

Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови

The agreed experts' position of the Eurasian Association of Therapists on some new mechanisms of COVID19 pathways: focus on hemostasis, hemotransfusion issues and blood gas exchange

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

Arutyunov of G.P. 1, Koziolova N.A. 2, Tarlovskaya E.I. 3, Arutyunov A.G.1, Grigorieva of N.Yu.3, Dzhunusbekova G.A. 4, Malchikova S.V.5, Mitkovskaya N.P. 6, Orlova Ya.A. 7, Petrova of M.M.8, Rebrov A.P.9, Sisakyan A. S. 10, Skibitsky V.V.11, Sugraliyev A.B.12, Fomin I.V.3, Chesnikova A.I. 13, Shaposhnik I.I. 14

1 ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

Pirogov Russian National Research Medical University

2 ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь;

Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner

3 ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород;

Privolzhsky Research Medical University

4 Казахский медицинский университет последиplomного образования, Алма-Аты, республика Казахстан

Kazakh Medical University of Postgraduate Education

5 ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет
Минздрава России, Киров; Kirov State Medical University

6 Белорусский государственный медицинский университет, Минск,
республика Беларусь Belarusian State Medical University

7 ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова, Москва;

Moscow State University named after M.V. Lomonosov

8 ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск;

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Vojno-
Yasenetskiy

9 ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им.
В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов; Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky

10 Ереванский Государственный Медицинский Университет, Ереван,
республика Армения Yerevan State Medical University

11 ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар Cuban State Medical University

12 Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.
Асфендиярова, Алма-Аты, республика Казахстан Kazakh National Medical
University named after S.D. Asfendiyarov

13 ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет
Минздрава России, Ростов-на-Дону; Rostov State Medical University

14 ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский
университет Минздрава России, Челябинск. South Ural State Medical University

2. Информация об авторах

Арутюнов Григорий Павлович - д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Козиолова Наталья Андреевна - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Пермского ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера, Пермь

Тарловская Екатерина Иосифовна - Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010 etarlovskaya@mail.ru, +7 987 088 76 28

Арутюнов Александр Григорьевич - д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Григорьева Наталья Юрьевна - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород

Джунусбекова Гульнара Алдешовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии Казахского медицинского университета последиplomного образования, Алма-Аты, республика Казахстан
Orcid- 0000-0001-7452-5625

Мальчикова Светлана Владимировна – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ, Киров

Митьковская Наталья Павловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, Минск, республика Беларусь

Орлова Яна Артуровна - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М. В.Ломоносова, Москва.

Петрова Марина Михайловна- д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Красноярский ГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск.

Ребров Андрей Петрович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов.

Сисакян Амаяк Сосевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии факультета общей медицины Ереванского Государственного Медицинского Университета, Ереван, республика Армения.
ORCID : [0000-0003-2986-0525](https://orcid.org/0000-0003-2986-0525)

Скибицкий Виталий Викентьевич - д.м.н., профессор заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар

Сугралиев Ахметжан Бегалиевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, Алма-Аты, республика Казахстан

Фомин Игорь Владимирович - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПИМУ, Нижний Новгород

Чесникова Анна Ивановна - д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону

Шапошник Игорь Иосифович –д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

3. Информация о конфликте интересов/финансировании

Конфликт интересов не заявляется

4. Количество слов в статье - 4345

Резюме

Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID19: 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 инфицированных SARS Cov2. Подробно обсуждено предположение, выдвинутое китайскими врачами, о новом звене в патогенезе COVID-19, а именно о влиянии вируса SARS Cov2 на β_1 цепь гемоглобина и формирование комплекса с порфирином, что приводит к вытеснению иона железа, тем самым гемоглобин лишается возможности осуществлять транспорт кислорода, что, в свою очередь, усугубляет гипоксию и ухудшает прогноз. В статье представлены данные о правилах безопасности гемотрансфузий на фоне пандемии COVID-19.

Ключевые слова. COVID-19, SARS Cov2, гемостаз, коагулопатия, гемоглобин, порфирин, гемотрансфузия

Согласованная позиция экспертов ЕАТ по некоторым новым механизмам патогенеза COVID19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови

Вопросы патогенеза и лечения COVID19 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 исследований практически на уровне появления препринтов. К числу вопросов, вызвавших широкую дискуссию в последние дни относится предположение, выдвинутое китайскими врачами, о новом звене в патогенезе COVID19, а именно о влиянии вируса SARS Cov2 на β_1 цепь гемоглобина и формирование комплекса с порфирином, что приводит к вытеснению иона железа, тем самым гемоглобин лишается возможности осуществлять транспорт кислорода, что, в свою очередь, усугубляет гипоксию и ухудшает прогноз. Не менее остро обсуждается вопрос о профилактике тромбозов и эмболий у инфицированных SARS Cov2. Обсуждение этих вопросов представлено в статье.

Коагулопатия у пациентов с COVID-19

Согласно представленным данным [1, 2, 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-CoV2 на коагуляцию и фибринолиз регулируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли α 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, присутствующая 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 Shiyu Yin с соавт. впервые представлены результаты ретроспективного сравнения состояния системы гемостаза и клинических особенностей пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV2 (группа COVID) и не-SARS-CoV2 (группа не COVID) в больнице Tongji [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. 28-дневная смертность в группе COVID была примерно в 2 раза выше чем в группе без COVID (29,8% против 15,4%, $p = 0,003$), в группе COVID пациенты были старше ($65,1 \pm 12,0$ против $58,4 \pm 18,0$, лет, $p < 0,001$) и имели большее количество тромбоцитов (215 ± 100 против $188 \pm 98 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,015$) по сравнению с группой без COVID.

Не было выявлено различий в 28-дневной смертности между пациентами, получавшими и не получавшими гепарин в группе COVID (30,3% против 29,7%, $p = 0,910$), а также в группе без COVID (13,6% против

15,9%, $p = 0,798$). 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%, $p = 0,017$). Однако в группе пациентов без COVID при стратификации по D-димеру не было обнаружено различий в смертности между получающими и не получающими гепарин.

У пациентов в группе COVID количество тромбоцитов было значительно выше, чем в группе без COVID, что 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 значимо повышен D-димер.

Значительно повышенный уровень D-димера у пациентов с COVID-19 по данным большинства авторов [13, 14] был связан с плохим прогнозом 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 является самостоятельным показанием для госпитализации [8]

Так, в лекции профессора Ning Tang был представлен ретроспективный анализ 183 пациентов с COVID-19, из которых 21 умерли [15]. Сравнительный анализ в 2-х группах (летальный исход vs выжившие) показал, что в группе умерших величина протромбинового времени (ПВ) (15.5 с [14.4, 16.3] против 13.6 с [13.0, 14.3] $p < 0.001$), уровень D-димера (2.12 $\mu\text{g/ml}$ [0.77, 5.27] против 0.61 $\mu\text{g/ml}$ [0.35, 1.29]), уровень продуктов деградации фибриногена (ПДФ) (7.6 $\mu\text{g/ml}$ [4.0, 23.4] против 4.0 $\mu\text{g/ml}$ [4.0, 4.3]) были достоверно выше, чем в группе выживших.

Динамика показателей гемостаза в процессе развития коагулопатии при COVID-19 по мнению Ning Tang [15] выглядит следующим образом: исходно на фоне инфицирования SARS-CoV2 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) D-димера и увеличение ПВ. Далее 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 течением инфекции, что указывало на повышенный риск развития ДВС синдрома и системных тромбоэмболий.

В ряде других исследований также было показано, что повышенный уровень D-димера и фибриногена, увеличенное ПВ являются особенностями пациентов с тяжелым течением COVID-19 [16, 17, 18].

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 некритически больных), которые требуют 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 кровотечение 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 гидроксихлорокина.

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 ДВС синдрома и венозной тромбоземболии. Рекомендовано включать в схемы терапии таких пациентов препараты низкомолекулярного гепарина. Критерием назначения препаратов могут быть совокупные изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) и коагулограмме (повышение уровня D-димера, протромбинового времени) или риск развития коагулопатии, который был стратифицирован по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК). Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии приведены в таблице № 1.» [19]

Таблица № 1 Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК)

Параметр	Баллы	Диапазон
Тромбоциты (х 10 ⁹ / л)	2	<100
	1	≥ 100 <150
МНО	2	>1,4
	1	>1,2 ≤ 1,4
Шкала SOFA	2	≥ 2
	1	1
Общее количество баллов для СИК		≥4

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 Beverley Hunt и соавт. на сайте Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу [20]. Авторы предлагают ряд практических рекомендаций:

Рекомендация 1.

Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) должен быть оценен у всех пациентов с COVID-19, поступивших в больницу, и профилактика должна быть предоставлена всем пациентам 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 иное не противопоказано. При клиренсе креатинина (КК) >30 мл\мин рекомендовано назначить НМГ или fondaparinux в соответствии с инструкцией к препаратам. При КК <30 мл\мин рекомендуется профилактические дозы нефракционированного гепарина 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 ВТЭ.

Кроме выше приведенных рекомендаций, в настоящее время обсуждается возможность применения тромболитической терапии при крайне

тяжелом течении острого респираторного дистресс-синдрома [21]. Предлагаемый способ лечения основывается на том, что постоянной находкой при ОРДС является осаждение фибрина в дыхательных путях и паренхиме легких наряду с фибрин-тромбоцитарным микротромбами в сосудистой сети легких, что способствуют развитию прогрессирующей дыхательной дисфункции. В настоящее время аналогичные патологические данные наблюдались в образцах легких у двух инфицированных пациентов с COVID-19, прооперированных по поводу аденокарциномы легких [22]. Hunter В. и соавт. приводят в качестве аргумента метаанализ 22 исследований по применению тканевого активатора плазминогена (ТАП) на экспериментальной модели ОРДС у мелких и крупных животных [23]. По данным метаанализа фибринолитики улучшали функцию легких, облегчали реакцию на воспаление и способствовали снижению смертности. В клиническом исследовании в 2001 году, Hardaway RM и соавт. [24] показали, что введение урокиназы или стрептокиназы в пациентам с терминальным ОРДС способствовало снижению ожидаемой смертности со 100% до 70% без повышения риска кровотечений. Hunter В. и соавт. высказывают предположение, что введение ТАП может быть полезным для крайне тяжелых пациентов, которые не могут получить доступ к экстракорпоральной оксигенации крови. Планируется провести клиническое исследование с применением введения ТАП 25 мг в течение 2 часов с последующим введением 25 мг в течение последующих 22 часов, при дозе, не превышающей 0,9 mg/kg. Предполагается использовать те же самые критерии исключения, которые существуют в настоящее время для лечения инсульта и инфаркта миокарда.

Межлекарственные взаимодействия

Следует учитывать возможность значимых межлекарственных взаимодействий при одновременном назначении противовирусных

препаратов с антиагрегантными препаратами и пероральными антикоагулянтами.

Согласно данным Ливерпульской группы по межлекарственному взаимодействию [25] лопинавир и ритонавир (особенно) являются ингибиторами цитохрома CYP3A, а также белков транспортеров лекарств таких как Р-гликопротеин (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), белка-транспортера OATP1B1. Лопинавир и ритонавир (Л\Р) могут повышать концентрации препаратов, которые метаболизируются CYP3A и транспортируются этими белками переносчиками. Это может усилить или пролонгировать терапевтические эффекты и нежелательные явления при приеме соответствующих лекарственных препаратов. Хлорохин (ХЛХ) и гидроксихлорохин (ГХЛХ) - умеренные ингибиторы CYP2D6 и P-gp, в связи с чем требуется осторожность при совместном приеме с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном метаболизируемыми или транспортируемыми этими системами.

При совместном применении Л\Р с ривароксабаном, апиксабаном и, в меньшей степени с эдоксабаном происходит значимое повышение концентрации антикоагулянтов. При совместном 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 [20].

При совместном приеме ХЛХ или ГХЛХ с дабигатраном и эдоксабаном и, 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, нефракционированный гепарин и фондапаринукс.

Пациенты, нуждающиеся в антиагрегантной терапии могут применять аспирин, концентрация которого не меняется в плазме крови при совместном приеме с ЛР и ХЛХ, ГХЛХ. При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂ препаратом выбора является прасугрел, концентрация которого не меняется при совместном приеме с противовирусными препаратами. При совместном приеме ЛР с клопидогрелом происходит значимое снижение концентрации активного метаболита клопидогрела, тогда как ХЛХ и ГХЛХ не влияют на концентрацию метаболита клопидогрела. ЛР способствуют значимому повышению концентрации тикагрелора, ХЛХ и ГХЛХ не влияют на концентрацию этого препарата. ЛР и 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 поражению 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 ЛР и ХЛХ и ГХЛХ на парентеральные антикоагулянты (НМГ, НФГ, фондапаринукс)

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

COVID-19 и гемотрансфузии

Существует ли риск передачи коронавирусов при гемотрансфузии? В период сегодняшней эпидемии SARS-CoV 2 моделирование рисков, связанных с гемотрансфузией, целесообразно осуществлять на основе данных эпидемии, вызванной SARS-CoV в 2002- 2003гг, поскольку SARS-CoV 2 на 79.8% идентичен SARS-CoV [26]

Исследования плазмы пациентов, инфицированных SARS-CoV [27, 28, 29, 30], MERS-CoV [31] или SARS-CoV-2 [32] показали, что вирусная РНК может быть обнаружена в плазме или сыворотке 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 этого ВОЗ в 2003 году зафиксировала отсутствие случаев инфицирование пациентов SARS-CoV в ходе переливания крови. Тем не менее, теоретически существует риск передачи коронавируса SARS-CoV при переливании крови [33].

На возможный (теоретический) риск передачи вируса атипичной пневмонии при переливании крови указывают в своих документах по безопасности переливания крови ВОЗ [33] и FDA [34], 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, позволило установить, что в лимфоцитах

концентрация РНК SARS-CoV гораздо выше, чем в плазме, как в остром периоде, так и в период выздоровления [35].

Впоследствии было доказано, что SARS-CoV может не только инфицировать лимфоциты, но и воспроизводиться в них [36, 37, 38]. 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 года сложилась парадоксальная ситуация, с одной стороны есть доказательства того, что SARS-CoV действительно существовал в плазме или лимфоцитах пациентов с SARS, с другой стороны, ни одна страна и ни одна профессиональная организация, включая ВОЗ [33] и Американскую ассоциацию банков крови (AABB) не рекомендовали проводить скрининг доноров на наличие РНК SARS-CoV в плазме крови. Такое решение во многом основано на следующих фактах: исследования, в которых проводился скрининг донорской крови на РНК SARS-CoV в 2003 году, не выявили каких-либо положительных результатов [39]; вирусная нагрузка при переливании плазмы низкая [40,41, 42]; случаев трансфузионной передачи инфекции не зарегистрировано [33]

Публикаций, посвященных анализу безопасности гемотрансфузии в период нынешней эпидемии крайне мало. Исследование плазмы крови у 41 пациента, инфицированного SARS-CoV2 в городе Ухань показало, что вирусная РНК была обнаружена у 6/41 (15%) пациентов, при этом среднее пороговое значение цикла ПЦР было 35,1 (95% ДИ: 34,7-35,1), 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) [43] и AABB [44] считают целесообразным отсрочку донорства крови и клеток крови на срок в 21 день после возможного контакта с пациентами с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 или любым лицом, вернувшимся из города Ухань [43].

Исходя из того, что: (1) вирусная РНК в плазме или сыворотке может быть обнаружена у пациентов с COVID-19 не сразу, а на 2 или 3 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. На сегодняшний день 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 рисков 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 так же маршруты передвижения членов семьи за прошедшие 28 дней; анализ состояния донора и членов его семьи после сдачи крови наличие или отсутствие у них специфических симптомов; уничтожение донорской крови от инфицированных доноров [45].

Следует признать, что в настоящее время, в период эпидемии SARS-CoV-2, эффективность этих мер, опробованных во время эпидемии SARS-CoV, MERS-CoV, остается не уточненной. Решая возникшую проблему, Уханьский центр крови и все станции переливания крови в провинции Хубэй начали с 10 февраля 2020 года 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, Американской ассоциацией банков крови и Китайским обществом по переливанию крови [43, 44, 45]

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 [46]

Для поиска и создания эффективных методов лечения инфекции COVID-19 стремительными темпами идет изучение механизмов повреждения и нарушения функций легочной ткани [47] Наиболее известной гипотезой взаимодействия вируса SARS-CoV-2 преимущественно с альвеолярными эпителиальными клетками является его связь с рецептором АПФ2 для облегчения проникновения вируса в клетки-мишени. Дополнительным механизмом действия вируса SARS-CoV-2, вызывающего респираторную дисфункцию и гипоксемию, ряд ученых считают «цитокиновый шторм», который развивается в ответ на дисбаланс реакции Т-хелперных клеток 1 и 2 типа [48]

7 апреля 2020 г ученые W. Liu и H. Li 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 проведении компьютерной томографии высокого разрешения, как появление феномена «матового стекла» [49]. Авторы предполагают, что вирус SARS-CoV-2 повреждает важный транспортный белок человека – гемоглобин, что приводит к нарушению транспортировки кислорода, как к легким, так и другим органам и тканям.

Гемоглобин представляет собой белок, включающий 4 полипептидные цепи – $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ (глобин), каждая из которых связана с небелковой частью - гемом (рис 2.) [50] Гем – это комплекс двухвалентного железа с полициклическим органическим веществом порфирином.

Порфирины широко представлены в живой и не живой природе, так они 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-х молекул O_2 , 1 грамм 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 [51]. 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 гемсодержащий 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», позволили ученым продемонстрировать, что вирус SARS-CoV-2 воздействует на эритроциты опосредованно с помощью неструктурных белков (ORF1ab, ORF10, ORF3a), которые не являются частью вирусного капсида, кодируемые вирусной РНК, но обеспечивают «стыковку» вируса с клетками – эритроцитами. Также в прикреплении вируса на эритроцитах и его репликации в них могут принимать участие поверхностный гликопротеин S и еще один неструктурный белок ORF8 [49].

Известно, что геном SARS-CoV-2 состоит из большого неструктурного полипротеина (ORF1a/b), который далее протеолитически расщепляется с образованием 15/16 белков, 4 структурных белков и нескольких

вспомогательных (неструктурных) белков (ORF3a, ORF6, ORF7, ORF 7a, ORF8, ORF9, OFR10) [52]. Четыре структурных белка состоят из поверхностного шипообразного гликопротеина S, мембранного белка M, белка оболочки E и белка нуклеокапсида N [53]. Поверхностный гликопротеин S играет ключевую роль в прикреплении вируса к клеткам альвеолоцитам 2 типа, связываясь с рецептором АПФ2, что нарушает гармонизацию процессов вентиляции и перфузии с накоплением жидкости в альвеолах, но не участвует в атаке на эритроцит или минимально внедряется в этот процесс [54].

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 [49].

Авторы использовали NEMЕ's онлайн-сервер для поиска аналогичных последовательностей доменов РНК неструктурных белков вируса и белков, связывающих гем человека. В итоге было найдено, что пять 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, разъединяя атомы железа с порфирином.

Далее было найдено, что неструктурные белки 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, как предполагают исследователи: 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 α -цепью глобина и атакует β -цепь, вызывая изменения конфигурации в α - и β -цепях; белок ORF3 атакует β -цепь, обеспечивая разобщение ее с гемом; белок ORF10 быстро прикрепляется к β -цепи глобина и непосредственно воздействует на атомы железа в геме β -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 опубликовала рекомендации по лечению и тактике ведения больных с COVID-19 инфекцией, в которых увеличение концентрации ферритина в крови более 800 нг/мл в крови (нормальные значения 21,0-274,7), расценивается как критерий тяжести коронавирусного поражения легких [55].

2. Ряд ученых отметили, что у больных коронавирусной инфекцией снижается концентрация гемоглобина [55, 1]. По данным N. Chen и соавт. у 51% больных с коронавирусной пневмонией было обнаружено снижение концентрации гемоглобина крови без снижения уровня 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 коронарвирусной инфекции COVID-19, которая была показана в ряде работ [56], авторами идеи о разрушении вирусом SARS-CoV-2 гема в гемоглобине, была доказана в научном эксперименте [49]. 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.

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 белка вируса. Есть данные о том, 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 и порфирин способен легко проникать через любые клеточные мембраны за счет того, что этим свойством обладает порфирин, который является представителем класса азотсодержащих полимеров,

обладающих 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 среди мужчин и больных с сахарным диабетом 2 типа. У мужчин более высокий уровень гемоглобина, чем у женщин, 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 сахарном диабете 2 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, концентрации которого повышена у больных СД 2 типа, выше риск заболевания у них коронавирусной инфекцией [58]. При этом у многих больных течение СД 2 типа на фоне коронавирусной инфекцией характеризуется нарушением углеводного обмена с развитием или прогрессирование гипергликемии.

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

Факты, которая 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 в диапазоне нормальных значений. Поэтому возникает вопрос: каким образом вирусный белок поражает гемоглобин? Если иммунным гемолизом эритроцитов с разрывом мембран красных кровяных телец и растворения матрицы, то почему не снижается концентрация эритроцитов и не увеличивается сывороточное железо? Или атака

- белков вирусов осуществляется без разрыва клеточных мембран, возможно с их расширением, внутри эритроцита с выходом в крови патологического комплекса: белки вируса и порфирина? В результате ограниченных данных, невозможно смоделировать как вирусные белки атакуют гемоглобин «снаружи» или «внутри» красных кровяных телец.
2. Отсутствуют доказательства того, какой иммунный ответ возникает в организме при разобщении белками вируса атомов железа и порфирина в геме? Какие антитела работают против патологического комплекса: белки вируса и порфирина?
 3. Не ясно 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 связывающая способность противовирусного препарата фавипиравира с белком оболочки вируса E, неструктурными белками ORF7a и orflab выше, чем у порфирина более чем в 2700 раз, 450 раз и 1,8 раз соответственно, что может препятствовать вирусу войти в клетки-хозяина и избежать захвата порфирина неструктурными белками вируса. Но в экспериментальной работе M. 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 [59].

ЭКСПЕРТЫ СЧИТАЮТ

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

Список литературы

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (20220) Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*
4. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2(2):e200067 • <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067>
5. Danzi G, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?, *European Heart Journal*, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>
6. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 687–690. Published online 2020 Mar 25. doi: [10.1080/22221751.2020.1741327](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327)
7. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstem J et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care.* 2019 Jan 30;9(1):19. doi: [10.1186/s13613-019-0499-6](https://doi.org/10.1186/s13613-019-0499-6).

8. Jecko Thachil, Ning Tang, Satoshi Gando et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14810>
9. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):558–570. 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. *Crit Care Med.* 2006;34(3):871–877. doi: 10.1097/01.CCM.0000201882.23917.B8.
11. Evans CE. Hypoxia and HIF activation as a possible link between sepsis and thrombosis. *Thromb J.* 2019 Aug 14;17:16. doi: 10.1186/s12959-019-0205-9. eCollection 2019.
12. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Apr 3: 1–4. doi: [10.1007/s11239-020-02105-8](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8) [Epub ahead of print]

13. Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [JAMA Cardiol.](#) 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. [Epub ahead of print]
14. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. [J Clin Invest.](#) 2020 Apr 13. pii: 137244. doi: 10.1172/JCI137244. [Epub ahead of print]
15. Ning Tang. Coagulation tests In COVID -19. Clinical laboratory of Tongji hospital
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 WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. [Epub ahead of print] doi: 10.1056/NEJMoa2002032
17. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497–506
18. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7. [Epub ahead of print] doi: 10.1001/jama.2020.1585
19. ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) МЗ РФ
TEMPORARY METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS FOR

PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEW
CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) OF THE MINISTRY OF
HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf?fbclid=IwAR0PLbz6taMKt4QZy7yXbdnYJFYhkr5pDOKLNFDK-o-EyfkoPa-Phy2syXNo

20. Prof Beverley Hunt OBE, Dr Andrew Retter, Dr Claire McClintock. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 25th March 2020
<https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>
21. Hunter B.¹; Barrett, Christopher D. et al. Is There a Role for Tissue Plasminogen Activator (tPA) as a Novel Treatment for Refractory COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)? Journal of Trauma and Acute Care Surgery: [March 20, 2020 - Volume Publish Ahead of Print - Issue -](#) doi: 10.1097/TA.0000000000002694
22. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. J Thorac Oncol. 2020. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010. [Epub ahead of print]
23. Liu C, Ma Y, Su Z Meta-Analysis of Preclinical Studies of Fibrinolytic Therapy for Acute Lung Injury. [Front Immunol](#). 2018 Aug 20;9:1898. doi: 10.3389/fimmu.2018.01898. eCollection 2018.
24. 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.

25. The Liverpool Drug Interaction Group. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
26. Le Chang, Ying Yan, Lunan Yan Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety *Transfus Med Rev.* 2020 Feb 21
doi: [10.1016/j.tmr.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003) [Epub ahead of print] Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety
27. E.K. Ng, P.C. Ng, K.L. Hon, W.T. Cheng, E.C. Hung, K.C. Chan, *et al.* Serial analysis of the plasma concentration of SARS coronavirus RNA in pediatric patients with severe acute respiratory syndrome *Clin Chem*, 49 (2003), pp. 2085-2088 <http://doi.org/10.1373/clinchem.2003.024588>
28. E.K. Ng, D.S. Hui, K.C. Chan, E.C. Hung, R.W. Chiu, N. Lee, *et al.* Quantitative analysis and prognostic implication of SARS coronavirus RNA in the plasma and serum of patients with severe acute respiratory syndrome *Clin Chem*, 49 (2003), pp. 1976-1980
<http://doi.org/10.1373/clinchem.2003.024125>
29. P.R. Grant, J.A. Garson, R.S. Tedder, P.K. Chan, J.S. Tam, J.J. Sung Detection of SARS coronavirus in plasma by real-time RT-PCR *N Engl J Med*, 349 (2003), pp. 2468-2469
<http://doi.org/10.1056/nejm200312183492522>
30. C. Drosten, S. Gunther, W. Preiser, S. van der Werf, H.R. Brodt, S. Becker, *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 1967-1976 <http://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>

31. V.M. Corman, A.M. Albarak, A.S. Omrani, M.M. Albarak, M.E. Farah, M. Almasri, *et al.* Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection *Clin Infect Dis*, 62 (2016), pp. 477-483 <http://doi.org/10.1093/cid/civ951>
32. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, *et al.* **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan** China. *Lancet* (2020), [10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
33. World Health Organization. WHO recommendations on SARS and blood safety, <https://www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en/>; 2003 [accessed 2020-2-5].
34. US Food and Drug Administration. 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, <https://www.fda.gov/media/124354/download>; 2003.
35. H. Wang, Y. Mao, L. Ju, J. Zhang, Z. Liu, X. Zhou, *et al.* Detection and monitoring of SARS coronavirus in the plasma and peripheral blood lymphocytes of patients with severe acute respiratory syndrome *Clin Chem*, 50 (2004), pp. 1237-1240
<http://doi.org/10.1373/clinchem.2004.031237>
36. L. Li, J. Wo, J. Shao, H. Zhu, N. Wu, M. Li, *et al.* SARS-coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBMCs) from SARS

patients J Clin Virol, 28 (2003), pp. 239-244 [http://doi.org/10.1016/s1386-6532\(03\)00195-1](http://doi.org/10.1016/s1386-6532(03)00195-1)

- 37.M. Yilla, B.H. Harcourt, C.J. Hickman, M. McGrew, A. Tamin, C.S. Goldsmith, *et al.* SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages Virus Res, 107 (2005), pp. 93-101
<http://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.09.004>
- 38.H.K. Law, C.Y. Cheung, H.Y. Ng, S.F. Sia, Y.O. Chan, W. Luk, *et al.* Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells Blood, 106 (2005), pp. 2366-2374
<http://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166>
- 39.M. Schmidt, V. Brixner, B. Ruster, M.K. Hourfar, C. Drosten, W. Preiser, *et al.* NAT screening of blood donors for severe acute respiratory syndrome coronavirus can potentially prevent transfusion associated transmissions Transfusion, 44 (2004), pp. 470-475 <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.03269.x>
- 40.P.K. Cheng, D.A. Wong, L.K. Tong, S.M. Ip, A.C. Lo, C.S. Lau, *et al.* Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome Lancet, 363 (2004), pp. 1699-1700
[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16255-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16255-7)
- 41.I.F. Hung, V.C. Cheng, A.K. Wu, B.S. Tang, K.H. Chan, C.M. Chu, *et al.* Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations Emerg Infect Dis, 10 (2004), pp. 1550-1557 <http://doi.org/10.3201/eid1009.040058>

42. T.C. Poon, K.C. Chan, P.C. Ng, R.W. Chiu, I.L. Ang, Y.K. Tong, *et al.* Serial analysis of plasma proteomic signatures in pediatric patients with severe acute respiratory syndrome and correlation with viral load *Clin Chem*, 50 (2004), pp. 1452-1455
<http://doi.org/10.1373/clinchem.2004.035352>
43. Control Ecdpa. Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update,
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk-assessment-pneumonia-Wuhan-China-22-Jan-2020.pdf>; 2020 [accessed 2020-2-5].
44. American Association of Blood Banks. Update: impact of 2019 novel coronavirus and blood safety,
<http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>; 2020 [accessed 2020-2-5].
45. Chinese Society of Blood Transfusion. Recommendations on blood collection and supply during the epidemic of novel coronavirus pneumonia in China (1st edition) [Chinese],
<https://www.csbt.org.cn/plus/view.php?aid=16530>; 2020 [accessed 2020-2-5].
46. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105955.
doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
47. 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 [published online ahead of print, 2020 Mar 19]. *Biochem Biophys*

- Res Commun. 2020;S0006-291X(20)30526-X.
doi:10.1016/j.bbrc.2020.03.047.
48. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm?. *Basic Res Cardiol.* 2020;115(3):31. Published 2020 Apr 9.
doi:10.1007/s00395-020-0791-5.
49. Liu W., H. Li (2020): COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv.* Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v7>.
50. <https://appagg.com/developer/pearson-education-inc/?hl=ru>.
51. <https://biokhimija.ru/hemoglobin/obmen-gemoglobina.html>.
52. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives [published online ahead of print, 2020 Mar 29]. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105951.
doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
53. <https://www.tehpodderzka.ru/2020/02/2019-nCoV.html>.
54. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91–98. Published 2020 Mar 16. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005.
55. <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>

56. CDC. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) flowchart for healthcare professionals. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/identify-assess-flowchart.html>. Published February 11, 2020. Accessed March 19, 2020.
57. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105938. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
58. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 Epub 2020/03/24 PubMed PMID: 32203977..
59. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. [Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus \(2019-nCoV\) in vitro](#). *Cell Res*. 2020 Mar; 30(3):269-271.