

Арутюнов Г. П.¹, Козиолова Н. А.², Тарловская Е. И.³, Арутюнов А. Г.¹, Григорьева Н. Ю.³, Джунусбекова Г. А.⁴, Мальчикова С. В.⁵, Митьковская Н. П.⁶, Орлова Я. А.⁷, Петрова М. М.⁸, Ребров А. П.⁹, Сисакян А. С.¹⁰, Скибицкий В. В.¹¹, Сугралиев А. Б.¹², Фомин И. В.³, Чесникова А. И.¹³, Шапошник И. И.¹⁴

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

⁴ Казахский медицинский университет последилового образования, Алма-Аты, Республика Казахстан

⁵ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

⁶ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

⁷ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

¹⁰ Ереванский Государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

¹¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия

¹² Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Аты, Республика Казахстан

¹³ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

¹⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

СОГЛАСОВАННАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ТЕРАПЕВТОВ ПО НЕКОТОРЫМ НОВЫМ МЕХАНИЗМАМ ПАТОГЕНЕЗА COVID-19: ФОКУС НА ГЕМОСТАЗ, ВОПРОСЫ ГЕМОТРАНСФУЗИИ И СИСТЕМУ ТРАНСПОРТА ГАЗОВ КРОВИ

В статье обсуждаются вопросы патогенеза и лечения COVID-19. Представлены современные данные о нарушениях системы гемостаза у пациентов с COVID-19 и клинические рекомендации по профилактике тромбозов и эмболий у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Подробно обсуждено предположение, выдвинутое китайскими врачами, о новом звене в патогенезе COVID-19, а именно, о влиянии вируса SARS-CoV-2 на бета-цепь гемоглобина и формирование комплекса с порфирином, что приводит к вытеснению иона железа. Тем самым гемоглобин лишается возможности осуществлять транспорт кислорода, что усугубляет гипоксию и ухудшает прогноз. В статье представлены данные о правилах безопасности гемотрансфузий на фоне пандемии COVID-19.

Ключевые слова COVID-19; SARS-CoV-2; гемостаз; коагулопатия; гемоглобин; порфирин; гемотрансфузия

Для цитирования Arutyunov G. P., Koziołova N. A., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Grigorieva N. Yu., Dzhunusbekova G. A. et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. *Kardiologiia*. 2020;60(5):9–19. [Russian: Арутюнов Г. П., Козиолова Н. А., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Григорьева Н. Ю., Джунусбекова Г. А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. *Кардиология*. 2020;60(5):9–19.]

Автор для переписки Тарловская Екатерина Иосифовна. E-mail: etarlovskaya@mail.ru

Вопросы патогенеза и лечения COVID-19 являются приоритетным направлением исследований в современной клинике внутренних болезней. Скорость, с которой появляются новые данные, возможно, имеющие значение для коррекции лечения или формирования нового представления о болезни, очень высокая. Это требует начинать всестороннее обсуждение результатов иссле-

дований практически на уровне появления препринтов. К числу вопросов, вызвавших широкую дискуссию в последние дни, относится предположение, выдвинутое китайскими врачами, о новом звене в патогенезе COVID-19, а именно о влиянии вируса SARS-CoV-2

на бета-цепь гемоглобина и формирование комплекса с порфирином, что приводит к вытеснению иона железа.

Тем самым гемоглобин лишается возможности осуществлять транспорт кислорода, что усугубляет гипоксию и ухудшает прогноз. Не менее остро обсуждается вопрос о профилактике тромбозов и эмболий у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.

Коагулопатия у пациентов с COVID-19

Согласно представленным данным [1–3], тяжелое течение инфекции COVID-19 обычно осложняется коагулопатией. Опубликованы данные о возможности возникновения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с COVID-19 [4, 5], а также о формировании синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) при тяжелом течении инфекции [6, 7]. Синдром ДВС представляет собой наиболее серьезную форму гипокоагуляционной септической коагулопатии и связан с повышенной заболеваемостью, а также смертностью [8].

Считается, что влияние инфекции SARS-CoV-2 на коагуляцию и фибринолиз регулируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин (ИЛ) 1-бета, фактор некроза опухоли альфа и ИЛ-6 [9, 10]. Дисфункция эндотелиальных клеток, вызванная инфекцией, приводит к избыточному образованию тромбина и подавлению фибринолиза, что указывает на состояние гиперкоагуляции у пациента с инфекцией [7].

Гипоксия, наблюдающаяся при тяжелой пневмонии, является как следствием, так и причиной микротромбоза. Современные данные позволяют считать, что между образованием тромбов и воспалением существует тесная взаимосвязь [11]. Таким образом, коагулопатия может наблюдаться у многих пациентов с тяжелой пневмонией.

Вместе с тем возникает вопрос, есть ли различия в развитии коагулопатии у пациента с пневмонией на фоне COVID-19 и пациента с такой же по тяжести пневмонией, вызванной другой инфекцией. В исследовании S. Yin и соавт. впервые представлены результаты ретроспективного сравнения состояния системы гемостаза и клинических особенностей пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (группа COVID-19) и не-SARS-CoV-2 (группа не COVID-19) [12].

В этом исследовании была оценена эффективность лечения антикоагулянтами пациентов с повышенным уровнем D-димера. В исследование были включены 449 пациентов с COVID и 104 пациента без COVID. При этом 28-дневная смертность в группе COVID была примерно в 2 раза выше, чем в группе без COVID (29,8% против 15,4% соответственно; $p=0,003$), в группе COVID пациенты были старше ($65,1 \pm 12,0$ года против $58,4 \pm 18,0$ года соответственно; $p<0,001$) и имели большее количество тромбоцитов – $(215 \pm 100) \times 10^9/\text{л}$ против $(188 \pm 98) \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,015$) по сравнению с группой без COVID.

Не было выявлено различий по 28-дневной смертности между пациентами, получавшими и не получавшими гепарин в группе COVID (30,3% против 29,7% соответственно; $p=0,910$), а также в группе без COVID (13,6% против 15,9% соответственно; $p=0,798$). При стратификации пациентов по уровню D-димера было обнаружено, что в ситуациях, когда уровень D-димера превышал 3,0 мкг/мл (в 6 раз выше верхней границы нормы), смертность пациентов, получающих гепарин, была ниже, чем у лиц, не получающих препарат в группе COVID (32,8% против 52,4% соответственно; $p=0,017$). Однако в группе пациентов без COVID при стратификации по D-димеру не обнаружено различий по смертности между пациентами, получающими и не получающими гепарин.

У пациентов в группе COVID количество тромбоцитов было значительно выше, чем в группе без COVID. Это, по мнению авторов исследования, может означать более тяжелую реакцию воспаления и больший риск развития гиперкоагуляции в группе COVID. Главный вывод исследования: гепаринотерапия эффективна и, вероятно, показана пациентам с тяжелой формой COVID-19, у которых отмечаются выраженные признаки коагулопатии или значительно повышен уровень D-димера.

Значительно повышенный уровень D-димера у пациентов с COVID-19, по данным большинства авторов [13, 14], был связан с плохим прогнозом у пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией. Эксперты Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу полагают, что повышение уровня D-димера в 3–4 раза у пациента с COVID-19 служит самостоятельным показанием к госпитализации [8].

Так, в лекции профессора Ning Tang был представлен ретроспективный анализ лечения 183 пациентов с COVID-19, из которых 21 умер [15]. Сравнительный анализ в 2 группах (летальный исход против выживших) показал, что в группе умерших протромбиновое время – ПВ (15,5 [14,4; 16,3] с против 13,6 [13,0; 14,3] с; $p<0,001$), уровень D-димера (2,12 [0,77; 5,27] мкг/мл против 0,61 [0,35; 1,29] мкг/мл), уровень продуктов деградации фибриногена (7,6 [4,0; 23,4] мкг/мл против [4,0; 4,3] 4,0 мкг/мл) были достоверно выше, чем в группе выживших.

Динамика показателей гемостаза в процессе развития коагулопатии при COVID-19 [15] выглядит следующим образом: исходно на фоне инфицирования SARS-CoV-2 наблюдается умеренное повышение уровней фибриногена и D-димера, затем по мере нарастания тяжести заболевания и дыхательной недостаточности развивается состояние, которое эксперты называют пре-ДВС-синдром. На этом этапе отмечается значительное повышение (в 3–4 раза) уровня D-димера и увеличение ПВ. В даль-

нейшем на фоне «явного» синдрома ДВС значительно удлиняется ПВ и снижается количество тромбоцитов.

Таким образом, в данном исследовании гиперкоагуляция была обнаружена уже на ранних этапах у пациентов с тяжелым в дальнейшем течении инфекции, что указывало на повышенный риск развития синдрома ДВС и системных тромбоэмболий.

В ряде других исследований также показано, что повышенный уровень D-димера и фибриногена, увеличенное ПВ являются особенностями пациентов с тяжелым течением COVID-19 [2, 16, 17].

В связи с этим Международное общество специалистов по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis) разработало клинические рекомендации «ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19» [8].

Они предусматривают стратификацию риска коагулопатии у пациентов с COVID-19 на основе простых лабораторных тестов: D-димер, ПВ, количество тромбоцитов, уровень фибриногена (рис. 1). С точки зрения авторов рекомендаций, профилактическая доза низкомолекулярного гепарина (НМГ) должна рассматриваться у ВСЕХ пациентов (включая некротически больных), которые нуждаются в госпитализации в связи с COVID-19 инфекцией, в отсутствие противопоказаний (активное кровотечение и количество тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$).

В рекомендациях отмечается, что при COVID-19 кровотечение встречается редко. Если оно все-таки развивается, то лечение осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями по купированию кровотечений при септических состояниях.

Указывается также на ряд других методов лечения COVID-19, которые можно считать экспериментальными: применение антитромбина, рекомбинантного тромбомодулина и гидроксихлорохина.

В 5-й версии временных рекомендаций Минздрава РФ по лечению пациентов с COVID-19 на этот счет указано: «Пациенты с тяжелым течением COVID-19 имеют высокий риск развития синдрома ДВС и венозной тромбоэмболии. Рекомендовано включать в схемы терапии таких пациентов препараты НМГ. Критерием для назначения препаратов могут быть совокупные изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) и коагулограмме (повышение уровня D-димера, ПВ) или риск развития коагулопатии, который был стратифицирован по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК). Диагностические критерии СИК приведены в табл. 1 [18].

Вопросы профилактики тромбозов рассматриваются также в Практическом руководстве по профилактике тромбозов и лечению коагулопатии и диссеминированной внутрисосудистой коагуляции у пациентов, инфицированных COVID-19, представленном профессором

Рисунок 1. Алгоритм управления коагулопатией при COVID-19 на основе простых лабораторных маркеров (адаптировано по [8])

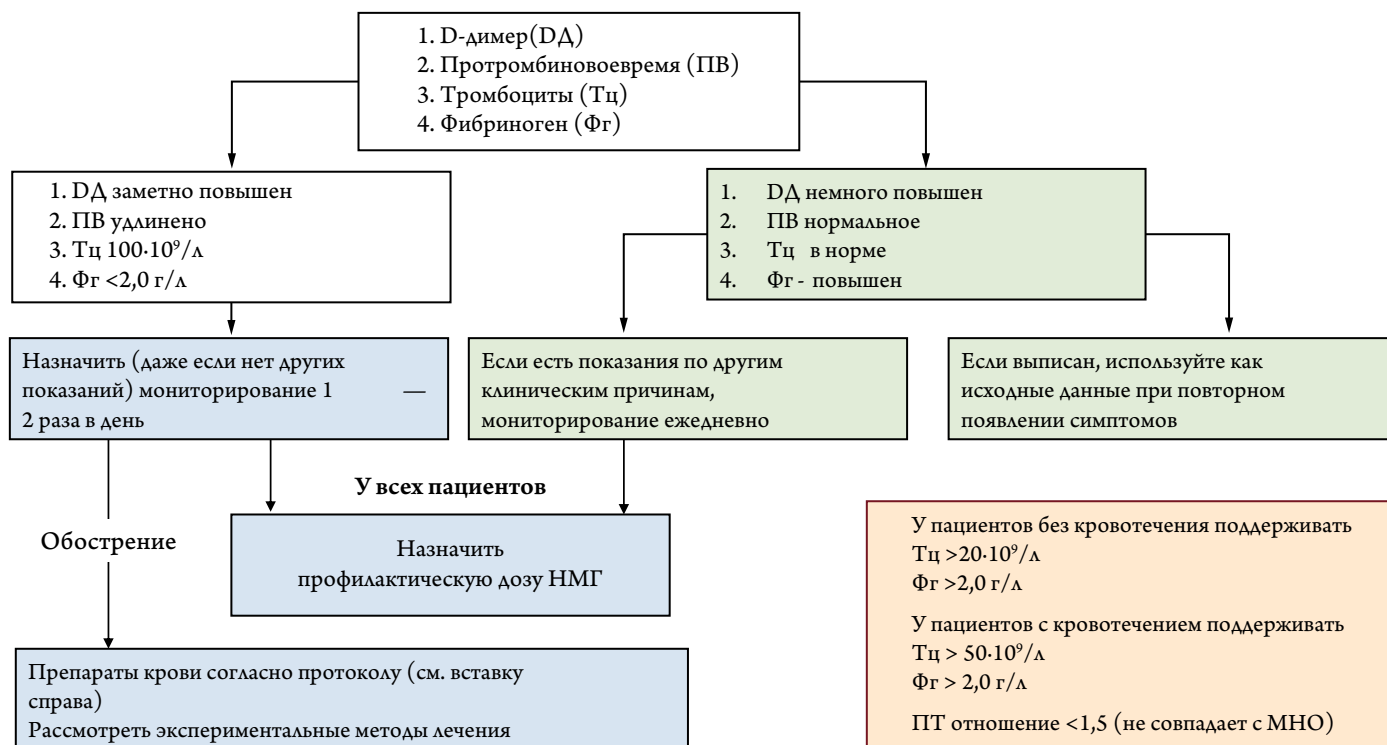


Таблица 1. Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК)

Параметр	Оценка, баллы	Диапазон
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	2	<100
	1	$\geq 100 < 150$
МНО	2	>1,4
	1	$> 1,2 \leq 1,4$
Шкала SOFA	2	≥ 2
	1	1
Общее количество баллов для СИК		≥ 4

В. Hunt и соавт. на сайте Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу [19]. Авторы предлагают ряд практических рекомендаций:

Рекомендация 1

Риск развития венозной тромбоэмболии должен быть оценен у всех пациентов с COVID-19, поступивших в больницу, и профилактика должна быть предоставлена всем пациентам из группы высокого риска в соответствии с международными рекомендациями по тромбопрофилактике.

Таким образом, фармакологическая тромбопрофилактика должна быть предоставлена всем иммобилизованным и тяжело больным пациентам с COVID-19, если нет противопоказаний. При клиренсе креатинина > 30 мл/мин рекомендовано назначить НМГ или фондапаринукс в соответствии с инструкцией к препаратам. При клиренсе креатинина < 30 мл/мин рекомендуются профилактические дозы нефракционированного гепарина (НФГ) или уменьшенные профилактические дозы НМГ.

Рекомендация 2

Рассмотреть возможность возникновения легочной тромбоэмболии у пациентов с внезапным ухудшением оксигенации, дыхательной недостаточностью, снижением артериального давления.

Рекомендация 3

Рассмотреть возможность перехода на НМГ у пациентов, принимающих прямые пероральные антикоагулянты или антагонист витамина К (например, варфарин), для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий или предыдущих венозных тромбоэмболиях.

Кроме приведенных рекомендаций в настоящее время обсуждается возможность применения тромболитической терапии при крайне тяжелом течении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [20–22]. Предлагаемый способ лечения основывается на том, что постоянной находкой при ОРДС является осаждение фибрина в дыхательных путях и паренхиме легких наряду с фибрин-тромбоцитарными микротром-

бами в сосудистой сети легких, что способствует развитию прогрессирующей дыхательной дисфункции. В настоящее время аналогичные патологические данные наблюдались в образцах легких у двух инфицированных пациентов с COVID-19, оперированных по поводу аденокарциномы легких [21]. В. Hunter и соавт. приводят в качестве аргумента мета-анализ 22 исследований по применению тканевого активатора плазминогена (ТАП) на экспериментальной модели ОРДС у мелких и крупных животных [20]. По данным мета-анализа, фибринолитики улучшали функцию легких, облегчали реакцию на воспаление и способствовали снижению смертности. В клиническом исследовании в 2001 г. R. M. Hardaway и соавт. [23] показали, что введение урокиназы или стрептокиназы пациентам с терминальным ОРДС способствовало снижению ожидаемой смертности со 100 до 70% без повышения риска кровотечений. В. Hunter и соавт. высказывают предположение, что введение ТАП может быть полезным для крайне тяжелых пациентов, которые не могут получить доступ к экстракорпоральной оксигенации крови [20]. Планируется провести клиническое исследование с применением введения ТАП 25 мг в течение 2 ч с последующим введением 25 мг в течение последующих 22 ч при дозе, не превышающей 0,9 мг/кг. Предполагается использовать те же самые критерии исключения, которые существуют в настоящее время для лечения инсульта и инфаркта миокарда.

Межлекарственные взаимодействия

Следует учитывать возможность клинически значимых межлекарственных взаимодействий при одновременном назначении противовирусных препаратов с антиагрегантными препаратами и пероральными антикоагулянтами.

Согласно данным Ливерпульской группы по межлекарственному взаимодействию [24], лопинавир и ритонавир (особенно) являются ингибиторами цитохрома CYP3A, а также белков-транспортёров лекарств, таких как Р-гликопротеин, белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP), белок-транспортёр OATP1B1. Лопинавир и ритонавир (Л/Р) могут повышать концентрации препаратов, которые метаболизируются CYP3A и транспортируются этими белками. Это может усилить или пролонгировать терапевтические эффекты и нежелательные явления при приеме соответствующих лекарственных препаратов. Хлорохин (ХЛХ) и гидроксихлорохин (ГХЛХ) – умеренные ингибиторы CYP2D6 и Р-гликопротеина, в связи с чем требуется осторожность при сочетанном приеме с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, метаболизируемыми или транспортируемыми этими системами.

При сочетанном применении Л/Р с ривароксабаном, апиксабаном и, в меньшей степени, с эдоксабаном происходит значимое повышение концентрации антикоагулянтов. При сочетанном приеме Л/Р с дабигатраном и варфарином возможно снижение концентрации препаратов в крови. При этом надо учесть, что контроль МНО у пациентов с тяжелым течением COVID-19 будет затруднен в связи с увеличением этого параметра из-за развития коагулопатии [19].

При сочетанном приеме ХЛХ или ГХЛХ с дабигатраном и эдоксабаном, в меньшей степени с ривароксабаном и апиксабаном, происходит повышение концентрации антикоагулянтов. ХЛХ и ГХЛХ не влияют на концентрацию варфарина.

Важно отметить, что ни Л/Р, ни ХЛХ и ГХЛХ не влияют на концентрации в крови таких антикоагулянтов, как эноксапарин, НФГ и фондапаринукс.

У пациентов, нуждающихся в антиагрегантной терапии, может применяться ацетилсалициловая кислота (АСК), концентрация которой не меняется в плазме крови при сочетанном приеме с Л/Р, ХЛХ, ГХЛХ. При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂ препаратом выбора является прасугрел, концентрация которого не меняется при сочетанном приеме с противовирусными препаратами. При сочетанном приеме Л/Р с клопидогрелом происходит значимое снижение концентрации активного метаболита клопидогрела, тогда как ХЛХ и ГХЛХ не влияют на концентрацию метаболита клопидогрела. Л/Р способствуют значимому повышению концентрации тикагрелора, ХЛХ и ГХЛХ не влияют на концентрацию этого препарата. Л/Р, ХЛХ и ГХЛ не влияют на концентрацию стрептокиназы.

Эксперты рекомендуют

1. Одним из осложнений инфекции COVID-19 является развитие коагулопатии с возникновением тромбозов в крупных и мелких сосудах (причем не только в венах и легочных артериях, но и в сердце, сосудах головного мозга, почек, печени) и возможным формированием синдрома ДВС.
2. Тромбозы на различных уровнях, в том числе в микроциркуляторном русле, приводят к поражениям многих органов и развитию полиорганной недостаточности.
3. Рекомендуется мониторировать состояние системы гемостаза у всех госпитализированных пациентов с COVID-19, а также проводить профилактику тромботических осложнений с помощью НМГ, НФГ и фондапаринукса.
4. Рекомендуется перевод пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, в том числе варфарин, из-за лекарственных взаимодействий с Л/Р, ХЛХ и ГХЛХ на парентеральные антикоагулянты (НМГ, НФГ, фондапаринукс).

5. Пациенты, получающие АСК, могут продолжить прием препарата на фоне противовирусной терапии. Для пациентов, нуждающихся в двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии, оптимальной комбинацией является АСК + прасугрел.
6. При развитии тромботических осложнений проводят лечение согласно клиническим рекомендациям (ТЭЛА, системные тромбозы и эмболии, синдром ДВС).

COVID-19 и гемотрансфузии

Существует ли риск передачи коронавирусов при гемотрансфузии? В период эпидемии SARS-CoV-2 моделирование рисков, связанных с гемотрансфузией, целесообразно осуществлять на основе данных эпидемии, вызванной SARS-CoV-2 в 2002–2003 гг., поскольку SARS-CoV-2 на 79,8% идентичен SARS-CoV-2 [25].

Исследования плазмы пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [26–29], MERS-CoV [30] или SARS-CoV-2 [2], показали, что вирусная РНК может быть обнаружена в плазме или сыворотке крови, как во время острой фазы заболевания, так и в последующие периоды. Важно помнить, что обнаружение вирусной РНК с помощью ПЦР не эквивалентно обнаружению вируса; кроме того, ВОЗ в 2003 г. зафиксировала отсутствие случаев инфицирования пациентов SARS-CoV-2 в ходе переливания крови. Тем не менее теоретически существует риск передачи коронавируса SARS-CoV-2 при переливании крови [31].

На возможный (теоретический) риск передачи вируса атипичной пневмонии при переливании крови указывают в своих документах по безопасности переливания крови ВОЗ [31] и FDA [32], рекомендуя соблюдать меры предосторожности в районах, где зафиксирована эпидемия, и осуществлять донорство, сдвигая сроки забора крови на более поздний безопасный период.

Исследования сыворотки крови и форменных элементов крови больных, инфицированных SARS-CoV-2, позволили установить, что в лимфоцитах концентрация РНК SARS-CoV-2 гораздо выше, чем в плазме, как в остром периоде, так и в период выздоровления [33].

Впоследствии было доказано, что SARS-CoV-2 может не только инфицировать лимфоциты, но и воспроизводиться в них [34–36]. Эти результаты подтвердили потенциальный риск передачи инфекции через препараты крови с высокими концентрациями донорских лимфоцитов (стволовые клетки периферической крови, костный мозг, концентраты гранулоцитов). С 2003 г. сложилась парадоксальная ситуация: с одной стороны, есть доказательства, что SARS-CoV-2 действительно существовал в плазме или лимфоцитах пациентов с SARS, с другой стороны, ни одна страна и ни одна профессиональная организация, включая ВОЗ [31] и Американскую ассоциацию банков крови (AABB), не рекомендовали проводить скрининг

доноров на наличие РНК SARS-CoV-2 в плазме крови. Такое решение во многом основано на следующих фактах: исследования, в которых проводился скрининг донорской крови на РНК SARS-CoV-2 в 2003 г., не выявили положительных результатов [37]; вирусная нагрузка при переливании плазмы низкая [38–40]; случаев трансфузионной передачи инфекции не зарегистрировано [31].

Публикаций, посвященных анализу безопасности гемотрансфузии в период нынешней эпидемии, крайне мало. Исследование плазмы крови у 41 пациента, инфицированного SARS-CoV-2 в г. Ухань (КНР), показало, что вирусная РНК была обнаружена у 6 (15%) пациентов, при этом среднее пороговое значение цикла ПЦР было 35,1 (95% доверительный интервал от 34,7 до 35,1), что указывает на очень низкую концентрацию РНК. Не было различий по уровню вирусной РНК между пациентами, нуждавшимися в лечении в условиях отделения интенсивной терапии, и пациентами с легким течением болезни. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) [41] и AABB [42] считают целесообразным отсрочку донорства крови и клеток крови на срок 21 день после возможного контакта с пациентом с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 или любым лицом, вернувшимся из г. Ухань (КНР) [41].

Исходя из того, что:

- 1) вирусная РНК в плазме или сыворотке может быть обнаружена у пациентов с COVID-19 не сразу, а на 2-й или 3-й день после появления симптомов;
- 2) выявлены пациенты без лихорадки и бессимптомные носители, что увеличивает вероятность донорства у этой категории пациентов;
- 3) нет данных о вирусной нагрузке в плазме, сыворотке или лимфоцитах среди людей в инкубационном периоде, следует провести исследования для оценки риска и вероятности трансфузионной передачи SARS-CoV-2 по сравнению с другими коронавирусами.

В настоящее время следование мерам по отсрочке донорства остается главным профилактическим мероприятием. Получение результатов исследований скрининга на РНК SARS-CoV-2, тестирования на антитела к вирусу у большого количества инфицированных и носителей инфекции позволит принять обоснованные рекомендации.

В настоящее время в КНР проводятся следующие профилактические мероприятия по снижению риска передачи инфекции при гемотрансфузии: измерение температуры тела перед сдачей крови; анкетный опрос потенциального донора о наличии специфических для инфекции SARS-CoV-2 симптомов у него и его родственников, а также маршруты передвижения членов семьи за прошедшие 28 дней; анализ состояния донора и членов его семьи после сдачи крови на наличие или от-

сутствие у них специфических симптомов; уничтожение донорской крови от инфицированных доноров [43].

Следует признать, что в настоящее время, в период эпидемии SARS-CoV-2, эффективность этих мер, опробованных во время эпидемии SARS-CoV-2, MERS-CoV, остается неуточненной. Решая возникшую проблему, Уханьский центр крови и все станции переливания крови в провинции Хубэй начали с 10 февраля 2020 г. определять РНК SARS-CoV-2 в плазме крови доноров.

Эксперты рекомендуют

Целесообразно до получения результатов новых исследований следовать профилактическим мерам, рекомендованным Европейским центром профилактики и контроля заболеваний, AABB и Китайским обществом по переливанию крови [41–43].

COVID-19 и нарушение транспорта газов крови: миф или реальность?

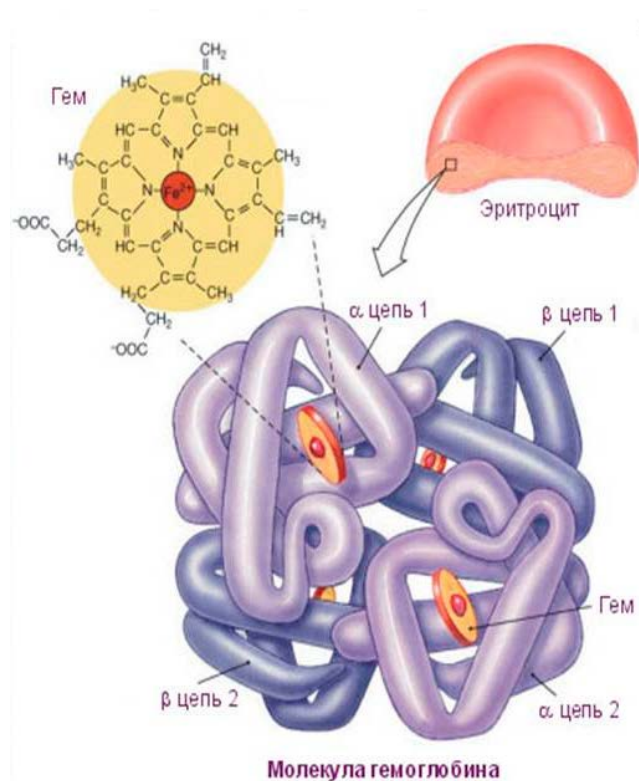
Новая коронавирусная пневмония, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является инфекционной острой респираторной инфекцией, характеризующейся высокой распространенностью и смертностью [44].

Для поиска и создания эффективных методов лечения инфекции COVID-19 стремительными темпами идет изучение механизмов повреждения и нарушения функций легочной ткани [45]. Наиболее известной гипотезой взаимодействия вируса SARS-CoV-2 преимущественно с альвеолярными эпителиальными клетками является его связь с рецептором ангиотензин превращающего фермента 2 (АПФ2) для облегчения проникновения вируса в клетки-мишени. Дополнительным механизмом действия вируса SARS-CoV-2, вызывающего респираторную дисфункцию и гипоксемию, ряд ученых считают «цитокинный шторм», который развивается в ответ на дисбаланс реакции Т-хелперных клеток 1-го и 2-го типов [46].

Ученые W. Liu и H. Li 7 апреля 2020 г. представили для обсуждения новую гипотезу влияния возбудителя коронавируса SARS-CoV-2 на структуру и функции легочной ткани, что приводит к развитию «особой» пневмонии, определяемой при компьютерной томографии высокого разрешения как появление феномена «матового стекла» [47]. Авторы предполагают, что вирус SARS-CoV-2 повреждает важный транспортный белок человека – гемоглобин, что приводит к нарушению транспортировки кислорода как к легким, так и к другим органам и тканям.

Гемоглобин представляет собой белок, включающий 4 полипептидные цепи – альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2 (глобин), каждая из которых связана с небелковой частью – гемом (рис. 2) [48]. Гем – это комплекс двухвалентного железа с полициклическим органическим ве-

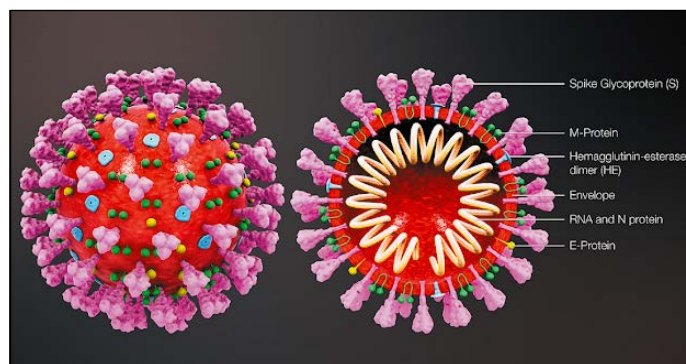
Рисунок 2. Структура гемоглобина и гема (адаптировано по [50])



ществом порфирином. Порфирины широко представлены в живой и неживой природе, так как входят в состав сырой нефти, хлорофилла, цитохрома С, цитохрома Р450. Фермент феррохелатаза встраивает Fe^{2+} в молекулу протопорфирина и образует гем. Источником железа для синтеза гема служит ферритин. Таким образом, порфирин, в центре которого находится Fe^{2+} , называется гемом. Гем обеспечивает связывание (миоглобин, гемоглобин) и транспорт (гемоглобин) O_2 : 1 молекула гемоглобина может нести до 4 молекул O_2 , 1 г гемоглобина – 1,34 мл O_2 . Порфирин является предшественником гема. Порфирин деградирует в билирубин и выводится с желчью, а железо в молекуле может быть повторно использовано организмом [49]. Гем соединяется с белковой субъединицей через остаток гистидина координационной связью железа и через гидрофобные связи пиррольных колец и гидрофобных аминокислот. Гем располагается как бы в кармане своей цепи и формируется гем-содержащий протомер. Гем нерастворим в воде, взаимодействует с транспортными белками, связывающими его, чтобы сформировать комплекс и транспортироваться в печень.

Применение таких методов, как анализ консервативных последовательностей в домене РНК вируса, белковое моделирование, осуществленное на основе расшифрованного генома вируса, и молекулярная «стыковка», позволило ученым продемонстрировать, что вирус SARS-CoV-2 воздействует на эритроциты опосредованно с помощью неструктурных белков (ORF1ab, ORF10, ORF3a),

Рисунок 3. Структура вируса SARS-CoV-2 (адаптировано из [53])



которые не являются частью вирусного капсида, кодируемые вирусной РНК, но обеспечивают «стыковку» вируса с клетками – эритроцитами. В прикреплении вируса на эритроцитах и его репликации в них могут также принимать участие поверхностный гликопротеин S и еще один неструктурный белок ORF8 [47].

Известно, что геном SARS-CoV-2 состоит из большого неструктурного полипротеина (ORF1ab), который затем протеолитически расщепляется с образованием 15/16 белков, 4 структурных белков и нескольких вспомогательных (неструктурных) белков (ORF3a, ORF6, ORF7, ORF7a, ORF8, ORF9, ORF10) [50]. Четыре структурных белка состоят из поверхностного шипообразного гликопротеина S, мембранного белка М, белка оболочки Е и белка нуклеокапсида N (рис. 3) [51]. Поверхностный гликопротеин S играет ключевую роль в прикреплении вируса к альвеолоцитам 2-го типа, связываясь с рецептором АПФ2, что нарушает гармонизацию процессов вентилиации и перфузии с накоплением жидкости в альвеолах, но не участвует в атаке на эритроцит или минимально внедряется в этот процесс [52].

Идея исследователей W. Liu и H. Li о повреждении гемоглобина вирусом SARS-CoV-2 была основана на предположении о том, что неструктурные белки вируса, связывающие гем, имеют аналогичные консервативные последовательности в РНК, как и гем-связывающие белки крови, внедрение которых в эритроцит приведет к разобщению связей железа и порфирина [47].

Авторы использовали HEME's онлайн-сервер для поиска аналогичных последовательностей доменов РНК неструктурных белков вируса и белков, связывающих гем человека. В итоге было найдено, что 5 вирусных белков (ORF1ab, ORF3a, ORF7a, ORF8 и ORF10) имеют похожие функциональные области доменов, как и в гем-связывающих белках человека. Изучению взаимодействия этих белков с гемоглобином была посвящена дальнейшая работа.

В итоге было определено, что 3 неструктурных белка ORF10, ORF1ab и ORF3a вируса SARS-CoV-2 первыми

атакуют гем гемоглобина человека, разъединя атомы железа с порфирином.

В дальнейшем было найдено, что неструктурные белки о ORF1ab, ORF7a и ORF8 обладают способностью связываться с порфирином, при этом их связывающая способность отличалась: белок ORF7a имел самую низкую способность, белок ORF8 – самую высокую, белок ORF1ab – среднюю. Это означает, что связывание белка ORF8 с порфирином является наиболее стабильным, белков ORF1ab и ORF7a – нестабильным.

Таким образом, этапность механизма, с помощью которого неструктурные белки вируса SARS-CoV-2 атакуют гем, может быть следующей: белки ORF10, ORF1ab и ORF3a атакуют гем, разобщая атомы железа с порфирином; белки ORF6 и ORF7a транспортируют порфирин для связи его с белком ORF8, образуя стабильный комплекс.

Атака гема в гемоглобине человека неструктурными белками вируса ORF10, ORF1ab и ORF3a происходит следующим образом: белок ORF1ab связывается с альфа-цепью глобина и атакует бета-цепь, вызывая изменения конфигурации в альфа- и бета-цепях; белок ORF3 атакует бета-цепь, обеспечивая разобщение ее с гемом; белок ORF10 быстро прикрепляется к бета-цепи глобина и непосредственно воздействует на атомы железа в геме бета-цепи. В итоге гем разделяется на порфирин и атомы железа.

Разобщение гема вирусами SARS-CoV-2 приведет, как предполагают авторы идеи, к уменьшению концентрации гемоглобина в крови, способного доставлять кислород к тканям и утилизировать углекислый газ. Альвеолоциты наиболее чувствительны к нарушению обмена кислорода и углекислого газа, что вызывает активацию воспалительных реакций, развитие и усугубление респираторного дистресс-синдрома.

Аргументами, подтверждающими выдвинутую гипотезу, могут быть следующие

1. Подтверждением этой гипотезы служит тот факт, что в клинической практике борьбы с коронавирусной инфекцией COVID-19 было обнаружено у больных значительное увеличение в крови ферритина [1]. Американское общество инфекционных заболеваний 11 апреля 2020 г. опубликовало рекомендации по лечению и тактике ведения больных с COVID-19 инфекцией, в которых увеличение концентрации ферритина в крови более 800 нг/мл в крови (норма 21,0–274,7 нг/мл) расценивается как критерий тяжести коронавирусного поражения легких [53].
2. Ряд ученых отметили, что у больных коронавирусной инфекцией снижается концентрация гемоглобина [1, 53]. По данным N. Chen и соавт., у 51 % больных с коронавирусной пневмонией было обнаружено снижение концентрации гемоглобина крови без снижения уров-

ня эритроцитов [1]. Можно предположить, что эритроцит при атаке вирусом SARS-CoV-2 не разрушается, но становится «дефектным» из-за разобщения атомов железа в геме и порфирина.

3. Эффективность хлорохина при коронавирусной инфекции COVID-19, о которой сообщалось в рекомендациях Centers for Disease Control and Prevention [54], авторами идеи о разрушении вирусом SARS-CoV-2 гема в гемоглобине, была доказана в научном эксперименте [47]. Используя технологию молекулярной «стыковки», ученые показали, что химические компоненты фосфата хлорохина конкурируют с вирусными белками за связь с порфирином, ингибируя структурный гликопротеин E2 и неструктурный белок ORF8. Кроме того, хлорохин может предотвратить атаку неструктурных белков вируса ORF1ab, ORF3a и ORF10 на гем, что препятствует разобщению атомов железа и порфирина. Способность хлорохина связываться с порфирином в 8 раз больше связывающей способности неструктурного белка вируса ORF1ab, на 37% больше связывающей способности неструктурного белка ORF8, в 13 раз больше связывающей способности неструктурного белка ORF7a [55].
4. Высокую инфективность вируса SARS-CoV-2 нельзя объяснить только известной теорией о том, что новый коронавирус связывается с рецептором ACE2 человека через шипы поверхностного гликопротеина S вируса. Есть данные, что эта связывающая способность слабая. В противовес этому гипотеза о связи белков вируса с порфирином при разобщении гема гемоглобина объясняет высокую инфективность вируса тем, что комплекс белки вируса – порфирин способен легко проникать через любые клеточные мембраны за счет того, что этим свойством обладает порфирин, который является представителем класса азотсодержащих полимеров, характеризующихся сильной способностью находить и проникать в клеточные мембраны.
5. Принимая во внимание гипотезу о воздействии белков вируса SARS-CoV-2 на гем гемоглобина и связывании их с порфирином, можно объяснить более высокую частоту заражения мужчин и больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. У мужчин более высокий, чем у женщин, уровень гемоглобина, который является мишенью для белков вируса, следовательно, концентрация патологических комплексов белков вируса и порфирина будет выше, а порфирин откроет дорогу для вируса в любые органы и ткани. При СД 2-го типа пациенты имеют более высокий уровень гликированного гемоглобина, который является дезоксигемоглобином. При этом доказано, что как оксигенированный, так и дезоксигемоглобин подвергаются нападению белков вируса. Предполагается, что за счет

атаки белков вируса на дезоксигемоглобин, концентрация которого повышена у больных СД 2-го типа, у них выше риск заболевания коронавирусной инфекцией [56]. При этом у многих больных течение СД 2-го типа на фоне коронавирусной инфекции характеризуется нарушением углеводного обмена с развитием или прогрессированием гипергликемии.

6. Если считать, что гипотеза об атаке белков вируса на гемоглобин верна, то можно объяснить недостаточный эффект искусственной вентиляции легких при развитии коронавирусной пневмонии.

Факты, которые ставят под сомнение достоверность новой теории, могут быть следующие

- 1) концентрация эритроцитов и содержание железа в крови у больных новой коронавирусной инфекцией в большинстве представленных работ находится в диапазоне нормальных значений. Поэтому возникает вопрос, каким образом вирусный белок поражает гемоглобин? Если иммунным гемолизом эритроцитов с разрывом их мембран и растворения матрицы, то почему не снижается концентрация эритроцитов и не увеличивается уровень железа в сыворотке? Или атака белков вирусов осуществляется без разрыва клеточных мембран, возможно, с их расширением, внутри эритроцита с выходом в крови патологического комплекса: белки вируса – порфирина? Из-за ограниченных данных невозможно смоделировать, как вирусные белки атакуют гемоглобин «снаружи» или «внутри» эритроцитов;
- 2) отсутствуют доказательства того, какой иммунный ответ возникает в организме при разобщении белка-

ми вируса атомов железа и порфирина в геме? Какие антитела работают против патологического комплекса: белки вируса – порфирин?

- 3) неясно, почему вирус взаимодействует с порфирином в гемоглобине, не вступает в контакт с другими белками, содержащими похожую химическую структуру, например, с цитохромом в мембране клетки?
- 4) авторы гипотезы о влиянии белков вируса на гемоглобин в эксперименте показали, что способность противовирусного препарата фавипиравира связываться с белком оболочки вируса Е, неструктурными белками ORF7a и ORF1ab выше, чем у порфирина, более чем в 2700, 450 и 1,8 раза соответственно, а это может препятствовать вирусу войти в клетки хозяина и избежать захвата порфирина неструктурными белками вируса. Но в экспериментальной работе М. Wang и соавт. при воздействии на SARS-CoV-2 in vitro было найдено, что при сравнении 7 противовирусных препаратов (рибавирин, пенцикловир, нитазоксанид, нафамостат, хлорохин, ремдесивир, фавипиравир) фавипиравир не проявил достаточную противовирусную активность [57].

Эксперты считают

Выдвижение новой гипотезы о взаимодействии белков вируса SARS-CoV-2 с порфирином в геме гемоглобина требует дальнейшего подтверждения и обсуждения.

Конфликт интересов авторами не заявляется.

Статья поступила 10.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020;395(10223):507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(4):844–7. DOI: 10.1111/jth.14768
4. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiology: Cardiothoracic Imaging. 2020;2(2):e200067. DOI: 10.1148/ryct.2020200067
5. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? European Heart Journal. 2020;ehaa254. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa254
6. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. Emerging Microbes & Infections. 2020;9(1):687–90. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327
7. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. Annals of Intensive Care. 2019;9(1):19. DOI: 10.1186/s13613-019-0499-6
8. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;jth.14810. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14810
9. Fung S-Y, Yuen K-S, Ye Z-W, Chan C-P, Jin D-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. Emerging Microbes & Infections. 2020;9(1):558–70. DOI: 10.1080/22221751.2020.1736644
10. Schultz MJ, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia - a review. Critical Care Medicine. 2006;34(3):871–7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000201882.23917.B8
11. Evans CE. Hypoxia and HIF activation as a possible link between sepsis and thrombosis. Thrombosis Journal. 2019;17(1):16. DOI: 10.1186/s12959-019-0205-9
12. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV-2. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8
13. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease

- 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
14. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;137244. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1172/JCI137244
15. Ning Tang. Coagulation tests In COVID -19. Av. at: https://academy.isth.org/pdfviewer/web/viewer.html?file=https%3A//academy.isth.org/isth/2020/covid-19/document%3Fcid%3D290512%26type%3Djournal_article.
16. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
18. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 5 of 08.04.2020. Moscow. Av. at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf?fbclid=IwAR0PLb6taMKt4QZy7yXbdnYJFYhkr5pDokLNFdKo-EyfkoPa-Phy2syXNo. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 5 (08.04.2020). Москва. Доступно на: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf?fbclid=IwAR0PLb6taMKt4QZy7yXbdnYJFYhkr5pDokLNFdKo-EyfkoPa-Phy2syXNo]
19. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. Av. at: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>. 2020.
20. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS et al. Is there a role for tissue plasminogen activator as a novel treatment for refractory COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome?: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/TA.0000000000002694
21. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(5):700–4. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010
22. Liu C, Ma Y, Su Z, Zhao R, Zhao X, Nie H-G et al. Meta-Analysis of Preclinical Studies of Fibrinolytic Therapy for Acute Lung Injury. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1898. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01898
23. Hardaway RM, Harke H, Tyroch AH, Williams CH, Vazquez Y, Krause GF. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: a final report on a phase I study. *The American Surgeon*. 2001;67(4):377–82. PMID: 11308009
24. The Liverpool Drug Interaction Group. Liverpool COVID-19 Interactions. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. 2020. [Internet] Available at: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
25. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfusion Medicine Reviews*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.tmr.2020.02.003
26. Ng EKO, Ng P-C, Hon KLE, Cheng WTF, Hung ECW, Chan KCA et al. Serial Analysis of the Plasma Concentration of SARS Coronavirus RNA in Pediatric Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clinical Chemistry*. 2003;49(12):2085–8. DOI: 10.1373/clinchem.2003.024588
27. Ng EKO, Hui DS, Chan KCA, Hung ECW, Chiu RWK, Lee N et al. Quantitative Analysis and Prognostic Implication of SARS Coronavirus RNA in the Plasma and Serum of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clinical Chemistry*. 2003;49(12):1976–80. DOI: 10.1373/clinchem.2003.024125
28. Grant PR, Garson JA, Tedder RS, Chan PKS, Tam JS, Sung JJY. Detection of SARS Coronavirus in Plasma by Real-Time RT-PCR. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(25):2468–9. DOI: 10.1056/NEJM200312183492522
29. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(20):1967–76. DOI: 10.1056/NEJMoa030747
30. Corman VM, Albarak AM, Omrani AS, Albarak MM, Farah ME, Almasri M et al. Viral Shedding and Antibody Response in 37 Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(4):477–83. DOI: 10.1093/cid/civ951
31. World Health Organization. WHO Recommendations on SARS and Blood Safety. 2003. [Internet] Available at: <https://www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en/>
32. FDA. Revised recommendations for the assessment of donor suitability and blood product safety in cases of suspected severe acute respiratory syndrome (SARS) or exposure to SARS: guidance for industry. Av. at: <https://www.fda.gov/media/124354/download>. 2003.
33. Wang H, Mao Y, Ju L, Zhang J, Liu Z, Zhou X et al. Detection and Monitoring of SARS Coronavirus in the Plasma and Peripheral Blood Lymphocytes of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clinical Chemistry*. 2004;50(7):1237–40. DOI: 10.1373/clinchem.2004.031237
34. Li L, Wo J, Shao J, Zhu H, Wu N, Li M et al. SARS-coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBMCs) from SARS patients. *Journal of Clinical Virology*. 2003;28(3):239–44. DOI: 10.1016/S1386-6532(03)00195-1
35. Yilla M, Harcourt BH, Hickman CJ, McGrew M, Tamin A, Goldsmith CS et al. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. *Virus Research*. 2005;107(1):93–101. DOI: 10.1016/j.virusres.2004.09.004
36. Law HKW, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*. 2005;106(7):2366–74. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4166
37. Schmidt M, Brixner V, Ruster B, Hourfar MK, Drosten C, Preiser W et al. NAT screening of blood donors for severe acute respiratory syndrome coronavirus can potentially prevent transfusion associated transmissions. *Transfusion*. 2004;44(4):470–5. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03269.x
38. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, Ip S-M, Lo AC, Lau C-S et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*. 2004;363(9422):1699–700. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16255-7
39. Hung IFN, Cheng VCC, Wu AKL, Tang BSF, Chan KH, Chu CM et al. Viral Loads in Clinical Specimens and SARS Manifestations. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(9):1550–7. DOI: 10.3201/eid1009.040058
40. Poon TCW, Chan KCA, Ng P-C, Chiu RWK, Ang IL, Tong Y et al. Serial Analysis of Plasma Proteomic Signatures in Pediatric Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome and Correlation with Viral Load. *Clinical Chemistry*. 2004;50(8):1452–5. DOI: 10.1373/clinchem.2004.035352
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update. Av. at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk-assessment-pneumonia-Wuhan-China-22-Jan-2020.pdf>. 2020.
42. American Association of Blood Banks. Update: impact of 2019 novel coronavirus and blood safety. Av. at: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>. 2020.
43. Chinese Society of Blood Transfusion. Recommendations on blood collection and supply during the epidemic of novel coronavirus pneumonia

- monia in China, 1st edition [in Chinese]. Av. at: <https://www.csbt.org.cn/plus/view.php?aid=16530>. 2020.
44. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;105955. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
45. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;526(1):165–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.047
46. Rizzo P, Veceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferreri R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we 'Notch' the inflammatory storm? *Basic Research in Cardiology*. 2020;115(3):31. DOI: 10.1007/s00395-020-0791-5
47. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. Av. at: https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173/7. 2020.
48. Wikipedia. Cross-sectional model of a coronavirus. Av. at: https://en.wikipedia.org/wiki/Coronavirus#/media/File:3D_medical_animation_coronavirus_structure.jpg.
49. Biochemistry for students. Hemoglobin – the main protein of blood. Av. at: <http://biokhimija.ru/hemoglobin/obmen-gemoglobina.html>. [Russian: Биохимия для студента. Гемоглобин – основной белок крови. Доступно на: <https://biokhimija.ru/hemoglobin/obmen-gemoglobina.html>]
50. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;105951. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
51. Coronavirus 2019-nCoV and COVID-19. Av. at: <https://www.tehpodderzka.ru/2020/02/2019-nCoV.html>. 2020. [Russian: Коронавирус 2019-nCoV и COVID-19. Доступно на: <https://www.tehpodderzka.ru/2020/02/2019-nCoV.html>] [Internet] 2020.
52. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020;24:91–8. DOI: 10.1016/j.jare.2020.03.005
53. IDSA Practice Guidelines. COVID-19 Guideline. Av. at: https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/#/date_na_dt/DESC/0/+/. 2020.
54. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. [Internet] Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>
55. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;105938. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
56. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
57. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269–71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0