

УДК618.3-06[616.15-07:576.31(616.155.1+616.155.16)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-54-62

ПОКАЗАТЕЛИ КРАСНОЙ КРОВИ И ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ЭРИТРОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

О.Л.Кутепова, И.А.Андриевская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии
и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Цель. Провести оценку показателей красной крови и выявить особенности морфологии эритроцитов у беременных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре беременности. **Материалы и методы.** Всего обследовано 85 беременных, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности, из них 44 – с легким течением (группа 1) и 41 – со среднетяжелым течением (группа 2) заболевания. Группу контроля составили 35 беременных, не инфицированных SARS-CoV-2. Оценивали общее количество эритроцитов и гемоглобина в крови, показатели гематокрита на автоматизированном гематологическом анализаторе, а также морфологические формы эритроцитов с помощью комплекса автоматизированной микроскопии «МЕКОС-Ц2». Рассчитывали индексы трансформации эритроцитов. **Результаты.** Определено зависимое от тяжести течения COVID-19 снижение общего количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в крови у беременных относительно группы контроля. Результаты цитометрического анализа мазков крови показали снижение содержания дискоцитов в группах беременных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 как по отношению к контролю, так и при сравнении групп между собой. Среди трансформированных эритроцитов, определяемых в 1 и 2 группах, относительно группы контроля было повышено количество эхиноцитов и платицитов. При среднетяжелом течении заболевания было повышено количество эллиптоцитов, дакриоцитов и дегенеративных форм эритроцитов. Следствием выявленных изменений явилось повышение показателей пойкилоцитоза в группах беременных с COVID-19 относительно группы контроля и при сравнении групп между собой. Показатели анизоцитоза и полихроматофильных эритроцитов значимо не изменялись. В группе беременных со среднетяжелым течением заболевания отмечено развитие анизохромии. Показатели индексов трансформации, обратимой и необратимой трансформации в 1 и 2 группах также были повышены. **Заключение.** Среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности по сравнению с легким течением заболевания ассоциировано с более выраженными изменениями в системе красной крови, характеризующимися снижением количества эритроцитов и гемоглобина, развитием анизохромии и пойкилоцитоза. Все это является признаком анемии, степень выраженности которой связана с тяжестью течения COVID-19 у беременных.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, беременность, периферическая кровь, эритроциты, гемоглобин.

RED BLOOD CELL INDICES AND ERYTHROCYTE MORPHOLOGY FEATURES IN PREGNANT WOMEN WITH VARYING COURSES OF COVID-19 DURING THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

O.L.Kutepova, I.A.Andrievskaya

Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian Federation

Контактная информация

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Для цитирования:

Кутепова О.Л., Андриевская И.А. Показатели красной крови и особенности морфологии эритроцитов у беременных с различным течением COVID-19 в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.54–62. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-54-62

For citation:

Kutepova O.L., Andrievskaya I.A. Red blood cell indices and erythrocyte morphology features in pregnant women with varying courses of COVID-19 during the third trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniia* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):54–62 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-54-62

SUMMARY. Aim. This study aimed to evaluate red blood cell indices and examine erythrocyte morphology in pregnant women with mild to moderate COVID-19 during their third trimester. **Materials and methods.** A total of 85 pregnant women who underwent COVID-19 in the third trimester of pregnancy were examined, of whom 44 had a mild course (Group 1) and 41 had a moderate course (Group 2) of the disease. A control group included 35 non-infected pregnant women. The total erythrocyte and hemoglobin counts were assessed, along with hematocrit levels using an automated hematology analyzer, and the morphological shapes of erythrocytes were evaluated using the "MEKOS-C2" automated microscopy system. Erythrocyte transformation indices were also calculated. **Results.** The COVID-19 course severity-dependent decrease in the total number of erythrocytes, hemoglobin and hematocrit in the blood of pregnant women relative to the control group was determined. Cytometric analysis of blood smears indicate a reduction in discocyte content in both the mild and moderate COVID-19 groups, both relative to the control and within the groups. Increased numbers of echinocytes and platecytes were observed in both groups compared to controls. In cases with moderate disease severity, increases in elliptocytes, dacryocytes, and degenerative erythrocyte forms were noted. These alterations led to heightened poikilocytosis indices in pregnant women with COVID-19 compared to controls and between groups. The levels of anisocytosis and polychromatophilic erythrocytes did not change significantly. The development of anisochromia was noted in the moderate disease group. Transformation indices for both reversible and irreversible changes were elevated in groups 1 and 2. **Conclusion.** The moderate COVID-19 in the third trimester of pregnancy compared to the mild course of the disease is associated with more pronounced changes in the red blood system, characterized by a decrease in the number of erythrocytes and hemoglobin, the development of anisochromia and poikilocytosis, indicating anemia whose severity correlates with the severity of COVID-19 among pregnant women.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, peripheral blood, erythrocytes, hemoglobin.

Беременность – особое физиологическое состояние, при котором у женщин происходит ряд метаболических и иммуно-гормональных изменений, повышающих риск инфицирования SARS-CoV-2 [1, 2]. Исследования указывают на то, что беременные подвержены риску тяжелого и более длительного течения COVID-19, которое сопровождается повреждением паренхимы легких и микроциркуляторного русла [3]. Нарушение санации альвеол и нижних дыхательных путей при COVID-19 часто сопровождается развитием интерстициального отека и острого респираторного дистресс-синдрома, что может быть причиной повышенной летальности при тяжелом течении COVID-19 [4]. Среди возможных рисков развития осложнений после перенесенной инфекции COVID-19 в третьем триместре в мировой литературе отмечены преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, задержка развития плода в связи со снижением маточно-плацентарного кровотока, обострение хронической соматической патологии у женщин, послеродовые кровотечения [5–7].

Wenzhong Liu и коллеги показали, что вирус SARS-CoV-2 может напрямую вмешиваться в сборку молекулы гемоглобина человека, что приводит к уменьшению количества белка, который мог бы переносить кислород и углекислый газ [8]. Данное обстоятельство предшествует развитию анемии и гипоксемии. Согласно другой теории, анемия при COVID-19 развивается вследствие разрушения эритроцитов по причине окислительного повреждения свободным ионом железа мембран клеток [9]. Активация свободнорадикальных процессов в эритроцитах под действием SARS-CoV-2 и системного воспаления также приводит к нарушению функции клеток, что проявляется развитием микроангиопатии (44%), по-

килоцитоза (30%) и ретикулоцитоза (6,3% случаев) у больных с тяжелым течением COVID-19 [10]. Частым осложнением COVID-19 является снижение общего количества эритроцитов и гемоглобина в крови больных. Вместе с тем исследования эритроидных клеток и их состава в крови у беременных с COVID-19 остаются недостаточно изученными [11].

Цель исследования: провести оценку показателей красной крови и выявить особенности морфологии эритроцитов у беременных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Было проведено одномоментное исследование по типу случай-контроль. Всего обследовано 85 беременных, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности. В каждом отдельном случае диагноз COVID-19 был подтвержден исследованием мазков из рото-/носоглотки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на обнаружение РНК SARS-CoV-2. В первую группу вошли беременные с легким течением COVID-19 и наличием клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) (повышение температуры тела, сухой кашель, одышка) (n=44), во вторую группу – беременные со среднетяжелым течением COVID-19 и поражением легких (n=41). Группу контроля составили 35 беременных, не инфицированных SARS-CoV-2. Критерии включения: срок беременности с 28 по 40 неделю, одноплодная спонтанная беременность, подтвержденный диагноз COVID-19 инфекции, информированное согласие на исследование. Критерии исключения: срок беременности до 28 недель на момент развития ВП; возраст до 18 лет; многоплодная беременность; беременность, наступившая после ЭКО/ЭКО-ИКСИ; ане-

мический синдром; заболевания сердечно-сосудистой системы; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие хронических неспецифических заболеваний лёгких; внелёгочные очаги инфекций; наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы; аномалии развития половых органов; гестационный сахарный диабет; наличие инфекций, передающихся половым путем; наличие гормональной поддержки гестагенами; курение; отказ пациента от исследования. Все беременные в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту, сроку беременности и индексу массы тела (ИМТ) ($p > 0,05$). В группе 1 возраст беременных составил $26,31 \pm 0,89$ лет, срок беременности – $37,85 \pm 0,50$ недель и ИМТ – $26,13 \pm 0,74$, в группе 2 – $28,7 \pm 1,36$ лет, $38,1 \pm 0,38$ недель и $27,1 \pm 0,86$ и в группе контроля – $28,06 \pm 1,59$ лет, $39,02 \pm 1,30$ недель и $28,55 \pm 1,07$, соответственно. Клинической базой для проведения исследований было пульмонологическое отделение и инфекционный госпиталь Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Работа проводилась в период с 2021 по 2022 годы с учетом этических принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и правил клинической практики в РФ (Приказ Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 г.). Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол №150 от 02.04.2024 г.).

Объектом исследования явилась периферическая кровь, взятая методом венопункции утром натощак в вакуумные пробирки ЭДТА-К3 (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай). Определение гемоглобина, гематокрита и общего числа эритроцитов проводилось на автоматизированном гематологическом анализаторе Mindray BC-5150 (Китай) в соответствии с инструкциями от производителя. Изучение препаратов мазков крови выполнялось с помощью комплекса автоматизированной микроскопии «МЕКОС-Ц2» (Москва). Мазки крови изготавливались на центрифуге DiffSpin Slide Spinner, модель M700-10 (США). Стекла с подготовленными мазками высушивались на воздухе в течение 10 минут, далее фиксировались в спирт-формалине и окрашивались по Романовскому-Гимзе в течение 20 минут по общепринятой методике. Количество эритроцитов с неизменными и измененными формами оценивалось по классификации [12], согласно которой клетки с эхиноцитарной трансформацией относятся к обратимо деформированным эритроцитам, а к необратимо деформированным формам эритроцитов относятся: эллиптоциты, дакриоциты, платициты, деамациты. Индекс трансформации (ИТ) эритроцитов рассчитывали, как соотношение патологических и нормальных форм эритроцитов:

$$\text{ИТ} = (\text{ОД \%} + \text{НД \%}) / \text{Д \%},$$

где Д % – процентное содержание дискоцитов, ОД % – процентное содержание обратимо деформированных эритроцитов, НД % – процентное содержание необратимо деформированных эритроцитов.

Индекс обратимой трансформации (ИОТ) эритроцитов рассчитывали как соотношение обратимо деформированных эритроцитов к нормальным формам эритроцитов:

$$\text{ИОТ} = \text{ОД \%} / \text{Д \%},$$

Индекс необратимой трансформации (ИНОТ) рассчитывали, как соотношение необратимо деформированных эритроцитов к нормальным формам эритроцитов:

$$\text{ИНОТ} = \text{НД \%} / \text{Д \%}.$$

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 23.0 (США). Для сравнения непрерывных величин с нормальным распределением признаков применяли параметрический t-критерий Стьюдента, данные представлены как среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD). При ненормальном распределении признаков использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, данные представлены как медиана (Me), верхний и нижний квартили (Q1; Q3). Различия в выборках считались значимыми при $p < 0,05$. Расчет относительных рисков проводился с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Оценку 95% ДИ для частот и долей осуществляли методом с поправкой на непрерывность, при подсчёте использовался калькулятор, предложенный порталом Wassar Stats: Web Site for Statistical Computation (The Confidence Interval of a Proportion, <http://vassarstats.net/>). Подсчет 95% ДИ для среднего значения осуществлялся по следующей формуле: $95\% \text{CI}_{\text{mean}} = M \pm t \times m$, где М – среднее значение; t – значение критерия Стьюдента, соответствующее выбранному уровню статистической значимости и числу степеней свободы; m – стандартная ошибка среднего значения.

Результаты исследования и их обсуждение

Гематологические показатели крови в исследуемых группах, отражающие общее количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрит представлены в таблице 1. Согласно результатам, в группах 1 и 2 (относительно группы контроля) была выявлена эритропения, которая характеризовалась снижением общего количества эритроцитов в 1,12 раза и 1,24 раза, соответственно. При внутригрупповом сравнении в группе 2 данный показатель был в 1,11 раза ниже, чем в группе 1. Количество гемоглобина в группах 1 и 2 снижалось в 1,13 раза и 1,23 раза, соответственно, относительно группы контроля. В группе 2 оно было ниже в 1,1 раза по сравнению с группой 1. Показатели гематокрита в обеих группах относительно группы контроля и при сравнении групп 1 и 2 также были снижены.

Таблица 1

Показатели красной крови у беременных в исследуемых группах

Показатели	Группа контроля	Группа 1	Группа 2
Размер выборки	35	44	41
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,35 (4,1; 4,54)	3,9 (3,75; 4,1) $p_{1,2} < 0,0001$	3,52 (3,4; 3,6) $p_1 < 0,0001$
Гемоглобин, г/л	123 (120; 126)	109 (108; 111) $p_{1,2} < 0,0001$	100 (97; 104) $p_1 < 0,0001$
Гематокрит, %	38,16 (37,4; 38,8)	36,8 (35,7; 37,8) $p_1 = 0,016, p_2 = 0,019$	35,18 (33,15; 37,2) $p_1 = 0,001$

Примечание: здесь и в таблицах 2 и 3: p_1 – значимость различий по сравнению с группой контроля, p_2 – значимость различий между группами 1 и 2.

На рисунке показана галерея видоизмененных форм эритроцитов, полученных при цитологическом исследовании мазков крови от беременных исследуе-

мых групп. Результаты цитометрического анализа мазков крови представлены в таблице 2.

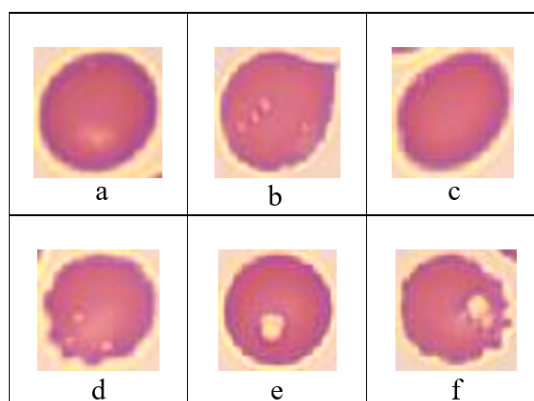


Рис. Галерея эритроцитов, полученная при обработке мазков крови от беременных с COVID-19 на автоматизированном комплексе «МЕКОС-Ц2»: а – дискоцит; b – дакриоцит; с – эллиптоцит; d – эхиноцит; e – платицит; f – дегенеративный эритроцит. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение $\times 400$.

Выявлено снижение количества дискоцитов в крови беременных в группах 1 и 2 относительно группы контроля в 1,1 раза и в 1,28 раза, соответственно, при сравнении групп 1 и 2 – в 1,16 раза. Среди трансформированных эритроцитов в группе 1 и 2 относительно группы контроля были повышены эхиноциты в 2,53 раза и в 3,42 раза, платициты – в 3,16 раза и в 2,99 раза, соответственно. В группе 2 повышенным было содержание эллиптоцитов в 2,2 раза, дакриоцитов в 2,7 раза и дегенеративных форм в 3,21 раза. При сравнении групп 1 и 2 содержание эллиптоцитов увеличивалось в 2,03 раза, дакриоцитов – в 2,24 раза, дегенеративных форм – в 1,93 раза. Выявленные изменения проявлялись в повышении показателей пойкилоцитоза в группах 1 и 2 относительно группы контроля в 1,68 и 2,85 раза, соответственно, при сравнении групп 1 и 2 – в 1,7 раза. Различий в количестве микроцитов, макроцитов и нормоцитов в подгруппах 1 и 2 относительно группы контроля и при внутригрупповом сравнении выявлено не было. Показатели анизоцитоза также значимо не изменялись.

Такой показатель как анизохромия, косвенно отражающий содержание железа в гемоглобине эритроцита, был снижен в группе 2 относительно группы контроля в 1,17 раза. Различий в группе 1 относительно группы контроля и при сравнении подгруппы 1 и 2 выявлено не было. Также отсутствовала разница в количестве полихроматофильных эритроцитов в группах 1 и 2 относительно группы контроля и при внутригрупповом сравнении, что по-нашему мнению, свидетельствует об отсутствии признаков гемолитической анемии и гиперактивации костномозгового кроветворения в ответ на дефицит кислорода.

Дополнительно был произведен расчет индексов трансформации эритроцитов, отражающих характер морфологической модификации клеток и вероятность гемолиза. Результаты представлены в таблице 3. Выявлено, что показатели индекса трансформации эритроцитов в группах 1 и 2 относительно группы контроля были повышены в 1,9 и 4,09 раза, соответственно, при сравнении групп 1 и 2 – в 2,14 раза. Показатели индекса обратимой трансформации эритроцитов были

повышены в группе 1 и 2 относительно группы контроля в 1,75 раза и в 2,5 раза, при сравнении групп 1 и 2 значимо не изменялись. Значения индекса необратимой трансформации эритроцитов были повышены в

группе 1 и 2 относительно группы контроля в первой группе в 1,1 раза и в 2,5 раза, соответственно, при сравнении группы 1 и 2 – в 2,33 раза.

Таблица 2

Содержание морфологических форм эритроцитов в крови у беременных в исследуемых группах (%)

Показатели	Группа контроля	Группа 1	Группа 2
Размер выборки	35	44	41
Дискоциты	90,8 (89,83; 92,35)	84,15 (78,30; 87,15) $p_1, p_2 < 0,001$	74,15 (66,20; 81,60) $p_1 < 0,001$
Эхиноциты	1,84 (0,00; 3,18)	4,66 (3,10; 5,87) $p_1 < 0,001, p_2 = 0,066$	6,29 (3,08; 9,23) $p_1 < 0,001$
Эллиптоциты	2,81 (1,48; 3,3)	3,11 (1,75; 4,25) $p_1 = 0,45, p_2 = 0,025$	6,32 (2,18; 9,9) $p_1 = 0,033$
Дакриоциты	0,34 (0,00; 0,68)	0,41 (0,0; 0,5) $p_1 = 0,942, p_2 = 0,007$	0,92 (0,23; 1,3) $p_1 = 0,014$
Платициты	0,79 (0,00; 1,63)	2,5 (0,35; 5,18) $p_1 = 0,043, p_2 = 0,814$	2,36 (0,83; 3,13) $p_1 = 0,014$
Дегенеративные	3,8 (2,23; 5,50)	6,31 (3,33; 7,68) $p_1 = 0,101, p_2 = 0,008$	12,2 (4,75; 15,53) $p_1 < 0,001$
Микроциты	15,11 (5,90; 21,30)	11,88 (1,53; 19,43) $p_1 = 0,425, p_2 = 0,778$	14,77 (4,03; 20,53) $p_1 = 0,422$
Макроциты	1,11 (0,00; 1,53)	1,21 (0,0; 2,05) $p_1 = 0,848; p_2 = 0,076$	3,51 (0,43; 3,93) $p_1 = 0,077$
Нормоциты	83,74 (78,25; 92,2)	86,9 (79,83; 95,58) $p_1 = 0,284, p_2 = 0,323$	81,74 (74,88; 93,18) $p_1 = 0,962$
Пойкилоцитоз	9,99 (8,15; 10,75)	16,74 (12,85; 21,70) $p_1, p_2 < 0,001$	28,5 (18,4; 33,8) $p_1 < 0,001$
Анизоцитоз	6,74 (6,23; 7,33)	6,56 (5,83; 7,08) $p_1 = 0,330, p_2 = 0,054$	7,32 (6,43; 8,18) $p_1 = 0,200$
Анизохромия	15,64 (11,98; 16,63)	16,71 (11,63; 20,23) $p_1 = 0,505, p_2 = 0,121$	18,33 (15,05; 20,85) $p_1 = 0,012$
Полихроматофилы	1,39 (0,00; 2,05)	1,28 (0,00; 1,58) $p_1 = 0,840, p_2 = 0,139$	0,60 (0,00; 0,98) $p_1 = 0,290$

Таблица 3

Показатели соотношения патологических и нормальных форм эритроцитов циркулирующей крови в исследуемых группах

Показатели	Группа контроля	Группа 1	Группа 2
Размер выборки	35	44	41
Индекс трансформации эритроцитов	0,11 (0,09; 0,12)	0,21 (0,15; 0,28) $p_1, p_2 < 0,001$	0,45 (0,23; 0,51) $p_1 < 0,001$
Индекс обратимой трансформации эритроцитов	0,04 (0,0; 0,04)	0,07 (0,04; 0,07) $p_1 < 0,001, p_2 = 0,071$	0,10 (0,04; 0,14) $p_1 < 0,001$
Индекс необратимой трансформации эритроцитов	0,14 (0,07; 0,11)	0,15 (0,10; 0,19) $p_1 = 0,003, p_2 < 0,001$	0,35 (0,18; 0,38) $p_1 < 0,001$

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что перенесенная в третьем триместре беременности COVID-19 инфекция сопряжена с изменениями в системе красной крови, степень выраженности которых была связана с тяжестью заболевания. Из 85 обследованных беременных с COVID-19 в третьем триместре беременности у 60 (70,6%) была лабораторно подтверждена анемия. Анемия легкой степени выявлена у 19 (43,18%) беременных с легким течением COVID-19 и у 25 (56,82%) – в группе беременных со среднетяжелым течением заболевания. Анемия средней степени тяжести – только у беременных со среднетяжелым течением COVID-19 (у 43,18%). Дальнейший расчет показал, что среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности увеличивает риск развития анемии у беременных в 2,27 раза (OR=2,27; 95% ДИ: 1,82-2,83).

Согласно существующей гипотезе гемоглобин в эритроцитах может быть потенциальной мишенью для SARS-CoV-2. В работе Wenzhong Liu и коллег [8] показано, что ORF8, и поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 связывается с порфирином в молекуле гемоглобина, а ORF1ab, ORF10 и ORF3a взаимодействуют с β 1-цепью гемоглобина, что вызывает вытеснение ионов железа из гема. Высвободившийся атом железа может запускать процессы окислительной модификации эритроцитов и их разрушение, что нарушает процессы микроциркуляции в легких, усиливает воспаление и приводит к изменению их структуры. В такой ситуации возможно появление тромботических осложнений, которые являются следствием гиперактивированного взаимодействия эритроцитов и тромбоцитов, возникающего из-за повышения уровня ферритина в крови у больных с тяжелым течением COVID-19 [13]. Также важно и то, что проникновение SARS-CoV-2 в эритроциты запускает процесс окислительной модификации белков и липидов клеточной мембраны, увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция и снижает устойчивость клеток к механическому стрессу [13]. Однако точную последовательность событий установить пока невозможно.

Вместе с тем известно, что активные формы кислорода и продукты липопероксидации липидов инициируют процесс гибели зрелых эритроцитов или эриптоз [14]. Эриптоз характеризуется нарушением ионного обмена, накоплением церамидов, везикуляцией поверхности эритроцитов, скремблированием фосфолипидов мембраны под действием скрамблазы, что приводит к изменению асимметрии мембраны из-за экспозиции фосфатидилсерина на наружном липидном монослое. Все это может влиять на механическую стойкость мем-

браны и вызывать лизис эритроцитов [15]. Нами выявлено зависимое от тяжести течения COVID-19 у беременных снижение общего количества эритроцитов и их нативных форм – дискоцитов в крови. Увеличение числа видоизмененных форм в общей популяции эритроцитов, о чем также свидетельствуют показатели пойкилоцитоза, может выступать неблагоприятным прогностическим признаком тяжести течения заболевания у беременных. Обращало внимание и увеличение значений индекса необратимой трансформации эритроцитов, наиболее выраженное в группе беременных со среднетяжелым течением COVID-19, что также может свидетельствовать о повышении риска гемолиза и развития тромботических нарушений.

Следует отметить, что морфологически измененные эритроциты не могут эффективно транспортировать кислород, что приводит к гипоксемии и гипоксии, поддерживающим воспаление и повреждение паренхимы легких и микроциркуляторного русла [16]. Естественно, что нарушение микроциркуляции негативно скажется не только на состоянии легких, но и на гемодинамике фетоплацентарного комплекса. Последнее может приводить к осложнению течения беременности, развитию плацента-ассоциированных нарушений (задержка развития плода, преэклампсия), о чем свидетельствуют данные отечественных исследователей и результаты нашей предыдущей работы [17, 18], а также к повышению риска ишемически-гипоксических поражений головного мозга у новорожденных [18].

Заключение

Среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности по сравнению с его легкой формой ассоциировано с более выраженными изменениями в системе красной крови у беременных, характеризующимися снижением количества эритроцитов и гемоглобина, развитием анизохромии и пойкилоцитоза. Все это является признаком анемии, степень выраженности которой связана с тяжестью течения COVID-19, что может иметь значение в патогенезе осложнений беременности.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardona-Pérez J.A., Villegas-Mota I., Helguera-Repetto A.C., Acevedo-Gallegos S., Rodríguez-Bosch M., Aguinaga-Ríos M., Coronado-Zarco I., León-Juárez M., Aguilar-Ayala D., Valdespino-Vázquez M.Y., Moreno-Verduzco E.R., Rivera M.A., Valencia-Contreras C., Gómez-Sousa M.L., Solís-Paredes M., Frías-Madrid B., Velasco-Téllez C., Rodri-

- guez-Aldama J.C., Avila-Sosa V., Galván-Contreras R., Figueroa-Damian R., Cortés-Bonilla M., Estrada-Gutierrez G., Espino-Y-Sosa S., Irlés C. Prevalence, clinical features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms: Results from universal screening in a tertiary care center in Mexico City, Mexico // PLoS One. 2021. Vol.16, Iss.4. Article number:e0249584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249584>
2. Ferreira G., Blasina F., Rodríguez Rey M., Anesetti G., Sapiro R., Chavarría L., Cardozo R., Rey G., Sobrevia L., Nicolson G.L. Pathophysiological and molecular considerations of viral and bacterial infections during maternal-fetal and neonatal interactions of SARS-CoV-2, zika, and mycoplasma infectious diseases // Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis. 2022. Vol.1868, Iss.1. Article number:166285. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166285>
3. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Лязгян К.С., Жуковец И.В., Кривошекова Н.А. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып 90. С.74–82. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>
4. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19 // Сеченовский вестник. 2020. Т.11. №2. С.50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>
5. Адамян Л.В., Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Вечорко В.И., Азнаурова Я.Б., Кобышева О.В. Восстановление репродуктивного здоровья женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Некоторые аспекты // Проблемы репродукции. 2020. Т.26, №4. С.6–13. <https://doi.org/10.17116/repro2020260416>
6. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19 // Physiol. Rev. 2021. Vol.101, Iss.1. P.303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
7. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Smirnova N.A., Demura O.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. The clinical course of community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2 in pregnant women // Eur. Respir. J. 2021. Vol.58, Iss.S65(Suppl.). Article number:PA287. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA287>
8. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // Biol. Med. Chemistry. 2020. Vol.5. Article number:38. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>
9. Hirschhorn T., Stockwell B.R. The development of the concept of ferroptosis // Free Radic. Biol. Med. 2019. Vol.133, P.130–143. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043>
10. Евтюгина Н.Г., Санникова С.С., Пешкова А.Д., Сафиуллина С.И., Андрианова И.А., Тарасова Г.Р., Хисматуллин Р.Р., Абдуллаева Ш.М., Литвинов Р.И. Количественные и качественные изменения клеток крови при COVID-19 // Казанский медицинский журнал. 2021. Т.102, №2. С.141–155. <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-141>
11. Смирнова Н.А., Жуковец И.В., Андриевская И.А., Абулдинов А.С., Кривошекова Н.А., Давиденко Е.Ф. Исходы беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 // Амурский медицинский журнал. 2022. №1(32). С.47–53. https://doi.org/10.22448/23115068_2022_1_47
12. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А., Боев С.Ф., Сазонов В.В. Клетки крови: современные технологии их анализа. Москва: Триада-Фарм, 2002. 535 с. EDN: WBYJNP.
13. Mendonça M.M., da Cruz K.R., Pinheiro D.D.S., Moraes G.C.A., Ferreira P.M., Ferreira-Neto M.L., da Silva E.S., Gonçalves R.V., Pedrino G.R., Fajemiroye J.O., Xavier C.H. Dysregulation in erythrocyte dynamics caused by SARS-CoV-2 infection: possible role in shuffling the homeostatic puzzle during COVID-19 // Hematol. Transfus. Cell Ther. 2022. Vol.44, Iss.2. P.235–245. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.01.005>
14. Berzuini A., Bianco C., Migliorini A.C., Maggioni M., Valenti L., Prati D. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia // Blood Transfus. 2021. Vol.19, Iss.1. P.34–36. <https://doi.org/10.2450/2020.0242-20>
15. Alghareeb S.A., Alfihli M.A., Fatima S. Molecular mechanisms and pathophysiological significance of eryptosis // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol.24, Iss.6. Article number:5079. <https://doi.org/10.3390/ijms24065079>
16. Jankauskas S.S., Kansakar U., Sardu C., Varzideh F., Avvisato R., Wang X., Matarese A., Marfella R., Ziosi M., Gambardella J., Santulli G. COVID-19 causes ferroptosis and oxidative stress in human endothelial cells // Antioxidants (Basel). 2023. Vol.12, Iss.2. Article number:326. <https://doi.org/10.3390/antiox12020326>
17. Аллахаев Д.З., Петров Ю.А., Чернавский В.В. Новая коронавирусная инфекция: клинические и патогенетические аспекты течения COVID-19 у беременных // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. Т.23, №8. С.57–62. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-57-62>
18. Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В., Ничкало Д.А. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 84. С.77–85. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>

REFERENCES

1. Cardona-Pérez J.A., Villegas-Mota I., Helguera-Repetto A.C., Acevedo-Gallegos S., Rodríguez-Bosch M., Aguinaga-Ríos M., Coronado-Zarco I., León-Juárez M., Aguilar-Ayala D., Valdespino-Vázquez M.Y., Moreno-Verduzco E.R., Rivera M.A., Valencia-Contreras C., Gómez-Sousa M.L., Solís-Paredes M., Frías-Madrid B., Velasco-Téllez C., Rodri-

- guez-Aldama J.C., Avila-Sosa V., Galván-Contreras R., Figueroa-Damian R., Cortés-Bonilla M., Estrada-Gutierrez G., Espino-Y-Sosa S., Irlés C. Prevalence, clinical features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms: Results from universal screening in a tertiary care center in Mexico City, Mexico. *PLoS One* 2021; 16(4):e0249584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249584>
2. Ferreira G., Blasina F., Rodríguez Rey M., Anesetti G., Sapiro R., Chavarria L., Cardozo R., Rey G., Sobrevia L., Nicolson G.L. Pathophysiological and molecular considerations of viral and bacterial infections during maternal-fetal and -neonatal interactions of SARS-CoV-2, zika, and mycoplasma infectious diseases. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2022; 1868(1):166285. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166285>
3. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Krivoschekova N.A. [Hypoxia and oxidative stress in COVID-19 as factors affecting the course of the disease and the development of complications in pregnancy]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin physiology and pathology of respiration* 2023; 90:74–82 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>
4. Bolevich S.B., Bolevich S.S. [Complex mechanism of covid-19 development]. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov medical journal* 2020; 11(2):50–61 (in Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>
5. Adamyan L.V., Baibarina E.N., Filippov O.S., Vechorko V.I., Aznaurova Ya.B., Konysheva O.V. [Restoration of reproductive health in women who recover from COVID-19. Several aspects]. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2020; 26(4):6–13 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro2020260416>
6. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.* 2021; 101(1):303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
7. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Smirnova N.A., Demura O.V., Abuldinov A.S., Lyazgiyan K.S., Kolosov V.P. The clinical course of community-acquired pneumonia caused by sars-cov-2 in pregnant women. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(S65):PA287. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA287>
8. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *Biol. Med. Chemistry* 2020; 5: 38. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>
9. Hirschhorn T., Stockwell B.R. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 133:130–143. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043>
10. Evtugina N.G., Sannikova S.S., Peshkova A.D., Safiullina S.I., Andrianova I.A., Tarasova G.R., Khismatullin R.R., Abdullaeva Sh.M., Litvinov R.I. [Quantitative and qualitative changes in blood cells associated with COVID-19]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan medical journal* 2021; 102(2):141–155 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-141>
11. Smirnova N.A., Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Abuldinov A.S., Krivoschekova N.A., Davidenko E.F. [Outcomes of pregnancy and childbirth and the condition of newborns in the women with community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2]. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2022; 1(32):47–53 (in Russian). https://doi.org/10.22448/23115068_2022_1_47
12. Kozinets G.I., Pogorelov V.M., Shmarov D.A., Boev S.F., Sazonov V.V. [Blood cells: modern technologies for their analysis]. Moscow: Triada-Farm; 2002 (in Russian).
13. Mendonça M.M., da Cruz K.R., Pinheiro D.D.S., Moraes G.C.A., Ferreira P.M., Ferreira-Neto M.L., da Silva E.S., Gonçalves R.V., Pedrino G.R., Fajemiroye J.O., Xavier C.H. Dysregulation in erythrocyte dynamics caused by SARS-CoV-2 infection: possible role in shuffling the homeostatic puzzle during COVID-19. *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2022; 44(2):235–245. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.01.005>
14. Berzuini A., Bianco C., Migliorini A.C., Maggioni M., Valenti L., Prati D. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia. *Blood Transfus.* 2021; 19(1):34–36. <https://doi.org/10.2450/2020.0242-20>
15. Alghareeb S.A., Alfihli M.A., Fatima S. Molecular mechanisms and pathophysiological significance of eryptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(6):5079. <https://doi.org/10.3390/ijms24065079>
16. Jankauskas S.S., Kansakar U., Sardu C., Varzideh F., Avvisato R., Wang X., Matarese A., Marfella R., Ziosi M., Gambardella J., Santulli G. COVID-19 Causes ferroptosis and oxidative stress in human endothelial cells. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(2):326. <https://doi.org/10.3390/antiox12020326>
17. Allakhyarov D.Z., Petrov Yu.A., Chernavsky V.V. [New coronavirus infection: clinical and pathogenetic aspects of COVID-19 in pregnant women]. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's = Medical & pharmaceutical journal Pulse* 2021; 23(8):57–62 (in Russian). <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-57-62>
18. Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoschekova N.A., Smirnova N.A., Petrova K.K., Kharchenko M.V., Nikachalo D.A. [First effects of the COVID-19 pandemic: pregnancy complications, newborn health and expected reproductive losses]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin physiology and pathology of respiration* 2022; 84:77–85 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>

Информация об авторах:

Ольга Леонидовна Кутепова, канд. биол. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: helga1509_84@mail.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irinaandrievskaja@rambler.ru

Author information:

Ol'ga L. Kutepova, PhD (Biol.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: helga1509_84@mail.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irinaandrievskaja@rambler.ru

Поступила 02.05.2024
Принята к печати 30.05.2024

Received May 02, 2024
Accepted May 30, 2024
