

М.А. Садретдинов¹, Ш.В. Тимербулатов^{1,2}, Д.А. Валишин¹, В.М. Тимербулатов¹
**ДИАГНОСТИКА COVID-19: НЕИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ –
ВОЗМОЖНОСТИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница Демского района», г. Уфа

В статье представлены предварительные результаты исследования крови у 53 пациентов с COVID-19. Впервые сделана попытка использовать результаты общего анализа крови для диагностики новой коронавирусной болезни. Такой подход основан на гипотезе возникновения эффекта микрогемолиза вследствие повреждения эритроцитов вирусом, а также возникших определенных изменений лейкоцитов и лимфоцитов. Выявление прямых признаков микрогемолиза, а также косвенных (реакция массивного выброса ретикулоцитов из костного мозга в системный кровоток) может быть одним из ранних признаков инфицирования SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, диагностика, общий анализ крови, микрогемолиз, ретикулоциты, NLR (соотношение лейкоциты/лимфоциты)

M.A. Sadretdinov, Sh.V. Timerbulatov, D.A. Valishin, V.M. Timerbulatov
**DIAGNOSIS OF COVID-19: UNUSED TECHNOLOGIES –
THE POSSIBILITIES OF A FULL BLOOD COUNT**

The article presents preliminary results of blood tests in 53 patients with Covid-19. For the first time, an attempt has been made to use the results of a full blood count to diagnose a new coronavirus disease. This approach is based on the hypothesis of the occurrence of the effect of microhemolysis due to damage to red blood cells by the virus, as well as certain changes in leukocytes and lymphocytes. Identification of direct signs of microhemolysis, as well as indirect ones (the reaction of a massive ejection of reticulocytes from the bone marrow into the systemic circulation) may be one of the early signs of SARS-CoV-2 infection.

Key words: COVID-19, diagnostics, full blood count, microhemolysis, reticulocytes, leukocytes / lymphocytes.

С момента объявления ВОЗ о пандемии новой коронавирусной болезни COVID-19 11 марта 2020 года [1] прошло чуть более 2-х месяцев, в начале пандемии в мире было зарегистрировано 118000 инфицированных и 4219 умерших, в России, соответственно, 20 больных и 0% летальности. По состоянию на 20.05.2020 г. в мире зарегистрировано 5003295 случаев COVID-19, 325221 умерших с летальностью 6,50%, в Российской Федерации, соответственно, 308705, 2972 и 0,96% летальности. В отдельных странах летальность существенно выше – до 16,3% (Бельгия), 15,50% (Франция), 14,2% (Великобритания, Италия).

За период пандемии были разработаны различные методы диагностики коронавирусной болезни по тестам на антитела, хотя диагностическая точность их составляет 60-70%, наиболее часто используются лучевые методы исследования: компьютерная томография, ультразвуковое исследование легких – и практически они стали скрининговыми методами срочной диагностики. Лабораторные и биохимические методы, хотя и не являются специфическими, помогают оценивать тяжесть патологического процесса и развития осложнений.

В исследовании I. Wenzhang, L. Hualan [2] была показана существенная роль повреждения вирусом SARS-CoV-2 эритроцитов человека при новой коронавирусной болезни, в частности некоторых новых белков коронавируса. Белки ORF8 и поверхностный глико-

протеин могут связываться с порфирином, а белки ORF1ab, ORF10 и ORF3 могут координировать механизм повреждения эритроцитов через 1β-цепочки гемоглобина, чтобы отделить железо с образованием порфирина. Такие повреждения, особенно при увеличении вирусной нагрузки, приводят к снижению уровня и функции гемоглобина, следствием чего является нарушение функции эритроцитов, транспорта кислорода и углекислого газа.

По нашим данным, в разгар новой коронавирусной болезни (n=53) снижение гемоглобина было отмечено у 68% пациентов, а угнетение функции эритроцитов (Hb) при переносе O₂ и CO₂ (падение уровня сатурации < 93%, по результатам исследования кислотно-щелочного состояния (КЩС) венозной крови) приводило к тяжелой гипоксии и необходимости применения неинвазивной или инвазивной вентиляции легких.

Парадоксальным является тот факт, что механическая вентиляция легких (ИВЛ) малоэффективна у пациентов с COVID-19 с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), и летальность при ИВЛ достигает 88% и более [3].

С нашей точки зрения, причину этого факта можно объяснить наличием сочетанного механизма патогенеза гипоксии с поражением легких и, соответственно, резким угнетением кислородного обмена на уровне легочных альвеол, капилляров и снижения O₂-

транспортной функции эритроцитов за счет их разрушения коронавирусами.

Материал и методы

Общий анализ крови (ОАК) – наиболее частое исследование, назначаемое в клинической практике. Это недорогой, малоинвазивный и относительно быстрый источник очень ценной информации. Современный гематологический анализатор, оценивая клеточный состав крови, позволяет составить полное представление об острых процессах, обострении хронических заболеваний, количественно описать системный воспалительный ответ (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome) и многие другие явления [4]. Представляет интерес вопрос, в какой мере будут изменяться как классические, так и новые параметры ОАК в процессе оказания помощи пациентам с COVID-19? В одной из последних работ представлен подробный анализ клинических и лабораторных данных при коронавирусной инфекции [5]. Выявлено, что из всего массива показателей наиболее ценным для определения прогноза тяжелого течения заболевания является соотношение **нейтрофилы/лимфоциты** (NLR–Neutrophils/Lymphocytes Ratio). Величина 3,13 определена как его критическое значе-

ние. В сочетании с возрастом пациентов это позволило провести стратификацию и определить различные клинические группы (см. таблицу). Показатель NLR удобно использовать при динамичном исследовании, поскольку он является чувствительным маркером ухудшения/улучшения состояния (рис. 1).

Таблица
Маршрутизация пациентов в зависимости от возраста и NLR

Возраст, лет	Значение NLR	Маршрутизация пациентов
Менее 50	<3,13	Неинфекционное отделение или изоляция на дому
	≥3,13	Неинфекционное отделение изолированная палата
50 и более	<3,13	Изолированная палата с респираторным мониторингом и возможностью кислородотерапии
	≥3,13	ОРИТ с возможностью проведения ИВЛ

На рисунке представлены данные пациента с летальным исходом. Величина NLR определена как 131,1. На скатерограмме **размер/сложность** отсутствует лимфоцитарно-моноцитарное облако (феномен «исчезновения» клеточной популяции). Следует отметить, что ОАК, выполненный в предыдущие сутки, выявил NLR – 30,0.

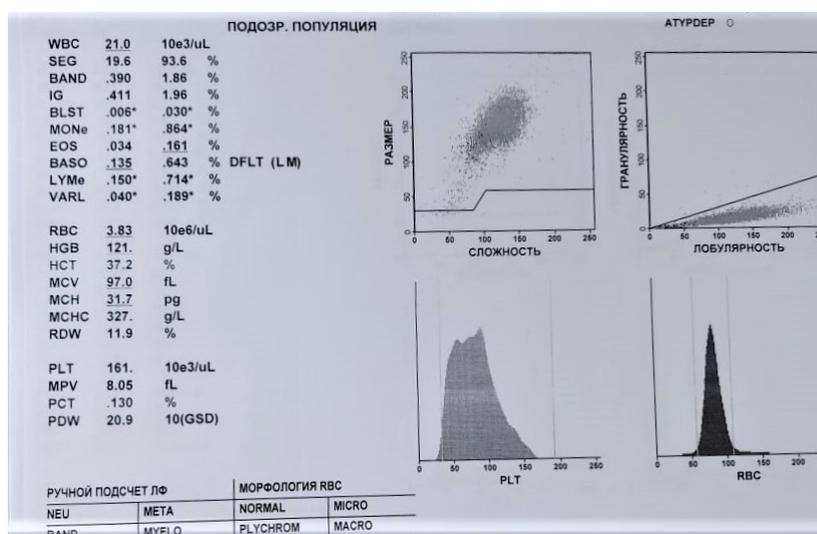


Рис. 1. Общий анализ крови, выполненный на современном гематологическом анализаторе у пациента с коронавирусной инфекцией

Результаты

Одним из важных патогенетических звеньев при коронавирусной инфекции является повреждение эритроцита с последующим его гемолизом [2]. Представляет большой клинический интерес возможность количественной оценки этого феномена. В динамике концентрация гемоглобина снизилась с 138 до 121 г/л, при этом количество ретикулоцитов увеличилось с 2,44 до 3,63%. Эритроцитарные индексы были в пределах нормы. Поскольку ретикулоцитоз является одним из маркеров

гемолиза, актуален поиск дополнительных характерных изменений в представленной графической и цифровой информации (рис. 1). В RBC-канале скатерограмма выглядит в виде острого пика с характерным скоплением фрагментов клеток у основания восходящей части. Наиболее выраженные гемолитические изменения можно выявить при оценке тромбоцитарных показателей. Они выглядят парадоксальными. Ширина распределения тромбоцитов (PDW) значительно выше нормы, но средний объем клеток (MPV) патологически

снижен. Выявленную разницу составляют фрагменты эритроцитов. На скатерограмме в PLT-канале видно расширение кривой распределения тромбоцитов с многочисленными пиками. Это происходит при наложении обломков клеток на очертания нормальной кривой распределения. Можно заметить, что основной тромбоцитарный пик сдвинут влево. Это соответствует уменьшению среднего объема клеток (MPV). Следует отметить, что гемолитические изменения в общем анализе крови происходят параллельно с увеличением уровня ЛДГ и концентрации гаптоглобина, ферритина и билирубина в плазме крови. При сопоставлении изменений в ОАК и в биохимическом анализе создается целостная картина гемолитического процесса, которую возможно оценить количественно. Дополнительно визуально определить степень гемолита можно в RET-канале (ретикулоцитарный канал) (рис. 2). Дополнительно геманализатор выдал сообщение – «Fragments?». Степень гемолита настолько высока, что оказались разрушенными не только эритроциты (выделены синим цветом), но и их предшественники – ретикулоциты (выделены розовым цветом). В нижней части RET-канала зеленым цветом выделено тромбоцитарное облако. Пространственное взаимоотношение клеточных популяций в ретикулоцитарном канале делает понятным характерные гемолитические изменения в нисходящей части кривой распределения тромбоцитов в PLT-канале, которые представлены на рис. 1, 2. Фрагменты эритроцитов можно увидеть при изучении графического распределения популяций клеток на поверхностях (рис. 3).

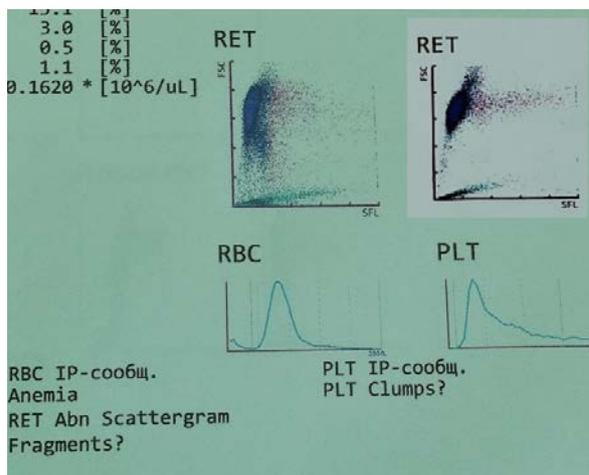


Рис. 2. Графические признаки гемолита в RET-канале: справа представлена картина в RET-канале в норме (синий цвет – эритроциты, розовый цвет – ретикулоциты, зеленый цвет – тромбоциты)

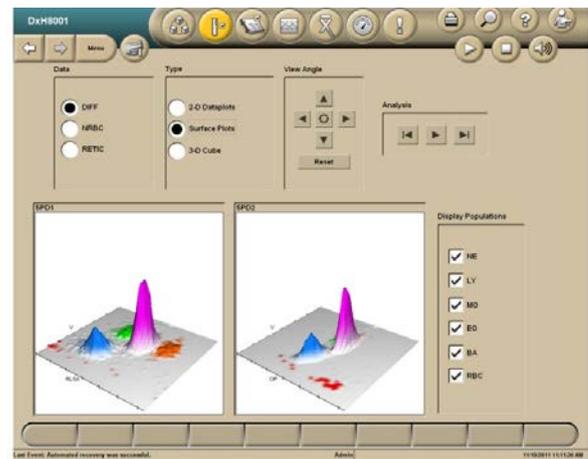


Рис. 3. Распределение форменных элементов крови на поверхности. Красным цветом выделены фрагменты клеток

С точки зрения количественной оценки септического процесса [1], наиболее ценной является абсолютная и относительная фракции незрелых гранулоцитов (IG – Immature Granulocytes). Показатель IG есть сумма трех субпопуляций клеток: миелоцитов, про- и метамиелоцитов. У пациента с летальным исходом (рис. 1) популяция клеток IG была увеличена в 13,7 раза. За сутки до этого количество незрелых гранулоцитов было увеличено в 8,5 раза.

Обсуждение

Исследования крови человека у больных с COVID-19 [6] показали снижение гемоглобина, нейтрофилов и увеличение уровня сывороточного ферритина, СОЭ, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, причем уменьшение гемоглобина сопровождается активным выбросом ионов железа, которые усиливают воспалительные процессы, увеличивают уровень С-реактивного белка, альбумина. Клетки в свою очередь реагируют на стресс из-за воспаления, производя большое количество сывороточного ферритина, чтобы связать свободные ионы Fe для уменьшения воспаления. Известно, что когда Fe двухвалентное, Hb может выделять CO₂ и захватывать атомы O₂ в альвеолярных клетках, а Fe окисляется до трехвалентного. Когда Hb становится доступным для других клеток организма через кровь, он может высвобождать атомы O₂ и захватывать CO₂, а Fe превращается в двухвалентное. При разрушении эритроцитов данный механизм подвергнут тяжелому повреждению.

С учетом такого понимания патогенеза развития гипоксии и гипоксемии при новой коронавирусной болезни COVID-19 нами было обосновано применение препаратов с функцией переноса кислорода (в частности, перфторан), но ввиду приостановки производ-

ства препарата в России, клинические исследования не были проведены.

Поэтому мониторинг уровня гемоглобина, выраженности микрогемолита, уровня ретикулоцитов (самая ранняя реакция на микрогемолит) необходим для оценки причины гипоксемии, тяжести коронавирусной болезни.

Таким образом, на основании информации, полученной при динамичной оценке ОАК, можно составить целостное представление об особенностях протекания коронавирусной инфекции у конкретного пациента, определить ведущие механизмы пато-, сано- и танатогенеза.

Сведения об авторах статьи:

Садретдинов Марсель Амирович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ok.abc@yandex.ru.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зам. главного врача ГБУЗ РБ ГКБ Демского района г. Уфы. Адрес: 450095, г. Уфа, ул. Правды, 19. E-mail: timersh@yandex.ru. Orcid.org/0000-0002-4832-6363.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: damirval@yandex.ru.

Тимербулатов Виль Мамилович – д.м.н., профессор, академик АН РБ, член-корр. РАН, зав. кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timervil@yandex.ru. orcid.org/0000-0002-1696-3146.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19/11march-2020>]
2. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. URL: [https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173\(19.05.2020\)](https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173(19.05.2020))
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting Characteristics, Comorbidity and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA Published online April 22, 2020. Doi:10.1001/jama.2020.6775
4. Automated Measurement of Immature Granulocytes: Performance Characteristics and Utility in Routine Clinical Practice. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289863/\(19.05.2020\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289863/(19.05.2020))
5. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. URL: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1\(19.05.2020\)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1(19.05.2020))
6. Chen N, Zhong M, Dong X [et al.] Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 Novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive Study. www.thelancet.com. Published online January 29, 2020. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)

REFERENCES

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19/11march-2020>]
2. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. URL: [https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173\(19.05.2020\)](https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173(19.05.2020))
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting Characteristics, Comorbidity and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA Published online April 22, 2020. Doi:10.1001/jama.2020.6775
4. Automated Measurement of Immature Granulocytes: Performance Characteristics and Utility in Routine Clinical Practice. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289863/\(19.05.2020\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289863/(19.05.2020))
5. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. URL: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1\(19.05.2020\)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1(19.05.2020))
6. Chen N, Zhong M, Dong X [et al.] Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 Novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive Study. www.thelancet.com. Published online January 29, 2020. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)

УДК 616.912

© Коллектив авторов, 2020

В.Н. Павлов¹, Ш.Э. Булатов², И.И. Лутфаррахманов¹,
Е.Ю. Сырчин², П.И. Миронов¹, М. Pawlik³

ОРГАНИЗАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГО-РЕАНИМАЦИОННОЙ СЛУЖБЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: ОПЫТ УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

³Клиника анестезиологии больницы Святого Иосифа, г. Регенсбург, Германия

Целью нашей работы являлся анализ деятельности службы анестезиологии и реанимации университетской клиники в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.