова², Е.В. Слуханчук³, И. Элалами^{1,4,5},
Ж.-К. Гри^{1,6}, Л.С. Радецкая¹, Н.А. Макацария¹, Я.Ю. Сулина¹,
В.И. Цибизова⁷, А.С. Шкода⁸, Д.В. Блинов^{9,10,11}**

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

²ООО «Лечебный Центр»; Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 15/1;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;
Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2;

⁴Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁵Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

⁶Университет Монпелье, Париж, Франция;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Салима Адиля, д. 2/44;

⁹Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

¹⁰Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;
Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111;

¹¹Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования
«Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»; Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская улица, д. 5, стр. 1–1а

Для контактов: Джамиля Хизриевна Хизроева, e-mail: gemostasis@mail.ru

Резюме

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 стала настоящим вызовом человечеству и медицинскому сообществу. Она поставила целый ряд медицинских и социальных вопросов. Из имеющейся в настоящее время информации о клинических случаях следует, что у больных COVID-19 в критическом состоянии наблюдается клиническая картина диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), септического шока с развитием полиорганной недостаточности, что оправдывает назначение антикоагулянтной терапии пациентам с COVID-19. Помимо выделения РНК вируса из биологического материала и диагностики методом полимеразной цепной реакции, для ведения пациентов с COVID-19 необходимо определение доступных лабораторных маркеров в сыворотке крови. Если активация свертывания крови достаточно выражена, то оценка тромбоцитов и факторов свертывания крови может диагностироваться лабораторными методами в виде проведения рутинных тестов. Гиперфибриногенемия, повышение уровня Д-димера, удлинение протромбинового времени, снижение количества тромбоцитов, лимфоцитов и лейкоцитов, повышение содержания интерлейкина 6, ферритина отмечается у большинства пациентов с инфекцией COVID-19. Степень увеличения этих изменений коррелирует с тяжестью воспалительного процесса и является прогностически неблагоприятным признаком. В статье обсуждаются вопросы лабораторного мониторинга, которые играют существенную роль в этом кризисе, способствуя оптимизации скрининга пациентов, диагностики, а также дальнейшего мониторинга, лечения и реабилитации.

Ключевые слова: диагностика COVID-19, лабораторный мониторинг пациентов с COVID-19, коагулопатия, ДВС-синдром, D-димер, фибриноген, гиперфerrитинемия, лимфопения, тромбоцитопения, лейкопения

Для цитирования: Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Третьякова М.В., Слуханчук Е.В., Элалами И., Гри Ж.-К., Радецкая Л.С., Макацария Н.А., Сулина Я.Ю., Цибизова В.И., Шкода А.С., Блинов Д.В. Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):132–147. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>.

Laboratory monitoring of COVID-19 patients and importance of coagulopathy markers

Jamilya Kh. Khizroeva¹, Alexander D. Makatsariya¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Maria V. Tretyakova²,

Ekaterina V. Slukhanchuk³, Ismail Elalamy^{1,4,5}, Jean-Christophe Gris^{1,6}, Liudmila S. Radetskaya¹,

Nataliya A. Makatsariya¹, Yana Yu. Sulina¹, Valentina I. Tsibizova⁷, Andrey S. Shkoda⁸, Dmitry V. Blinov^{9,10,11}

¹Sechenov University; 62 Str. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

²«Medical Center» LLC; 15/1 Timura Frunze Str., Moscow 119021, Russia;

³Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovsky Lane, Moscow 119991, Russia;

⁴Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

⁵Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France;

⁶University of Montpellier, Paris, France;

⁷Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation;

2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁸City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department;

2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁹Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

¹⁰Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group; 1st Uspenskoye Highway, 111,
Moscow Region, Odintsovo District, Lapino 143081, Russia;

¹¹Moscow Haass Medical – Social Institute; 5, 1–1a 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia

Corresponding author: Jamilya Kh. Khizroeva, e-mail: gemostasis@mail.ru

Abstract

The pandemic of a novel coronavirus infection COVID-19 has become a real challenge to the mankind and medical community and has raised a number of medical and social issues. Based on the currently available information on COVID-19 clinical cases, it follows that COVID-19 patients in critical condition exhibit a clinical picture of disseminated intravascular coagulation (DIC), septic shock with developing multiple organ failure, which justifies use of anticoagulant therapy in COVID-19 patients. In addition to isolating virus RNA from biological material and polymerase chain reaction diagnostics, use of simple and easily accessible laboratory blood markers is necessary for management of COVID-19 patients. If the activation of coagulation processes is sufficient enough, consumption of platelets and blood clotting factors can be diagnosed by laboratory methods as prolongation of routine blood clotting tests and increasing thrombocytopenia. Hyperfibrinogenemia, increased D-dimer level, prolonged prothrombin time, thrombocytopenia, lymphopenia, leukocytopenia, increased concentration of interleukin-6 and ferritin are observed in most COVID-19 patients. The degree of increase in these changes correlates with severity of the inflammatory process and serves as a prognostically unfavorable sign. Here we discuss value of laboratory monitoring playing an essential role in such pathological crisis that contributes to patient screening, diagnosis as well as further monitoring, treatment and rehabilitation.

Key words: COVID-19 diagnostics, laboratory monitoring of COVID-19 patients, coagulopathy, DIC, D-dimer, fibrinogen, hyperferritinemia, lymphopenia, thrombocytopenia, leukopenia

For citation: Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Tretyakova M.V., Slukhanchuk E.V., Elalamy I., Gris J.-C., Radetskaya L.S., Makatsariya N.A., Sulina Ya.Yu., Tsibizova V.I., Shkoda A.S., Blinov D.V. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and importance of coagulopathy markers. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):132–147. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>.

Введение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 важное место лабораторной диагностики не вызывает сомнений. Именно средства и методы лабораторной диагностики имеют основополагающее значение для выявления инфицированных, в том числе когда болезнь протекает бессимптомно или симптомы еще не проявились, а также для объективного определения степени тяжести состояния. Это способствует правильной сортировке больных COVID-19, что в конечном итоге позволяет уменьшить неблагополучные исходы. Также именно доступ к высокоспецифичным и высокочувствительным методам лабораторной диагностики определяет правильную оценку инфицированности населения и показателя летальности [1]. Она необходима для принятия решений и планирования организационных мер, позволяющих соблюсти правильный баланс между карантинными ограничениями и поддержкой экономики, что очень важно в текущей ситуации [2, 3]. Однако накопленные данные и научные знания по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции COVID-19 еще не систематизированы.

Также в научных наблюдениях продемонстрирована и теоретически обоснована важнейшая роль, которую в патогенезе COVID-19 играют нарушение микроциркуляции, тромбообразование, коагулопатия и развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), драматично ухудшающего прогноз [4–6]. Это и определяет цель данной работы.

Цель: систематизация имеющихся данных по методам лабораторной диагностики и определению маркеров свертывания крови у пациентов с COVID-19.

Диагностика COVID-19 методами ПЦР и ИФА

Базовые подходы к диагностике коронавирусной инфекции COVID-19, несмотря на крайне короткое время от момента первых сообщений о новом заболевании, поступивших в конце декабря прошлого года, уже сформулированы и описаны в рекомендациях по ведению коронавирусных больных [5, 7]. Не подлежит сомнению, что диагноз ставится при подтверждении вируса в орофарингеальных мазках, взятых в нужное время (!) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также на основании наличия в крови антител или иммуноглобулинов класса IgM (и в конечном итоге, IgG) к вирусу COVID-19 [8, 9]. Меньше распространен метод изотермической амплификации.

При тяжелом течении пневмонии для диагностики COVID-19 на ранней стадии заболевания исследованию подлежат бронхоальвеолярный лаваж, орофарингеальные мазки, анализ кала и образцы крови. Образцы из нижних дыхательных путей являются лучшим материалом для выявления вируса, чем содержимое из верхних дыхательных путей.

Introduction

Laboratory diagnostics, no doubt, plays an important role during the novel coronavirus COVID-19 pandemic. Means and methods of laboratory diagnostics are of essential importance for detecting infected subjects, including cases with asymptomatic disease or when symptoms have not appeared yet, as well as for objective assessment of disease severity. It contributes to proper sorting of COVID-19 patients, which ultimately reduces rate of adverse outcomes. In addition, availability of highly specific and highly sensitive methods of laboratory diagnostics *per se* accounts for correctly assessed population-wide infection and mortality rate [1]. Altogether, it is necessary for decision-making and planning organizational measures allowing to keep a proper balance between quarantine restrictions and supporting national economics, which is extremely important under current circumstances [2, 3]. However, the data accumulated as well as scientific knowledge on laboratory diagnostics of the novel coronavirus COVID-19 infection have not been systematized yet.

Moreover, research observations have demonstrated and theoretically justified that microcirculation disorders, thrombosis, coagulopathy, and development of disseminated intravascular coagulation (DIC) dramatically worsening prognosis [4–6] are of top importance in the pathogenesis of COVID-19. All in all, these issues underlie the objective of the current study.

Aim: to systematize available data on laboratory diagnostics methods and determining blood clotting markers in COVID-19 patients.

PCR and ELISA in COVID-19 Diagnostics

Despite extremely short period of time spent after the first reports on novel disease emerged at the end of December, 2019, basic approaches to the diagnosis of COVID-19 coronavirus infection have already been formulated and described in the recommendations for management of coronavirus patients [5, 7]. Undoubtedly, the diagnosis is verified after identifying culprit virus in oropharyngeal smears collected at proper time (!) by polymerase chain reaction (PCR), as well as based on detecting serum anti-virus antibodies or IgM class immunoglobulins (and finally IgG) to the COVID-19 virus [8, 9]. In this case, isothermal amplification method is less common.

In case of severe pneumonia, bronchoalveolar lavage, oropharyngeal smears, fecal analysis, and blood samples are used to diagnose COVID-19 at early stage. Samples collected from the lower respiratory tract most properly fit to detecting the virus compared to any discharge from the upper respiratory tract.

The virus is also found in non-respiratory samples, including stool, blood, and eye secretions, but their role in transmission of infection is unclear.

Smears should be collected into separate containers added with special viral transport medium and stored at a temperature of 2–8 °C [5, 8, 9].

Вирус обнаруживается также и в образцах, не являющихся респираторными, включая стул, кровь и выделения из глаз, но роль содержимого из этих участков в передаче инфекции неясна.

Мазки следует брать в отдельные контейнеры со специальной вирусной транспортной средой и хранить при температуре 2–8 °C [5, 8, 9].

ПЦР-диагностика

ПЦР-диагностика признана основным методом лабораторной диагностики COVID-19 [9]. В основном используется метод ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (англ. reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR). Первые тесты, разработанные в январе 2020 г., имели невысокую чувствительность и специфичность, что было обусловлено быстрой разработки и внедрения, столь необходимой в условиях развивающейся эпидемии COVID-19. В дальнейшем были разработаны тест-системы с определением нескольких специфичных участков генома (специфичные для коронавируса SARS-CoV-2 участки гена N и гена E, а также консервативный участок гена E, общий для SARS-CoV и SARS-CoV-2), что повысило чувствительность и специфичность [3].

Выявление SARS-CoV-2 (англ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) методом RT-PCR в содержимом верхних и нижних дыхательных путей подтверждает диагноз коронавирусной инфекции COVID-19, однако не исключает сопутствующую ко-инфекцию, вызванную другими микроорганизмами (бактерии, вирусы, грибки). Также данный метод не позволяет определить, переносил ли ранее человек инфекцию COVID-19, возможно протекавшую бессимптомно или успешно разрешившуюся.

Серологическая диагностика

Как и любой инфекционный процесс, SARS-CoV-2 провоцирует развитие иммунологического ответа, который определяется содержанием в крови иммуноглобулинов классов IgM, IgG, IgA [10–12]. Среднее время появления антител в крови больных после появления симптомов варьирует от 3 до 6 дней для изотипов IgM и IgA и до 10–18 дней для IgG:

- IgM – в 85,4 % случаев, время появления 3–6 дней;
- IgA – в 92,7 % случаев, время появления 3–6 дней;
- IgG – в 77,9 % случаев, время появления 10–18 дней.

Серологическая диагностика необходима для понимания, был ли человек инфицирован, и произошло ли формирование антител, которые нейтрализуют вирус и являются эффективными для предотвращения реинфекции. Важным аспектом специфичности серологических тестов к COVID-19 является возможное развитие нежелательной кросс-реактивности с другими коронавирусами, которая может провоцировать ложноположительный результат тестирования на SARS-CoV-2. Основные усилия разработчиков, которые занимаются разработкой и производством тест-систем для диагностики коронавируса, направ-

PCR diagnostics

PCR diagnostics is recognized as the main method of laboratory diagnostics for COVID-19 [9]. Polymerase chain reaction with real-time reverse transcription is mainly used (RT-PCR). The first tests developed in January, 2020, were of low sensitivity and specificity due to rapidity of its development and implementation that was so extremely needed while developing spread of COVID-19 epidemic. In the future, test systems identifying several specific virus genome sites (specific for SARS-CoV-2 coronavirus sites in N and E genes, as well as a conserved site of E gene common to SARS-CoV and SARS-CoV-2) were developed that resulted in increased sensitivity and specificity [3].

Detection of SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) by using RT-PCR in discharge from the upper and lower respiratory tract confirms the diagnosis of coronavirus COVID-19 infection, but does not rule out concomitant co-infection caused by other microorganisms (bacteria, viruses, fungi). In addition, this method does not reveal whether a person previously contracted COVID-19 infection, potentially proceeded asymptotically or successfully resolved.

Serological diagnostics

Similar to any infectious process, SARS-CoV-2 provokes the development of an immune response accounted for by amount of serum IgM, IgG, and IgA immunoglobulins [10–12]. The average time to detection of blood antibodies in patients after the onset of symptoms varies from 3–6 days for IgM and IgA isotypes and up to 10–18 days for IgG:

- IgM – in 85.4 % cases, time of emergence comprises 3–6 days;
- IgA – in 92.7 % cases, time of emergence comprises 3–6 days;
- IgG – in 77.9 % cases, time of emergence comprises 10–18 days.

Serological diagnostics is necessary to assess whether a person was infected before and the virus-neutralizing antibodies effective in preventing reinfection were produced. An important aspect of specificity of serological tests for COVID-19 is accounted for by potential development of undesired cross-reactivity with other coronaviruses able to provoke false positive test results for SARS-CoV-2. The main efforts of researchers engaged in development and production of test kits for diagnosis of coronavirus are currently aimed at reducing their potential cross-reactivity [13, 14].

Patient condition during severe SARS-CoV-2 may rapidly deteriorate resulting in development of secondary infection, septic shock, acute respiratory distress syndrome, kidney damage, which ultimately lead to multiple organ failure, fulminant myocarditis as well as lethal outcome [6, 15]. In these conditions, it is necessary to determine blood serum markers as soon as possible, which would timely verify disease prognosis.

лены в настоящее время именно на снижение возможной кросс-реактивности тестов [13, 14].

Состояние пациентов с тяжелой формой SARS-CoV-2 может быстро ухудшаться с развитием вторичной инфекции, септического шока, острого респираторного дистресс-синдрома, поражения почек, что в конечном итоге приводит к полиорганной недостаточности, фульминантному миокардиту и является причиной смерти этих больных [6, 15]. В этих условиях необходимо динамическое определение маркеров в сыворотке крови, которые помогут своевременно уточнить прогноз.

Лабораторный мониторинг пациентов с COVID-19

Помимо диагностики вирусной ДНК и антител к SARS-CoV-2, для ведения пациентов с COVID-19 необходимо использование простых и легкодоступных лабораторных маркеров в крови как при поступлении, так и во время пребывания в стационаре.

У пациентов с COVID-19 может быть повышен уровень следующих маркеров в сыворотке крови [16–19]:

- Д-димер;
- протромбиновое время (ПВ);
- фибриноген;
- ферритин;
- количество нейтрофилов;
- лактатдегидрогеназа (ЛДГ);
- аланинаминотрансфераза (АЛТ);
- общий билирубин;
- креатинин;
- тропонин;
- прокальцитонин;
- С-реактивный белок (СРБ).

У пациентов COVID-19 может наблюдаться снижение следующих показателей [20–22]:

- количество лимфоцитов;
- количество тромбоцитов.

Коагулопатия у пациентов с COVID-19

Различные нарушения, включая инфекцию, тяжелый сепсис, септический шок, системные воспалительные заболевания, травмы и злокачественные заболевания, приводят к активации системы свертывания крови. Во многих случаях такая гиперкоагуляция не приводит к клиническим осложнениям и даже не выявляется рутинными лабораторными исследованиями (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, ПВ), но может быть обнаружена только при использовании чувствительных молекулярных маркеров активации свертывания крови [6, 15].

Если активация свертывания крови достаточно выражена, то потребление тромбоцитов и факторов свертывания крови может диагностироваться лабораторными методами в виде продления рутинных тестов свертывания крови и усиления тромбоцитопении.

Laboratory monitoring of COVID-19 patients

Along with detection of viral DNA and antibodies to SARS-CoV-2, maintenance of COVID-19 patients requires use of simple and easily accessible blood laboratory markers both on admission and during hospital stay.

COVID-19 patients may be featured with elevated serum levels of the following markers [16–19]:

- D-dimer;
- prothrombin time (PT);
- fibrinogen;
- ferritin;
- neutrophil count;
- lactate dehydrogenase (LDH);
- alanine aminotransferase (ALT);
- total bilirubin;
- creatinine;
- troponin;
- procalcitonin;
- C-reactive protein (CRP).

COVID-19 patients may experience decline in the following parameters [20–22]:

- lymphocyte count;
- platelet count.

Coagulopathy in COVID-19 patients

Various disturbances, including infection, severe sepsis, septic shock, systemic inflammatory diseases, injuries and malignancies, lead to activation of the blood clotting system. In many cases, such hypercoagulation does not result in clinical complications not even being detected by routine laboratory tests – activated partial thromboplastin time (APTT), PT, but solely by measuring sensitive molecular parameters of blood clotting activation [6, 15].

In case activation of blood clotting is prominent enough, consumption of platelets and blood clotting factors can be detected by using laboratory methods as continued routine blood clotting tests and enhanced thrombocytopenia. In the most extreme form, systemic activation of coagulation is known as DIC typically characterized by disseminated deposition of platelet-fibrin clots that disrupts adequate blood supply to various organs, thereby contributing to development of multiple organ failure. Severe infectious process caused by viruses, bacteria or fungi is accompanied by DIC as a non-specific generalized pathological body response. Factors associated with DIC complicating infection are associated with development of powerful immune response and release of pro-inflammatory cytokines (cytokine storm) as an additional prominent trigger that exacerbates coagulopathy [6, 23]. In addition, recent studies have demonstrated an important role of neutrophil extracellular traps (NETs) consisting of denatured DNA derived from damaged cells that involve neutrophils, platelets, fibrin and cationic proteins such as histones in the process of blood clot deposition [24].

Системная активация коагулации в ее наиболее экстремальной форме известна как ДВС-синдром, который классически характеризуется диссеминированным депонированием тромбоцитарно-фибриновых сгустков, нарушая адекватное кровоснабжение различных органов и тем самым способствуя развитию полигранной недостаточности. Тяжело протекающий инфекционный процесс, обусловленный вирусами, бактериями или грибами, сопровождается ДВС-синдромом как неспецифическим общепатологическим ответом организма. Факторы, ассоциированные с ДВС-синдромом как осложнением инфекции, связаны с развитием мощного иммунного ответа и высвобождением провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) как дополнительного мощного триггера, усугубляющего коагулопатию [6, 23]. Кроме того, исследования последних лет указывают на важную роль нейтрофильных внеклеточных ловушек (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), состоящих из денатурированной ДНК поврежденных клеток, вовлекая нейтрофилы, тромбоциты, фибрин и катионные белки, такие как гистоны, в процесс депонирования тромбов [24].

Из-за продолжающейся активации системы свертывания, нарушения синтеза и повышенной деградации факторов свертывания крови может произойти истощение факторов свертывания и тромбоцитов, потенциально приводя к профузному кровотечению из различных участков. Кроме того, высокие уровни продуктов распада фибрина могут влиять на функцию тромбоцитов и полимеризацию мономеров фибринова (поперечную «сшивку» фибринова) и тем самым дополнительно способствовать тенденции к кровотечению. В тяжелых случаях риск тромбоэмбологических осложнений может превышать риск кровотечения или существовать одновременно с риском кровотечения.

У всех COVID-19 пациентов с летальным исходом наблюдаются признаки ДВС-синдрома. Конечно, краеугольным камнем терапии коагулопатии является лечение основного заболевания, восполнение уровня физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания путем введения свежезамороженной плазмы или препаратов крови. Однако принципиально важным для профилактики тромбоэмбологических осложнений у этих больных является назначение антикоагулянтной терапии. Препаратом выбора являются низкомолекулярные гепарины (НМГ), введение которых мы считаем обязательным у всех пациентов с COVID-19 [6, 15].

Лабораторные маркеры

Д-димер

Помимо дыхательной недостаточности, у пациентов частой находкой является повышение содержания Д-димера и фибриногена. Д-димер – продукт распада фибрина. Этот фрагмент, образующийся при разложении сгустка крови, свидетельствует об активности системы фибринолиза. Наличие Д-димеров в крови

Due to ongoing activation of the coagulation system, impaired synthesis, and increased degradation of blood clotting factors, depletion of clotting factors and platelets may occur, potentially leading to profuse bleeding from various sites. Moreover, high level of fibrin degradation products can affect platelet function and polymerization of fibrin monomers (fibrin ross-linking) thereby further contributing to the bleeding tendency. In severe cases, a risk of thromboembolic complications may exceed that one of bleeding or occur in parallel with bleeding risk.

All COVID-19 patients with lethal outcome display DIC signs. Surely, the cornerstone of coagulopathy therapy is treatment of the main disease, replenishment of physiological anticoagulants and clotting factors by administering freshly frozen plasma or blood products. However, administration of anticoagulant therapy is essential for prevention of thromboembolic complications in such patients. The drug of choice is low-molecular weight heparins (LMWH), which administration is considered mandatory in all COVID-19 patients [6, 15].

Laboratory markers

D-dimer

In addition to respiratory failure, an increase in D-dimer and fibrinogen level is a common finding in such patients. D-dimer is a fibrin degradation product, being a fragment formed during decomposition of a blood clot, and indicative of activity of the fibrinolysis system. Presence of D-dimers in the blood serves as a reliable sign that blood clotting has been started. It was named so because it contains two D fragments derived from fibrin clot. "D" stands for the D domain, whereas "dimer" points at two identical units, in this case two identical D domains [25–27].

During fibrinolysis, plasmin elicits sequential asymmetric degradation of fibrinogen/fibrin, whereas emerging fragments are highly heterogeneous: 1) fibrin-originated products; 2) soluble products of fibrinogen degradation; 3) products of unstabilized fibrin. Initially, low-molecular fragments are cleaved from the fibrinogen/fibrin α - and β -chains. After that, a large-molecular fragment X is remained in the blood plasma, still being able to form fibrin (clot) under the influence of thrombin. Next, influenced by plasmin, fragment X splits into Y and D fragments, whereas fragment Y – into D and E fragments. Large-molecular fibrinolysis-related fragments (fragments X and Y) are called «early», whereas D and E fragments – «late» or terminal. These fragments of fibrinogen and fibrin degradation are called fibrinogen/fibrin degradation products (FDP). D-dimer results from complete degradation of a blood clot.

In human blood plasma, it is rare to detect circulating terminal products of fibrin degradation (D-dimer-E complex), while soluble high-molecular fragments containing solely D-dimer antigen are present in patients with DIC and other thrombotic disorders. FDP level

является надежным признаком того, что началось свертывание крови. Он назван так потому, что содержит 2 D фрагмента фибринового сгустка. «Д» указывает на домен Д. «Димер» указывает на 2 идентичные единицы, в данном случае на 2 идентичных домена Д [25–27].

В процессе фибринолиза плазмин вызывает последовательное асимметричное расщепление фибриногена/фибрина. Образующиеся фрагменты весьма гетерогенны: 1) продукты, происходящие из фибрина; 2) растворимые продукты распада фибриногена; 3) продукты нестабилизированного фибрина. Вначале от α - и β -цепей фибриногена/фибрина отщепляются низкомолекулярные фрагменты. После их отщепления в плазме крови остается крупномолекулярный фрагмент X, который еще сохраняет способность образовывать фибрин (свертываться) под влиянием тромбина. Затем под влиянием плазмина фрагмент X расщепляется на фрагменты Y и D, а фрагмент Y – на фрагменты D и E. Крупномолекулярные фрагменты фибринолиза (фрагменты X и Y) получили название «ранние», а фрагменты D и E – «поздние» или конечные. Эти фрагменты расщепления фибриногена и фибрина называют продуктами деградации фибриногена/фибрина (ПДФ). Д-димер образуется в результате полного распада сгустка крови.

В плазме крови человека редко удается обнаружить циркулирующие терминальные продукты распада фибрина (комплекс D-димер-Е), в то время как растворимые высокомолекулярные фрагменты, содержащие антиген только Д-димера, присутствуют у пациентов с ДВС-синдромом и другими тромботическими нарушениями. Уровень ПДФ повышается после любого эпизода тромбоза и может использоваться как тест на ДВС-синдром. В нормальных условиях процесс фибринолиза фиксирован на сгустках фибрина, так как альфа-2-антiplазмин и ингибиторы активатора плазминогена предотвращают распространение фибринолиза. При ДВС фибринолиз распространяется и становится системным, и в этом случае будет иметь место деградация циркулирующего фибриногена, образование фибрина [28, 29].

Уровень Д-димера и исходы

Повышение Д-димера отмечалось у всех пациентов с летальным исходом, свидетельствуя об активации системы гемостаза и гиперфибринолизе. В литературе уже появилось несколько сообщений об очень высокой частоте как артериальной, так и венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов с COVID-19 даже на фоне антикоагулянтной терапии. Удивительно, но высокая частота тромбоэмбологических осложнений наблюдалась даже у пациентов с COVID-19, получавших антикоагулянтную терапию в терапевтических дозах [30]. У этих пациентов были релевантны 2 лабораторных маркера, включая Д-димер. Авторы использовали определение Д-димера 1,5 мкг/мл для прогно-

increases after any episode of thrombosis and can be used as a test for DIC. Under normal conditions, the process of fibrinolysis is bound to fibrin clots, since alpha-2-antiplasmin and plasminogen activator inhibitors prevent spread of fibrinolysis. In DIC, fibrinolysis spreads and becomes systemic, so that in this case degradation of the circulating fibrinogen and fibrin formation may take place [28, 29].

D-dimer level and outcomes

Elevated D-dimer level was observed in all patients with a lethal outcome evidencing about activation of hemostatic system and hyperfibrinolysis. Several reports have been published regarding extremely high incidence rate of both arterial and venous thromboembolism (VTE) in COVID-19 patients, even after anticoagulant therapy. Surprisingly, high incidence rate of thromboembolic complications was observed even in COVID-19 patients receiving anticoagulant therapy at therapeutic doses [30], highlighted with 2 relevant laboratory markers, including D-dimer. In particular, it was proposed to rely on measuring D-dimer level at 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ to predict venous thromboembolism that revealed 85.0 % and 88.5 % for sensitivity and specificity, respectively, as well as 94.7 % negative predictive value [31]. Elevated D-dimer amount at hospital admission and its evidently elevated level (3–4 times) over time were associated with high mortality, probably reflecting activation of blood clotting parameter resulting from infection/sepsis, cytokine storm, and impending multiple organ failure.

Increased D-dimer in pregnant women

D-dimer is a marker used as a criterion to exclude VTE. However, its significance during pregnancy is very limited, since it is well known that D-dimer level progressively rises with increasing gestation. Nonetheless, elevated D-dimer level in pregnant women infected with COVID-19 should not be underestimated, as it serves as a prognostically unfavorable factor pointing at potential thromboembolic complications.

Prothrombin time and APTT

Prolongation of PT for more than 3 seconds or APTT longer than 5 seconds may be an independent predictor of thrombotic complications [32]. At the same time, in some cases, such increased APTT may be less pronounced than that of PT, which is associated with circulating increased amount of coagulation factor VIII.

Fibrinogen

Fibrinogen is another hypercoagulation marker. Hyperfibrinogenemia is observed in the majority of COVID-19 patients, and degree of its increase correlates with severity of inflammatory process and level of interleukin-6 (IL-6) [33]. In severe cases, a dramatic decline in level of fibrinogen less than 1 g/L resulting from aggravated coagulopathy and emerging risk of hemorrhagic complications may occur.

зирования ВТЭ и продемонстрировали чувствительность 85,0 %, специфичность 88,5 % и отрицательную прогностическую ценность 94,7 % [31]. Повышенное содержание Д-димера при поступлении и заметно увеличивающийся его уровень (в 3–4 раза) с течением времени были связаны с высокой смертностью, вероятно отражая активацию свертывания крови в результате инфекции/сепсиса, цитокинового шторма и надвигающейся полиорганной недостаточности.

Повышение Д-димера у беременных

Д-димер является маркером, используемым в качестве критерия исключения ВТЭ. Однако его ценность во время беременности весьма ограничена, поскольку хорошо известно, что происходит прогрессирующий рост содержания Д-димера с увеличением срока беременности. Тем не менее нельзя недооценивать повышение Д-димера у беременных, инфицированных COVID-19. У этой категории больных COVID-19 повышение уровня Д-димера является прогностически неблагоприятным фактором, указывающим на возможность тромбоэмбологических осложнений.

Протромбиновое время и АЧТВ

Пролонгирование ПВ > 3 секунд или АЧТВ > 5 секунд может служить независимым предиктором тромботических осложнений [32]. При этом в некоторых случаях удлинение АЧТВ может быть менее выраженным, чем ПВ, что связано с циркуляцией повышенного количества VIII фактора свертывания.

Фибриноген

Фибриноген является еще одним маркером гипокоагуляции. Гиперфибриногенемия отмечается у большинства пациентов с COVID-19, степень увеличения которой коррелирует с тяжестью воспалительного процесса и уровнем интерлейкина-6 (IL-6) [33]. В тяжелых случаях происходит драматическое падение содержания фибриногена < 1 г/л как следствие усугубления коагулопатии и появление риска геморрагических осложнений.

Тромбоцитопения

Снижение уровня тромбоцитов является характерной находкой у пациентов с COVID-19 и встречалась почти у 33 % больных. Тромбоцитопения определяется как снижение уровня тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$.

Предполагается несколько возможных механизмов развития тромбоцитопении у больных коронавирусной инфекцией:

- 1) тромбоцитопения как следствие избыточного потребления тромбоцитов в рамках развивающегося ДВС-синдрома [34]. Поврежденные ткани легких и легочные эндотелиальные клетки активируют тромбоциты сосудистого русла легких, что приводит к агрегации и образованию микротромбов и депонированию их в легочных капиллярах, что еще больше усугубляет потребление тромбоцитов;

Thrombocytopenia

A decrease in platelet count is characteristic finding for COVID-19 patients observed almost in 33 % of patients. Thrombocytopenia is defined as decreased count of platelets less than $150 \times 10^9/\text{L}$.

Several potential mechanisms of developing thrombocytopenia in coronavirus infection patients are proposed:

- 1) thrombocytopenia resulting from excessive platelet consumption in developing DIC [34]. Damaged lung tissues and pulmonary endothelial cells activate platelets in the lung vascular bed, which leads to platelet aggregation and microthrombosis as well as their deposition in the pulmonary capillaries that further augments platelet consumption;
- 2) increased level of autoantibodies and immune complexes, leading to excessive platelet destruction;
- 3) immediate damage of bone marrow cells triggered by virus activity or due to overproduction of pro-inflammatory cytokines, leading to suppressed hematopoiesis, which accounts for lymphopenia, leukopenia and thrombocytopenia in these patients [35].

Clinical significance of monitoring DIC markers

Dynamic monitoring of DIC markers by using methods of laboratory diagnostics is of crucial importance in hospital practice that might be outlined as follows.

1. COVID-19 is a trigger for both venous and arterial thromboembolic complications due to hyperinflammation, hypoxia, immobilization, and disseminated intravascular coagulation.
2. All COVID-19 patients require systematic screening for risk of VTE [36, 37].
3. Measuring D-dimer level should be used as a marker of DIC intensity, micro- and macrothrombosis.
4. D-dimer is a predictor of thromboembolic state and risk of aggravated patients' condition.
5. D-dimer level provides a universal approach for monitoring efficacy of any anticoagulant therapy.
6. Decreased D-dimer level resulting from anticoagulant therapy is indicative of clinically improved patients' condition.
7. Elevated D-dimer level, especially in combination with decreased platelet count, represents one of the markers for extremely unfavorable prognostic outcome in SARS-CoV-2 infection.
8. Early therapeutic anticoagulant therapy (drug of choice – LMWH) is indicated for all COVID-19 patients.

Other parameters for assessing severity in COVID-19 patients

Hyperferritinemia

Ferritin is a universal intracellular protein widely used as a laboratory marker to characterize iron metabolism.

- 2) повышение уровня аутоантител и иммунных комплексов, приводящее к избыточной деструкции тромбоцитов;
- 3) непосредственное поражение клеток костного мозга вирусом или действием гиперпродукции провоспалительных цитокинов, приводящее к подавлению гемопоэза, что объясняет лимфопению, лейкопению и тромбоцитопению у этих больных [35].

Клиническое значение контроля за маркерами ДВС-синдрома

Динамический контроль за маркерами ДВС-синдрома методами лабораторной диагностики имеет решающее значение в госпитальной практике. Его значимость можно сформулировать в следующих положениях.

1. COVID-19 является триггером как венозных, так и артериальных тромбоэмбологических осложнений вследствие гипервоспаления, гипоксии, иммобилизации и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.
2. Всем пациентам с COVID-10 необходим систематический скрининг на риск ВТЭ [36, 37].
3. Определение Д-димера должно использоваться как маркер масштабов ДВС-синдрома, микро- и макротромбозов.
4. Д-димер является предиктором тромбоэмбологического состояния и риска утяжеления состояния пациентов.
5. Д-димер является универсальным методом контроля эффективности любой антикоагулянтной терапии.
6. Снижение уровня Д-димера на фоне антикоагулянтной терапии свидетельствует о клиническом улучшении состояния пациента.
7. Повышение уровня Д-димера, особенно в сочетании со снижением количества тромбоцитов – один из маркеров крайне неблагоприятного в прогностическом плане исхода SARS-CoV-2 инфекции.
8. Ранняя терапевтическая антикоагулянтная терапия (препарат выбора – НМГ) показана всем пациентам с COVID-19.

Другие параметры оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19

Гиперферритинемия

Ферритин – универсальный внутриклеточный белок, который широко используется в качестве лабораторного маркера, характеризующего метаболизм железа. Примерно 75 % из 3–4 г общего железа организма содержится в гемоглобине в эритроцитах, 10–20 % хранится в белке ферритин, а остальная часть находится в транспортном белке железа трансферрин, а также в миоглобине, цитохроме и в виде несвязанного сывороточного железа. Молекула ферритина состоит из белковой оболочки – апоферритина

Around 75 % of the 3–4 g total body iron depot is contained in the red blood cell hemoglobin, 10–20 % is stored in ferritin protein, whereas the remainder is found in the iron transport protein transferrin, as well as myoglobin, cytochrome, and unbound serum iron. Ferritin molecule consists of a protein shell called apoferritin and colloid iron hydroxide. A single ferritin molecule can bind up to 4,500 ferrum atoms, creating an iron depot toxic to the body and converting it into a soluble non-toxic form. Hepcidin hormone synthesized in the liver regulates an overall body iron level, thus controlling iron intestinal absorption reaching as low as 10 % of daily food iron intake. Daily 24-hour iron loss comprising 1–2 mg occurs under strict hepcidin control being compensated by daily absorption of 1–2 mg dietary iron [38–40].

However, an increased ferritin level does not always correspond to overloaded body iron level. Due to its unique biochemical properties, ferritin is involved in vast range of metabolic processes. For binding iron, ferritin molecule requires molecular oxygen, wherein ferritin captures oxygen and transfers electron from reduced iron atom Fe^{2+} onto oxygen, thus resulting in oxidized iron Fe^{3+} . The product of such reaction is presented as oxygen radicals, also exerting marked cytotoxic and cytotropic properties.

Ferritin is an acute phase inflammation protein as well as most common cause of elevated ferritin levels due to acute or chronic inflammation, obesity, metabolic syndrome, liver disease, malignancy, chronic alcohol use, but not iron overload [41]. Genetic mutations in the hemochromatosis gene is the most common genetic cause resulting in elevated ferritin level usually observed in white race descendants of Northern European origin. Hemochromatosis is often misdiagnosed in patients lacking such disease due to a common misinterpretation that elevated serum ferritin level represents iron overload as well as lacked awareness that excessively elevated serum ferritin level results from inflammation and associated with inflammatory diseases such as hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS), septic shock, juvenile rheumatoid arthritis, adult Still disease, administration of CD-28 inhibitors, etc. [42, 43].

Serum ferritin is a widely available enzymatic test that can be performed in most laboratories. Normal serum ferritin range varies in different laboratories, but usually concentrations > 300 $\mu\text{g/L}$ in men and postmenopausal women as well as > 200 $\mu\text{g/L}$ in premenopausal women are considered elevated.

Lymphopenia

Lowered lymphocyte count is observed in 15 % of COVID-19 patients (in about 80 % according to some observations). Lymphocytopenia was defined as the absolute number of lymphocytes below 1.5 thousand cells/ μl (1.00–4.80). The degree of lymphopenia correlates with severity of patient's condition.

и коллоидного гидроксида железа. Одна молекула ферритина способна присоединить до 4500 атомов железа, создавая депо железа, токсичного для организма, и переводя его в растворимую нетоксичную для организма форму. Синтезируемый печенью гормон гепцидин регулирует общий уровень железа в организме, контролируя всасывание железа в кишечнике. Поглощается только 10 % суточного потребления железа с пищей. Под строгим контролем гепцидина ежедневные суточные потери железа в 1–2 мг компенсируются ежедневным всасыванием 1–2 мг из пищи [38–40].

Однако повышенный уровень ферритина не всегда соответствует перегрузке организма железом. В силу своих уникальных биохимических свойств ферритин вовлечен в огромный спектр метаболических процессов. Для присоединения железа к ферритину необходим молекулярный кислород, при захвате которого ферритин переносит электрон с восстановленного атома железа Fe^{2+} на кислород, образуя окисленное железо Fe^{3+} . Продуктом этой реакции являются радикалы кислорода, которые обладают выраженными цитотоксичными и цитотропными функциями.

Ферритин – белок острой фазы воспаления, и наиболее распространенными причинами повышенного уровня ферритина являются острое или хроническое воспаление, ожирение, метаболический синдром, заболевания печени, злокачественные новообразования, хроническое употребление алкоголя, а не перегрузка железом [41]. Генетические мутации в гене гемохроматоза составляют наиболее распространенную генетическую причину повышенного уровня ферритина и обычно наблюдаются у пациентов белой расы североевропейского происхождения. Гемохроматоз часто должно диагностироваться у пациентов, которые не имеют этого заболевания. Это связано с распространенным неверным истолкованием того, что повышенный уровень сывороточного ферритина представляет собой перегрузку железом, и недостаточным осознанием того, что чрезмерно повышенный уровень ферритина в сыворотке крови обусловлен воспалением и связан с такими воспалительными заболеваниями, как гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз/синдром активации макрофагов, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), септический шок, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Стилла у взрослых, прием ингибиторов CD-28 и др. [42, 43].

Сывороточный ферритин – широкодоступный ферментативный анализ, который может быть выполнен в большинстве лабораторий. Нормальные уровни сывороточного ферритина варьируют в разных лабораториях, но обычно концентрации $> 300 \text{ мкг/л}$ у мужчин и женщин в постменопаузе и $> 200 \text{ мкг/л}$ у женщин в пременопаузе считаются повышенными.

Лимфопения

У 15 % пациентов с COVID-19 (по некоторым наблюдениям, около 80 %) наблюдается снижение уровня

Lymphopenia represents a prognostically unfavorable feature [44–46]. Peak significant and reliable decreased count of peripheral blood cells turned out to be in CD4+ and CD8+T lymphocyte subsets. CD4+ lymphocytes are crucial for regulating both cellular and humoral immunity found to be most vulnerable to the virus. CD8+T lymphocytes are highly important for immune protection against intracellular pathogens, including viruses and bacteria, as well as for tumor control. Whereas CD8+T cells recognize specific antigen and become activated, the three main mechanisms are switched on to destroy infected or malignant cells: 1) cytokine secretion, primarily tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interferon gamma (IFN- γ), exhibiting antitumor and antiviral effects; 2) production and release of cytotoxic granules, also found in NK (natural killers) cells that contain two protein families – perforins and granzymes. Perforin forms a pore in the target cell membrane, similar to the complement attacking membrane complex, and aids granzymes, also contained in cytotoxic granules, to enter infected or malignant cell. Granzymes are serine proteases that break down proteins intracellularly, abrogating production of viral proteins and eventually resulting in apoptosis of target cell. Interestingly, CD8+T cells in COVID-19 patients contained a very large amount of cytotoxic granules; 3) Fas/FasL receptor ligation. Activated CD8+T cells express cell surface FasL (Fas ligand) that binds to its cognate Fas receptor on target cell, and ultimately leads to juxtaposition of signaling molecules to activate the caspase cascade also leading to apoptosis in target cell.

Leukopenia

35–40 % of patients (about 70 % according to some data) were observed to lower count of white blood cells (leukopenia). For COVID-19 patients, leukopenia, lymphocytopenia and eosinophilic cytopenia are more typical compared to non-COVID-19 patients, which may be due to direct virus-mediated effect on cells production in the bone marrow (suppressed hematopoiesis) [47–49].

Procalcitonin

While being admitted to hospital, procalcitonin level usually lies within normal range [50]. However, procalcitonin level may be elevated over time, which indicates at bacterial co-infection and being observed in more severe patients.

Increased amount of IL-6 $> 40\text{--}100 \text{ pg/ml}$, CRP $> 10 \text{ mg/L}$, and ferritin $> 1000 \text{ }\mu\text{g/L}$ correlates with the cytokine storm pattern and serves as a predictor for acute severe respiratory distress syndrome.

Antiphospholipid antibodies

Chinese researchers recently described the three severe COVID-19 patients with multiple thrombosis and ischemic strokes also bearing previous risk factors for cardiovascular disease [51]. All of them were found to contain antiphospholipid antibodies (aPL), particularly antibodies such as anti-cardiolipin IgA as well as anti-be-

лимфоцитов. Лимфоцитопения определялась как абсолютное количество лимфоцитов < 1,5 тыс./мкл (1,00–4,80). Степень лимфопении коррелирует со степенью тяжести состояния больного.

Лимфопения является прогностически неблагоприятным признаком [44–46]. Снижение периферических CD4+ и CD8+T в субпопуляции лимфоцитов оказалось наиболее значимым и достоверным. CD4+ лимфоциты имеют решающее значение для регуляции как клеточного, так и гуморального иммунитета и оказались наиболее уязвимыми для воздействия вируса. CD8+T-лимфоциты очень важны для иммунной защиты от внутриклеточных патогенов, включая вирусы и бактерии, а также для контроля за опухолями. Когда CD8+T-клетка распознает свой антиген и активируется, 3 основных механизма включаются для уничтожения инфицированных или злокачественных клеток. Первый – это секреция цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерферона-гамма (ИФН- γ), которые оказывают противоопухлевое и противовирусное действие. Второй механизм – производство и высвобождение цитотоксических гранул. Эти гранулы, также обнаруженные в NK-клетках (англ. natural killers), содержат 2 семейства белков – перфорины и гранзимы. Перфорин образует пору в мембране клетки-мишени, аналогичную мембранныму атакующему комплексу комплемента. Эта пора позволяет гранзимам, также содержащимся в цитотоксических гранулах, проникать в инфицированную или злокачественную клетку. Гранзимы – это сериновые протеазы, которые расщепляют белки внутри клетки, останавливая производство вирусных белков и в конечном итоге приводя к апоптозу клетки-мишени. Интересным оказался тот факт, что CD8+T-лимфоциты у пациентов с COVID-19 содержали очень большое количество цитотоксических гранул. Третий основной механизм CD8+T-клеток – это взаимодействие рецепторов Fas/FasL. Активированные CD8+T-клетки экспрессируют FasL (англ. Fas ligand) на поверхности клетки, который связывается со своим рецептором Fas на поверхности клетки-мишени, что в конечном итоге приводит к сближению сигнальных молекул. Эти сигнальные молекулы активируют каскад, что также приводит к апоптозу клетки-мишени.

Лейкопения

У 35–40 % больных (по некоторым данным, около 70 %) наблюдается снижение количества лейкоцитов (лейкопения). Для COVID-19 пациентов лейкопения, лимфоцитопения и эозинофильная цитопения являются более характерными, чем для не-COVID-19 больных, что возможно связано с непосредственным влиянием вируса на продукцию клеток в костном мозге (подавление гемопоэза) [47–49].

Прокальцитонин

При поступлении пациента в стационар уровень прокальцитонина чаще всего находится в пределах

ta-2-glycoprotein 1 IgG and IgA. We suggest no routine screening of all COVID-19 patients. However, it should be assumed that severe COVID-19 patients with circulated aPL develop CAFS. CAFS and COVID-19 coagulopathy may have common features required to be further investigated.

Blood-brain barrier permeability markers

It was evidenced that damage to the nervous system due to exposure to SARS-CoV-2, including encephalitic reaction may develop. In particular, this virus can bind to the receptors of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) – a cardiovascular protection factor found in various organs, including the nervous system and skeletal muscles playing an important role in regulating blood pressure and countering atherosclerosis. This virus can cause abnormally high blood pressure and increase the risk of stroke. In addition, interacting with ACE2 expressed in the capillary endothelium, SARS-CoV-2 can damage the blood-brain barrier (BBB) and enter the central nervous system [52, 53].

Breaking through the BBB and direct penetration into the central nervous system, along with the systemic inflammation accompanying COVID-19, causes a massive neuro-inflammatory reaction, manifested by reactive astrogliosis and microglia activation. Neuro-inflammation in combination with prolonged hypoxia can contribute to development of both acute and chronic neurological disorders and aggravate patient's condition [54]. Therefore, it is justified to dynamically monitor level of blood serum markers for altered BBB permeability, such as glial fibrillary acidic protein (GFAP), neuron-specific enolase, etc., that could help to optimize therapeutic strategy and rehabilitation program.

Conclusion

A deeper insight into the new COVID-19 coronavirus infection allowed to assume that its pathogenesis is based on macrophage activation syndrome, cytokine storm as well as impaired hemostasis. Coagulopathy is pathognomonic for COVID-19 patients. Monitoring state of the blood clotting system by using laboratory tests is of high importance, especially in case of extreme work overload of medical personnel as well as limited access to computed tomography examination. In severe cases, the clinical picture of severe respiratory distress syndrome is accompanied by laboratory assay-related shift manifested as lymphocytopenia, leukopenia, thrombocytopenia, hyperferritinemia, elevated level of liver transaminases, proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6), D-dimer, changes in PT, APTT, fibrinogen, and anti-thrombin.

Understanding immune response against SARS-CoV-2 infection will help to develop successful treatment methods and vaccines, identify vulnerable population cohorts, and make proper management decisions regarding measures to control coronavirus outbreaks.

нормальных значений [50]. Однако прокальцитонин может повышаться с течением времени, что указывает на бактериальную ко-инфекцию и наблюдается у более тяжелой группы больных.

Повышение содержания IL-6 > 40–100 пг/мл, СРБ > 10 мг/л, ферритина > 1000 мкг/л коррелирует с картины цитокинового шторма и является предиктором развития острого тяжелого респираторного дистресс-синдрома.

Антифосфолипидные антитела

Китайские ученые недавно описали 3 тяжелобольных больных COVID-19 с множественными тромбозами и ишемическими инсультами и предшествующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [51]. У всех 3 пациентов были обнаружены антифосфолипидные антитела (aPL), в частности антитела к кардиолипину (IgA) и бета-2-гликопротеину 1 (IgG и IgA). Мы не предлагаем рутинное обследование всех пациентов с COVID-19. Однако стоит предположить, что у тяжелых больных COVID-19 с циркуляцией aPL развивается КАФС. КАФС и коагулопатия COVID-19 могут иметь общие черты, что требует дальнейшего изучения.

Маркеры повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера

Имеются свидетельства развития поражения нервной системы вследствие воздействия SARS-CoV-2, включая энцефалитическую реакцию. Так, данный вирус может связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (англ. angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) – фактором защиты сердечно-сосудистой системы, присутствующим в различных органах, включая нервную систему и скелетные мышцы, который играет важную роль в регулировании артериального давления (АД) и противодействии атеросклерозу. Вирус может вызывать аномально повышенное АД и увеличивать риск инсульта. Кроме того, взаимодействуя с экспрессируемым в эндотелии капилляров ACE2, вирус SARS-CoV-2 может повредить гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и проникнуть в центральную нервную систему (ЦНС) [52, 53].

Прорыв ГЭБ и прямое проникновение вируса в ЦНС наряду с системным воспалением, сопровождающим COVID-19, вызывает массивную нейровоспалительную реакцию, проявляющуюся реактивным астроглиозом и активацией микроглии. Нейровоспаление в сочетании с продолжительной гипоксией может способствовать развитию как острых, так и хронических неврологических расстройств и усугублять состояние больного [54]. Поэтому представляется оправданным динамическое определение содержания в сыворотке крови маркеров нарушения проницаемости ГЭБ, таких как глиальный фибрillлярный кислый протеин (англ. glial fibrillary acidic protein, GFAP), нейронспецифическая енолаза (англ. neuron-specific enolase, NSE) и проч., что поможет оптимизировать терапевтическую стратегию и программу реабилитации.

Заключение

Более глубокое изучение новой коронавирусной инфекции COVID-19 позволило предположить, что в основе патогенеза лежит синдром активации макрофагов, цитокиновый штурм и нарушения в системе гемостаза. Коагулопатия является патогномоничной для пациентов с COVID-19. Контроль состояния свертывающей системы крови с помощью лабораторных тестов очень важен, особенно когда имеет место огромная загруженность медицинского персонала и ограничен доступ к компьютерной томографии. В тяжелых случаях клиническая картина тяжелого респираторного дистресс-синдрома сопровождается лабораторными сдвигами в виде лимфоцитопении, лейкопении, тромбоцитопении, гиперферритинемии, повышения печеночных трансаминаз, провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6), Д-димера, изменения ПВ, АЧТВ, фибриногена, антитромбина.

Понимание иммунологического ответа на вирусную инфекцию SARS-CoV-2 поможет ученым разработать успешные методы лечения и вакцины, выявить уязвимые группы населения и принять оптимальные управленические решения о мерах по борьбе со вспышкой коронавируса.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 27.04.2020. В доработанном виде: 28.04.2020. Принята к печати: 29.04.2020. Опубликована онлайн: 30.04.2020.	Received: 27.04.2020. Revision received: 28.04.2020. Accepted: 29.04.2020. Published online: 30.04.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации	The authors declare they have nothing to disclose regarding conflict of interests with respect this manuscript
Финансирование	Funding
Отсутствует.	Absent.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Rajgor D. D., Lee M. H., Archuleta S. et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 27. pii: S1473-3099(20)30244-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30244-9.
- Тамм М. В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020;13(1):43–51. DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51.
- Гончарова Е. В., Донников А. Е., Кадочникова В. В. и др. Диагностика вируса, вызывающего COVID-19, методом ПЦР в реальном времени. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020;13(1):52–63. DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.52-63.
- Adhikari S. P., Meng S., Wu Y. J. et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):29. DOI: 10.1186/s40249-020-00646-x.
- Dhama K., Sharun K., Tiwari R. et al. Coronavirus Disease 2019 – COVID-19. 2020;2019. [Electronic resource]. Available at: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0001>. [Accessed: 28.04.2020].
- Макацария А. Д., Григорьева К. Н., Мингалимов М. А. и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(2):[принятая рукопись]. DOI: 10.17749/2313-7347.132.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 6 (28.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 165 с. Режим доступа: https://remedium.ru/legislation/other/Vremennye_metodicheskie_rekomendatsii_profilaktika_diagnostika_i_lechenie_novoy_covid_19_v6. [Дата доступа: 28.04.2020].
- Weitz J. S., Beckett S. J., Coenen A. R. et al. Intervention serology and interaction substitution: modeling the role of 'shield immunity' in reducing COVID-19 epidemic spread. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.01.20049767.
- Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. [Electronic resource]. WHO, 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions>. [Accessed: 28.04.2020].
- Lippi G., Salvagno GL, Pegoraro M. et al. Assessment of immune response to SARS-CoV-2 with fully automated MAGLUMI 2019-nCoV IgG and IgM chemiluminescence immunoassays. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Apr 16. pii: j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0473/cclm-2020-0473.xml. DOI: 10.1515/cclm-2020-0473. [Epub ahead of print].
- Hu X., An T., Situ B. et al. Heat inactivation of serum interferes with the immunoanalysis of antibodies to SARS-CoV-2. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.12.20034231.
- Liu L., LiuW., Wang S., Zheng S. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.06.20031856.
- Lassaunière R., Frische A., Harboe Z. B. et al. Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.09.20056325.
- Infantino M., Damiani A., Gobbi FL. et al. Serological assays for SARS-CoV-2 infectious disease: benefits, limitations and perspectives. *Isr Med Assoc J.* 2020;22:203–10.
- Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и группы риска в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(2):[принятая рукопись]. DOI: 10.17749/2313-7347.133.
- Sun Y., DongY., Wang L. et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun.* 2020 Apr 24: 102473. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102473. [Epub ahead of print].
- Carboni E., Carta A. R., Carboni E. Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with covid-19? *Med Hypotheses.* 2020 Apr 22: 109776. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109776. [Epub ahead of print].
- Wang F., Hou H., Luo Y. et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020. DOI: 10.1172/jci.insight.137799.
- Velavan T. P., Meyer C. G. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304–7. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.061. [Epub ahead of print].
- Zhao W., He L., Xie X., Liu J. The viral load of 2019 novel Coronavirus (COVID-19) has the potential to predict the clinical outcomes. *Lancet.* 2020 Feb 24. 22 p. Available at: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3546047. [Accessed: 28.04.2020].
- Sun S., Cai X., Wang H. et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2020;507:174–80. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.024. [Epub ahead of print].
- Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 Apr 13. DOI: 10.1002/ajh.25829.
- Мингалимов М. А., Григорьева К. Н., Третьякова М. В. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в перинатальной медицине. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(1):56–68. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.56-68.
- Josefs T., Barrett T. J., Brown E. J. et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice. *JCI Insight.* 2020;5(7). pii: 134796. DOI: 10.1172/jci.insight.134796.
- Adam S. S., Key N. S., Greenberg C. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878–87. DOI: 10.1182/blood-2008-06-165845.
- Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 2003;290(8):1071–4. DOI: 10.1001/jama.290.8.1071.
- Verhovsek M., Douketis J. D., Yi Q. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):481–90, W94. DOI: 10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00008.
- Hack C. E. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(6):633–8. DOI: 10.1055/s-2001-18867.
- Wada T., Gando S., Mizugaki A. et al. Coagulofibrinolytic changes in patients with disseminated intravascular coagulation associated with post-cardiac arrest syndrome—fibrinolytic shutdown and insufficient activation of fibrinolysis lead to organ dysfunction. *Thromb Res.* 2013;132(1):e64–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.05.010.
- Llitjos J. F., Leclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 22. DOI: 10.1111/jth.14869. [Epub ahead of print].
- Thachil J., Tang N., Gando S. et al. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 23. DOI: 10.1111/jth.14866. [Epub ahead of print].
- Klok F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meerc N. J. M. 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. [Epub ahead of print].
- Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 17. DOI: 10.1111/jth.14854. [Epub ahead of print].
- Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 7). 2020. Available at: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7df4ecef80dc7f5912eb1989.shtml>. [Accessed: 28.04.2020].
- Yang M., Ng M. H., Li C. K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology.* 2005;10(2):101–5. DOI: 10.1080/10245330400026170.
- Zhai Z., Li C., Chen Y. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost.* 2020 Apr 21. DOI: 10.1055/s-0040-1710019. [Epub ahead of print].
- Bikdeli B., Madhavan M. V., Jimenez D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. [Epub ahead of print].
- Wang W., Knochich M. A., Coffman L. G. et al. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(8):760–9. DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.

39. Knovich M. A., Storey J. A., Coffman L. G. et al. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009;23(3):95–104. DOI: 10.1016/j.blre.2008.08.001.
40. Blankenhaus B., Braza F., Martins R. et al. Ferritin regulates organismal energy balance and thermogenesis. *Mol Metab.* 2019;24:64–79. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.03.008.
41. Moore C., Ormseth M., Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(6):324–8. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31829ce01f.
42. Sungkar T., Rozi M. F., Dairi L. B., Zain L. H. Serum ferritin levels: a potential biomarker to represent Child-Turcotte-Pugh score among decompensated liver cirrhosis patients. *Malays J Med Sci.* 2019;26(2):59–65. DOI: 10.21315/mjms2019.26.2.7.
43. Umer N., Makki M. U., Kiran S. K., Jadoon N. A. Serum ferritin as a predictor of 30 days mortality in patients of decompensated chronic liver disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017;29(3):415–8.
44. Tan L., Wang Q., Zhang D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):1–3. DOI: 10.1038/s41392-020-0148-4.
45. Lui J., Li H., Luo M. et al. Lymphopenia acted as an adverse factor for severity in patients with COVID-19: a single-centered, retrospective study. *Infect Dis.* 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-22849/v1.
46. Henry B. M. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e24. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30119-3.
47. Li J., Li M., Zheng S. et al. Leukopenia predicts risk for death in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. *Lancet Infect Dis.* 2020. 26 p. Available at: <https://ssrn.com/abstract=3555248>. [Accessed: 28.04.2020].
48. Yang W., Cao Q., Qin L. et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80(4):388–93. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.016.
49. Li Y.X., Wu W., Yang T. et al. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020;59(0):E003. (In Chinese). DOI: 3760.10/cma.j.cn112138-20200221-00114. [Epub ahead of print].
50. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–1. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
51. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. DOI: 10.1056/NEJMco2007575.
52. Baig A. M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–8. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
53. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Mar 30. pii: S0889-1591(20)30357-3. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. [Epub ahead of print].
54. Steardo L., Steardo L., Zorec R., Verkhratsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf).* 2020 Mar 29:e13473. DOI: 10.1111/apha.13473. [Epub ahead of print].

References:

- Rajgor D. D., Lee M. H., Archuleta S. et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 27. pii: S1473-3099(20)30244-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30244-9.
- Tamm M. V. COVID-19 in Moscow: prognoses and scenarios. [Koronavirusnaya infekciya v Moskve: progonzy i scenario]. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya. 2020;13(1):43–51. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51
- Goncharova E. V., Donnikov A. E., Kadochnikova V. V. et al. Real-time RT-PCR diagnostics of virus causing COVID-19. [Diagnostika virusa, vyzyvayushchego COVID-19, metodom PCR v real'nom vremeni]. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya. 2020;13(1):52–63. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.52-63.
- Adhikari S. P., Meng S., Wu Y. J. et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):29. DOI: 10.1186/s40249-020-00646-x.
- Dhama K., Sharun K., Tiwari R. et al. Coronavirus Disease 2019 – COVID-19. 2020;2019. [Electronic resource]. Available at: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0001>. [Accessed: 28.04.2020].
- Makatsariya A. D., Grigorieva K. N., Mingalimov M. A. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation. [Koronavirusnaya infekciya (COVID-19) i sindrom disseminirovannogo vnutrisudistogo svertyvaniya]. Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya. 2020;14(2):[accepted manuscript]. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.132.
- Interim guidelines «Prevention, diagnosis and therapy of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 6 (28.04.2020). [Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19). Versiya 6 (28.04.2020)]. Ministerstvo zdravoozraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. 165 s. (In Russ.). Available at: https://remedium.ru/legislation/other/Vremennyye_metodicheskie_rekomendatsii_profilaktika_diagnostika_i_lechenie_novoy_covid_19_v6. [Accessed: 28.04.2020].
- Weitz J. S., Beckett S. J., Coenen A. R. et al. Intervention serology and interaction substitution: modeling the role of 'shield immunity' in reducing COVID-19 epidemic spread. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.01.20049767.
- Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. [Electronic resource]. WHO, 2020. Available at: <http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions>. [Accessed: 28.04.2020].
- Lippi G., Salvagno GL., Pegoraro M. et al. Assessment of immune response to SARS-CoV-2 with fully automated MAGLUMI 2019-nCoV IgG and IgM chemiluminescence immunoassays. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Apr 16. pii: j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0473/cclm-2020-0473.xml. DOI: 10.1515/cclm-2020-0473. [Epub ahead of print].
- Hu X., An T., Situ B. et al. Heat inactivation of serum interferes with the immunoanalysis of antibodies to SARS-CoV-2. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.12.20034231.
- Liu L., LiuW., Wang S., Zheng S. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.06.20031856.
- Lassauniere R., Frische A., Harboe Z. B. et al. Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.09.20056325.
- Infantino M., Damiani A., Gobbi FL. et al. Serological assays for SARS-CoV-2 infectious disease: benefits, limitations and perspectives. *Isr Med Assoc J.* 2020;22:203–10.
- Makatsariya A. D., Bitsadze V. O., Khizroeva J. Kh. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and risk groups in obstetrics and gynecology. [Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19) i gruppy riska v akusherstve i ginekologii]. Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya. 2020;14(2):[accepted manuscript]. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.133.
- Sun Y., DongY., Wang L. et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimm.* 2020 Apr 24: 102473. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102473. [Epub ahead of print].
- Carboni E., Carta A. R., Carboni E. Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with covid-19? *Med Hypotheses.* 2020 Apr 22: 109776. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109776. [Epub ahead of print].
- Wang F., Hou H., Luo Y. et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020. DOI: 10.1172/jci.insight.137799.
- Velavan T. P., Meyer C. G. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304–7. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.061. [Epub ahead of print].

20. Zhao W., He L., Xie X., Liu J. The viral load of 2019 novel Coronavirus (COVID-19) has the potential to predict the clinical outcomes. *Lancet.* 2020 Feb 24. 22 p. Available at: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3546047. [Accessed: 28.04.2020].
21. Sun S., Cai X., Wang H. et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2020;507:174–80. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.024. [Epub ahead of print].
22. Terpos E., Ntassis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 Apr 13. DOI: 10.1002/ajh.25829.
23. Mingalimov M. A., Grigorieva K. N., Tretyakova M. V. et al. Disseminated intravascular coagulation in perinatal medicine. Sindrom disseminirovannogo vnutrisudistogo svertvaniya v perinatal'noj medicine]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2020;14(1):56–68. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.56-68.
24. Josefsson T., Barrett T. J., Brown E. J. et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice. *JCI Insight.* 2020;5(7). pii: 134796. DOI: 10.1172/jci.insight.134796.
25. Adam S. S., Key N. S., Greenberg C. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878–87. DOI: 10.1182/blood-2008-06-165845.
26. Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 2003;290(8):1071–4. DOI: 10.1001/jama.290.8.1071.
27. Verhovsek M., Douketis J. D., Yi Q. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):481–90, W94. DOI: 10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00008.
28. Hack C. E. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(6):633–8. DOI: 10.1055/s-2001-18867.
29. Wada T., Gando S., Mizugaki A. et al. Coagulofibrinolytic changes in patients with disseminated intravascular coagulation associated with post-cardiac arrest syndrome—fibrinolytic shutdown and insufficient activation of fibrinolysis lead to organ dysfunction. *Thromb Res.* 2013;132(1):e64–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.05.010.
30. Litjos J. F., Leclerc M., Chochos C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 22. DOI: 10.1111/jth.14869. [Epub ahead of print].
31. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 23. DOI: 10.1111/jth.14866. [Epub ahead of print].
32. Klok F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meerd N. J. M. 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. [Epub ahead of print].
33. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 17. DOI: 10.1111/jth.14854. [Epub ahead of print].
34. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 7). 2020. Available at: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwyj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. [Accessed: 28.04.2020].
35. Yang M., Ng M. H., Li C. K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology.* 2005;10(2):101–5. DOI: 10.1080/10245330400026170.
36. Zhai Z., Li C., Chen Y. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost.* 2020 Apr 21. DOI: 10.1055/s-0040-1710019. [Epub ahead of print].
37. Bikdeli B., Madhavan M. V., Jimenez D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. [Epub ahead of print].
38. Wang W., Knovich M. A., Coffman L. G. et al. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(8):760–9. DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011
39. Knovich M. A., Storey J. A., Coffman L. G. et al. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009;23(3):95–104. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.08.001.
40. Blankenhaus B., Braza F., Martins R. et al. Ferritin regulates organismal energy balance and thermogenesis. *Mol Metab.* 2019;24:64–79. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.03.008.
41. Moore C., Ormseth M., Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(6):324–8. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31829ce01f.
42. Sungkar T., Rozi M. F., Dairi L. B., Zain L. H. Serum ferritin levels: a potential biomarker to represent Child-Turcotte-Pugh score among decompensated liver cirrhosis patients. *Malays J Med Sci.* 2019;26(2):59–65. DOI: 10.21315/mjms2019.26.2.7.
43. Umer N., Makki M. U., Kiran S. K., Jadoor N. A. Serum ferritin as a predictor of 30 days mortality in patients of decompensated chronic liver disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017;29(3):415–8.
44. Tan L., Wang Q., Zhang D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):1–3. DOI: 10.1038/s41392-020-0148-4.
45. Lui J., Li H., Luo M. et al. Lymphopenia acted as an adverse factor for severity in patients with COVID-19: a single-centered, retrospective study. *Infect Dis.* 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-22849/v1.
46. Henry B. M. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e24. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30119-3.
47. Li J., Li M., Zheng S. et al. Leukopenia predicts risk for death in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. *Lancet Infect Dis.* 2020. 26 p. Available at: <https://ssrn.com/abstract=3555248>. [Accessed: 28.04.2020].
48. Yang W., Cao Q., Qin L. et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80(4):388–93. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.016.
49. Li Y. X., Wu W., Yang T. et al. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020;59(0):E003. (In Chinese). DOI: 3760.10/cma.j.cn112138-20200221-00114. [Epub ahead of print].
50. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–1. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
51. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. DOI: 10.1056/NEJMmc2007575.
52. Baig A. M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–8. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
53. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Mar 30. pii: S0889-1591(20)30357-3. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. [Epub ahead of print].
54. Steardo L., Steardo L., Zorec R., Verkhratsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf).* 2020 Mar 29:e13473. DOI: 10.1111/apha.13473. [Epub ahead of print].

Сведения об авторах:

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 6602363216. Researcher ID: M-5660-2016.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., акушер-гинеколог отделения гинекологии ООО «Лечебный Центр», Москва, Россия.

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., зав. гинекологическим отделением ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Элалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, университет Монпелье, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Радецкая Людмила Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3410-6885>.

Макацария Наталья Александровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Сулина Яна Юрьевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7702-2687>. Scopus Author ID: 57194140583. Researcher ID: S-9569-2018.

Цибизова Валентина Ивановна – врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия; преподаватель, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф. П. Гааза», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

About the authors:

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 6602363216. Researcher ID: M-5660-2016.

Viktoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Gynecology, «Medical Center» LLC, Moscow, Russia.

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Head of the Gynecological Department, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; University of Montpellier, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Liudmila S. Radetskaya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3410-6885>.

Nataliya A. Makatsariya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Yana Yu. Sulina – MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7702-2687>. Scopus Author ID: 57194140583. Researcher ID: S-9569-2018.

Valentina I. Tsibizova – MD, Departments of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Andrey S. Shkoda – MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute of Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group, Moscow Region, Russia; Faculty Member, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Moscow Haass Medical-Social Institute, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.