

C.Z.U.: 616.155.1-008:616-056.52:616.9 8:578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.18>

DEREGLĂRI MORFOFUNCȚIONALE ALE ERITROCITELOR LA PACIENȚII OBEZI CU INFECȚIE SARS-COV-2

Tatiana GHELIMICI¹ ORCID ID 0000-0001-6566-2943

Iulianna LUPAȘCO¹ ORCID ID 0000-0002-1282-508

Gheorghe HAREA¹ ORCID ID 0009-0007-7037-8219

Inna VENGHER¹ ORCID ID 0000-0001-9702-1059

Liudmila GOLOVATIUC¹ ORCID ID 0000-0002-5570-625X

Daniella LUPAȘCO¹ ORCID ID 0000-0003-1876-6322

Tatiana BURDA² ORCID ID 0000-0002-1274-400

Kalina BUGOR² ORCID ID 0009-0000-4452-8593

¹Laboratorul de Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: glmtt14@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Persoanele obeze în COVID-19 au fost mai susceptibile de a dezvolta tulburări metabolice.

Scopul studiului: Detectarea modificărilor morfo-funcționale indicilor eritrocitari MCH și RDW și nivelurilor de feritină serică la pacienții obezi, cu COVID-19.

Materiale și metode. Au fost examinați 44 de pacienți cu patologii hepatice cronice: bărbați – 27 (61.62%), femei – 17 (38.8%), vârsta medie a fost de 55.16±4.5 ani, care au fost divizați în 4 loturi (Lt): Lt I (n=9) pacienți cu indicele de masă corporală (IMC) 30 – 34.9 kg/m², Lt II (n=8) – IMC=35 – 39.9 Lt III (n=10) cu IMC>40 kg/m² și lotul de comparație (LC) (n=17) pacienți cu COVID-19, normoponderali. Gradul de obezitate a fost determinat prin valoarea indicelui de masă corporală (IMC) – raportul dintre greutatea corporală în kilograme și pătratul înălțimii în metri (kg/m²).

Rezultatele obținute. Eritrocitele în Lt I a constituit 4.67±0.16, p≥0.05 în Lt II – 4.82±0.1 p≤0.05 și în Lt III – 4.82±0.2, p≥0.05, vs LC – 4.68±0.13. (10⁶/ul), RDW are o valoare maximală în Lt III – 13±0.3, p≤0.05 în Lt I – 12±0.3, p≤0.05, și în Lt II – 12.7±0.13, p≤0.01 vs Lc – 12.15±0.14(%). MCH – în Lt I – 28±0.6, p≤0.01 în Lt II – 26±0.3, p≤0.001 și în Lt III – 24.0±0.8, p≤0.001 vs cu LC – 30.4±0.5 (pg). A stabilit o tendință de creștere a nivelului de feritină – în Lt I – 455±18.3, p≤0.05, în Lt II – 468±18, p≤0.01 fiind mai crescut în Lt III – 551±11.4 ng/ml, p≤0.001 vs LC – 447.4±18.4 ng/ml.

Concluzii. Rezultatele studiilor efectuate confirmă prezența tulburărilor morfofuncționale ale eritrocitelor și indicilor eritrocitari cu o creștere a feritinei serice la pacienții hepatici obezi cu Covid-19 direct proporțională cu creșterea indicelui de masă corporală.

Cuvinte cheie: obezitate, indice de masă corporală (IMC), Eritrocite, indicele eritrocitare RDW, MCH, feritina serică.

Summary. Morphofunctional disorders of erythrocytes in obese patients with SARS-CoV-2 infection.

Introduction. Individuals with obesity and COVID-19 were more likely to have metabolic disorders.

Objective: To identify morphofunctional changes in erythrocyte MCH and RDW indicators, serum levels of red blood cells and ferritin in obese patients with COVID-19.

Material and methods. The examined 44 patients: men – 27 (61.62%), women – 17 (38.8%), mean age 55.16±4.5 years were divided into 4 groups: Group I (n=9) patients with body mass index (BMI) 30 – 34.9 kg/m², Gr. II (n=8) – BMI – 35–39.9, Gr. III (n=10) with BMI>40 kg/m² and comparison group (Gr.k) (n=17) patients with COVID-19, with normal weight. The degree of obesity was determined by BMI (body mass index) – the ratio of body weight in kilograms to the square of height in meters (kg/m²).

Results obtained. Erythrocytes were found in Gr.I – 4.67±0.16, p≥0.05 in Gr. II – 4.82±0.1 p≤0.05, in Gr. III – 4.82±0.2, p≥0.05, compared to Gr.k – 4.68±0.13 (10⁶/ul), RDW index was maximally increased in Gr. III – 13±0.3, p≤0.05, in Gr. II – 12.7±0.13, p≤0.01 in Gr. I – 12±0.3, p≤0.05, compared to Gr.k – 12.15±0.14 (%). MCH index – in Gr. I – 28±0.6, p≤0.01, in Gr. II – 26±0.3, p≤0.001 and in Gr. III – 24.0±0.8, p≤0.001 compared to Gr.k – 30.4±0.5 (pg). There was a tendency to increase serum ferritin levels – in Gr. I – 455±18.3, p≤0.05, in Gr. II – 468±18, p≤0.01, been higher in Gr. III – 551±11.4 ng/ml, p≤0.001 compared to Gr.k – 447.4±18.4 (ng/ml.).

Conclusions. The results of the studies confirm the presence of morphofunctional disorders of erythrocytes and erythrocyte indices with an increase in serum ferritin in obese hepatic patients with Covid-19 directly proportional to the increase in body mass index.

Keywords: obesity, body mass index (BMI), erythrocytes, erythrocyte indices RDW, MCH, serum ferritin.

Rezюме. Морфофункциональные нарушения эритроцитов у больных ожирением с инфекцией SARS-CoV-2.

Введение. У лиц с ожирением и с COVID-19 были выявлены метаболические нарушения.

Цель исследования: Выявить морфофункциональные изменения показателей эритроцитарных индексов MCH и RDW, уровни эритроцитов и ферритина в сыворотке крови у пациентов с ожирением, больных COVID-19.

Материалы и методы. Обследованные 44 пациента: мужчин – 27 (61.62%), женщин – 17 (38.8%), средний возраст 55.16 ± 4.5 лет были разделены на 4 группы: Группа I (n=9) пациенты с индексом массы тела (ИМТ) $30 - 34.9$ кг/м², Гр. II (n=8) – ИМТ=35 – 39.9, Гр. III (n=10) с ИМТ>40 кг/м², группа сравнения (Гр. к) (n=17) пациенты с COVID-19, с нормальным весом. Степень ожирения определяли по значению индекса массы тела (ИМТ) – отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м²).

Полученные результаты. Эритроциты выявлены в Гр. I – 4.67 ± 0.16 , $p \geq 0.05$ во Гр. II – 4.82 ± 0.1 , $p \leq 0.05$, в Гр. III – 4.82 ± 0.2 , $p \geq 0.05$, в сравнении с Гр. к. – 4.68 ± 0.13 (10⁶/ul), Индекс RDW максимально увеличен в Гр. III – 13 ± 0.3 , $p \leq 0.05$, во Гр. II – 12.7 ± 0.13 , $p \leq 0.01$ в Гр. I – 12 ± 0.3 , $p \leq 0.05$, в сравнении с Гр. к. – 12.15 ± 0.14 (%).

Выводы. Результаты проведенных исследований подтверждают наличие морфофункциональных нарушений эритроцитов и эритроцитарных индексов при повышении уровня сывороточного ферритина у больных ожирением с COVID-19, прямо пропорционально увеличению индекса массы тела.

Ключевые слова: ожирение, индекс массы тела (ИМТ), эритроциты, RDW, MCH, сывороточный ферритин.

Introducere.

Pandemia cauzată de infecția SARS-CoV-2, care s-a dezvoltat la sfârșitul anului 2019 cu start din Republica Populară Chineză (Wuhan, provincia Hubei), a devenit o problema majoră multitanțențială cu implicarea aspectelor sociale, medicale, economice, logistice. Dar cele mai mari schimbări a suferit sănătatea oamenilor [1]. Boala COVID-19 a devenit cauza la peste 64 de milioane de cazuri de boală și 1.5 milioane de decese în ultimii patru ani și aceste cifre sunt în creștere permanentă. Infecția virală cu SARS-CoV-2 rămâne până în prezent o provocare pentru medici din diferite specialități, fiind o patologie care cauzează afecțiuni multisistemice, la baza cărora sunt procese de disfuncție endotelială și tromboinflamare, tulburarea răspunsului imun cu dezvoltarea furtunei citokinice [2]. Pentru prevenirea complicațiilor fatale și proceselor evolutive majore au fost identificați predictorii și factorii de risc al rezultatelor nefavorabile în contextul infecției virale cu SARS-CoV-2: vârsta înaintată, sexul masculin, prezența patologiilor cronice preexistente (boli cardiovasculare, pulmonare, hepatice, diabetul zaharat), și, nu în ultimul rând, patologii metabolice și obezitatea. Inițial, în primele studii de cohortă consacrate infecției SARS-CoV-2, obezitatea nu a fost subiectul de interes [3]. Ulterior cercetătorilor din Statele Unite, în premieră au arătat dovezi epidemiologice, conform cărora 25% dintre pacienții cu COVID-19 cu patologii asociate erau cu masa corporală crescută sau obezi [4]. Potrivit Centrului pentru Control și Prevenirea Bolilor, persoanele obeze au fost mai susceptibile de a dezvolta sindromul de detresă respiratorie acută, evoluție severă a bolii din cauza tulburărilor pronunțate ale reacțiilor imune înnăscute și adaptative ale organismului, cu mortalitate crescută din cauza COVID-19 [5].

La pacienții obezi în timpul fazei acute a COVID-19 au fost detectate leziuni vasculare cauzate de disfuncția endotelială, hipoxemie, hipercoagulabilitate și inflamație trombotică [6].

Multe studii au arătat o incidență crescută a obezității la pacienții infectați cu SARS-CoV-2: Datele publicate de American Heart Association, care au inclus informații clinice despre 7606 pacienți confirmați cu COVID-19, au arătat că 61% dintre pacienții spitalizați erau supraponderali, în timp ce doar 28% aveau o greutate normală [7]. Mai mult decât atât, un studiu olandez a arătat că 90% dintre pacienții cu insuficiență respiratorie cu COVID-19 au avut un IMC mai mare de 30 kg/m² și s-a constatat o corelație între severitatea bolii și creșterea IMC [8]. Băzându-se pe datele noi, au fost supliniți factorii de risc existenți pentru pacienții cu COVID-19 (vârsta înaintată, obezitatea, hipertensiunea arterială ș.a.) ce caracterizează un context deja preexistent de disfuncții ale metabolismului, inclusiv cel imun, ale sistemului cardiovascular și altor organe și sisteme interne vitale. Aceste afecțiuni precedă semnele de furtună citokinică, provocând o reacție inflamatorie sistemică, care determină vulnerabilitatea pacienților la evoluția patologiilor cronice preexistente cu manifestări poliorganice în cadrul replicării și răspândirii virusului. Aceste date sunt dovedite de nivelurile ridicate ale markerilor biologici [9].

Pe fondalul obezității, din cauza inflamației metabolice cronice, se micșorează nivelurile de adiponectină și oxid nitric, și imunocitele se infiltrază liber în țesutul adipos (ȚA), cu eliberarea factorilor inflamatorii, exercitând efecte adverse asupra celulelor endoteliale vasculare periferice [10]. Țesut adipos hipertrofic conține un număr crescut de adipocite încărcate cu lipide și alte celule rezidente ale țesutului adipos, care exprimă activ ACE2 și devin

celule țintă pentru SARS-Cov2, activându-i replicarea și răspândirea [10]. Nivelurile crescute de citokine, adiponectină și leptină în ȚA activează o cascadă de reacții de semnalizare a citokinelor, cu implicarea interleukinei IL-6 și receptorului său IL-6R, cu perturbarea răspunsurilor macro și microvasculare în timpul infecției virale, cu dezvoltarea inflamației poliorganice [10].

La pacienții cu COVID-19 și obezitate, datorită tropismului virusului SARS-CoV-2, s-a observat persistența prelungită a acestuia în ȚA și eliminarea întârziată a lui din organele afectate și din ȚA din jur, ceea ce favorizează formarea de noi tulpini virulente în 42% din cazuri [11].

Infecția cu SARS-CoV-2 la pacienții obezi activează nu numai căile inflamatorii cu dereglarea citokinelor, adiponectinei și leptinei, dar și sistemul renină-angiotensină (RAS) cu dezvoltarea reacțiilor macro- și microvasculare, ceea ce în rândul său potențează procesele de inflamație, vasodilatație și creșterea permeabilității membranei bazale. Sistemul renină-angiotensină activat stimulează producția de endotelină, cu dezvoltarea disfuncției endoteliale, vasoconstricție cu activarea proceselor procoagulante/hipercoagulante. Creșterea permeabilității endoteliale în obezitate permite virusului să treacă prin endoteliu și să infecteze pneumocitele, eritrocitele, și alte celule, declanșând inflamația și stresul oxidativ celular și tisular [12].

Infecția cu coronavirus se manifestă cu leziuni pulmonare acute, hipoxie și dispnee. Dar important este că la pacienții cu COVID-19, cu stare normală, fără leziuni pulmonare, a fost detectată o oxigenare insuficientă a sângelui (o hipoxie latentă) [13]. Aceste date au determinat mai mulți cercetători ca să presupună implicarea directă a globulelor roșii în patogeneza infecției cu coronavirus [13].

Eritrocitele (Er) sunt celule vitalele ale organismului, diferențiate, fără nucleu, cu prezența hemoglobinei (95% din masa lor) în citoplasmă, ele au funcție de transport al oxigenului către celule și dioxidului de carbon din celule. Eritrocitele circulă în sânge timp de 120 de zile, apoi se distrug de macrofagele din ficat, splină și măduva osoasă, stimulând procesul de maturare funcțională a celulelor tinere. Fierul seric (Fe) este desprins din hemoglobină (Hb) și depozitat sub formă de feritină (Fr) în splină pentru resinteza Hb. Rezidulul hem al moleculei Hb se leagă de albumină și este transportat la ficat, unde este parțial degradat, conjugat și excretat prin conductele biliare și vezica biliară sub formă de bilirubină biliară [14].

Virusul SARS-CoV-2, datorită activității proteinelor sale nestructurale, pătrunde în eritrocitele

circulante și, pe fondul inflamației și al oxidării accentuate a fosfolipidelor membranare și al N-glicozilării, perturbă funcțiile Er [14]. Afectarea structurală a membranelor plasmactice ale Er poate duce la tulburări morfofuncționale ale acestora, distrugerea lor cu eliberare excesivă de ioni liberi de Fe, provocând hemoglobinopatii cu niveluri crescute ale feritinei serice și modificări reologice [15]. Virusul SARS-CoV-2 poate infecta celulele direct sau prin semnalizare intercelulară de către celulele infectate. Severitatea răspunsurilor celulare la virusul SARS-CoV-2 diferă în funcție de nivelul încărcăturii virale, de gama de expresie a receptorului ACE2 în fiecare organ infectat, de starea sistemului imunitar, de metabolism, de genetica pacientului, de vârstă, de sex și de prezența comorbidităților [16].

Un alt aspect important care atrage atenție este apariția frecventă a anemiei în cadrul patologiilor inflamatorii cronice. Obezitatea, fiind o stare de inflamație cronică lentă, tot este frecvent asociată cu scăderea nivelului Hb și al globulelor roșii [17]. Modificările stării funcționale a Er în obezitate și sindrom metabolic pot fi asociate cu activarea peroxidării lipidelor membranare și cu perturbarea structurii proteinelor. Radicalii liberi formați în interiorul eritrocitelor duc la un dezechilibru oxidativ-reductiv, la formarea de meth-Hb, cu lezarea integrității celulare. De o altă parte, alterarea compoziției lipidice membranare reduce plasticitatea și fluiditatea eritrocitelor [17].

Conform datelor mai multor autori, la pacienții obezi, pe fondul progresiei severității COVID-19, s-au observat modificări pronunțate ale indicilor hematologici-eritrocitari [18]. Evoluția imprevizibilă a pandemiei COVID-19, dezvoltarea de noi variante mutante ale agentului patogen cu sindrom respirator acut sever, însoțit de dispnee, hipoxie și hipoxemie severă, necesită un studiu detaliat al unor metode complexe suplimentare de diagnostic pentru predicția în timp util a evoluției acestei patologii [19]. Având în vedere datele descrise mai sus, a apărut întrebarea dacă există o legătură între obezitate în cadrul infecției cu COVID-19 pe fondal de patologii hepatice și modificările ale componentelor sângelui.

Scopul studiului.

Detectarea modificărilor morfo-funcționale ale eritrocitelor, cu studierea nivelurilor de feritină serică la pacienți obezi, în cadrul infecției cu Sars-Cov-2.

Materiale și metode.

Studiul nostru prezintă o serie retrospectivă de cazuri ale 44 pacienți cu COVID-19 confirmat, spitalizați în IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica

Moldova. Pacienții au fost spitalizați în perioada martie 2020 – februarie 2022. Diagnosticul de COVID-19 a fost stabilit, conform protocolului, în baza simptomelor clinice și rezultatului reacției în lanț a polimerazei cu transcripție inversă (RT-PCR) și a tomografiei computerizate a plămânilor [20]. Patologia hepatică cronică a fost stabilită de către specialiștii gastroenterologi din cadrul Laboratorului de gastroenterologie [21]. Gradul de obezitate a fost determinat prin valoarea indicelui de masă corporală (IMC) – raportul dintre greutatea corporală în kilograme și pătratul înălțimii în metri (kg/m^2).

Au fost examinați 44 de pacienți: bărbați – 27 (61.62%), femei – 17 (38.8%). Vârsta medie a fost de 55.16 ± 4.5 ani. Pacienții au fost împărțiți în 4 loturi: lotul I (n=9) au fost pacienți cu indicele de masă corporală (IMC) $30 - 34.9 \text{ kg}/\text{m}^2$, vârsta 56.9 ± 4.2 ani, lotul II (n=8) – IMC= $35-39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$, vârsta 55.9 ± 3.6 ani, lotul III (n=10) pacienți cu IMC $>40 \text{ kg}/\text{m}^2$, vârsta 55.9 ± 3.7 ani, lotul IV a constituit lotul de comparație (LC) și a inclus pacienți (n=17) infectați cu virusul Sars-Cov-2, normoponderali, vârsta 56.83 ± 4.3 ani.

La toți pacienții au fost examinați parametrii de laborator – hemoleucograma completă cu determinarea eritrocitelor circulante și indicelor eritrocitari prin metoda fluocitometrică – conținutul mediu de hemoglobină în Er MCH /mean corpuscular hemoglobin, picograme (pg) - arată masa de proteine care conțin fier într-o celulă roșie, RDW(%) – lățimea de distribuție a eritrocitelor, și feritina serică (ng/ml) a fost investigată prin metoda imuno-turbidimetrică cantitativă.

Pentru efectuarea studiului respectiv a fost obținut aviz favorabil al Comitetului de etică a cercetării din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Nr. 10 din 18.12.2024.

Datele necesare au fost extrase din fișele medicale electronice ale pacienților, folosind un protocol de date standardizat elaborat. Informația examinată a inclus: date demografice, istoric medical, comorbidități majore, simptome clinice, constatări fizice, datele de laborator și instrumentale. Fișele medicale ale pacienților au fost analizate de un grup de cercetare de profil gastroenterologic [21].

Analiza statistică: procentele și mediile, cât și eroarea mediei au fost utilizate pentru evaluarea și analiza variabilelor, semnificația diferențelor (p) a fost evaluată cu ajutorul testului U Mann-Whitney pentru obținerea rezultatelor veridice.

Studiul a fost efectuat în cadrul proiectului de cercetare cu titlu „Interacțiunile metabolice nutriționale și psihosociale în boala ficatului steatotic asociată disfuncției metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul bolnavilor”.

Rezultatele obținute.

În cadrul studiului au fost evaluați indicii hematologici la pacienții cu patologii hepatice cronice, obezi, cu infecție virală COVID-19 în faza acută.

Valoarea eritrocitelor circulante în lotul (Lt) I a constituit 4.67 ± 0.16 , $p \geq 0.05$ vs control, în Lt II – 4.82 ± 0.1 $p \leq 0.05$ și în Lt III – 4.82 ± 0.2 , $p \geq 0.05$, comparativ cu lotul de control (LC) – 4.68 ± 0.13 ($10^6/\text{ul}$), și a arătat un nivel aproape monoton în toate grupele studiate. Referitor la lățimea de distribuție a eritrocitelor, am constatat că indicii eritrocitari RDW este crescut maximal la persoanele din Lt III – 13 ± 0.3 (%), $p \leq 0.05$ vs control, în Lt I – 12 ± 0.3 (%), $p \leq 0.05$, și în Lt II – 12.7 ± 0.13 (%), $p \leq 0.01$ comparativ cu lotul de control – 12.15 ± 0.14 (%). Nu există diferențe semnificative în dintre loturi cu IMC diferit. Conținutul mediu de hemoglobină în eritrocite MCH a arătat o scădere în toate cele 3 loturi studiate - în Lt I – 28 ± 0.6 , $p \leq 0.01$ vs control; în Lt II – 26 ± 0.3 , $p \leq 0.001$ vs control, dar indice cel mai mic a fost găsit în Lt III – 24.0 ± 0.8 , $p \leq 0.001$ în comparație cu persoanele din lotul de control – 30.4 ± 0.5 (pg), cu o diferență semnificativă în cadrul loturilor studiate.

Considerăm interesant și foarte important faptul că, de obicei, asemenea modificări ale acestui indice sunt detectate în diverse stări hipocrome, sub influența factorilor toxici cu dezvoltarea anemiei hemolitice, sau în alte procese, inclusiv autoimune. În cazul nostru, însă, menționăm că acțiunea virusului a fost cea, care a dus la modificările caracteristicilor morfofuncționale ale eritrocitelor, similară cu cele din anemiile de diverse etiologii [22].

În studiul nostru nu au fost evidențiate diferențe semnificative în ceea ce privește cantitatea eritrocitelor la pacienții examinați în toate loturile studiate. Parametrii indicilor eritrocitari, în special în lotul III cu IMC maxim: MCH – 24.0 ± 0.8 , $p \leq 0.001$ și RDW – 13 ± 0.3 , $p \leq 0.05$ în raport cu lotul de control, reflectă în mod evident modificările morfologice, cu tulburări morfo-funcționale ale eritrocitelor circulante, la pacienții hepatici cronici obezi cu Covid-19.

Evaluarea feritinei (Fr) serice, ca marker biologic al inflamației, a stabilit o tendință de creștere a nivelului Fr – în lotul I – 455 ± 18.3 , $p \leq 0.05$ vs control și în lotul II – $468 \pm 18 \text{ ng}/\text{ml}$, $p \leq 0.01$ vs control. În același timp, valorile maxime ale Fr au fost depistate la persoane din lotul III – $551 \pm 11.4 \text{ ng}/\text{ml}$, $p \leq 0.001$ vs lotul de control – $447.4 \pm 18.4 \text{ ng}/\text{ml}$. Determinarea Fr are o valoare diagnostică dovedită ca marker al inflamației și anemiei, fapt confirmat în studiile efectuate în domeniu [23]. Virusul SARS-CoV- 2 promovează îndepărtarea Fe din grupul protetic al hemului și pierderea Hb funcționale, în acest proces

ionii liberi de fier sunt eliberați, contribuind nu numai la creșterea feritinei serice, ci și la activitatea stresului oxidativ, disfuncției mitocondriale, agravând astfel procesele de inflamație corporale generalizate [23].

Discuție.

Actualmente este bine cunoscut faptul că virusul SARS-CoV-2 are efecte patologice asupra diferitelor organe și sisteme, asupra coagulării sângelui și endoteliului vaselor sanguine, precum și asupra celulelor sanguine, în special asupra globulelor roșii. Virusul SARS-CoV-2 provoacă modificări morfofuncționale semnificative la nivelul eritrocitelor (dimensiune și rigiditate) și scădere a nivelului hematocritului [24]. Rezultatele parametrilor de laborator obținute pe parcursul studiului nostru în general sunt în concordanță cu literatura de specialitate care confirmă o relație semnificativă statistic între obezitate și severitatea evoluției COVID-19 [25]. Prevalența ridicată a obezitității la nivel mondial este alarmantă, nu numai ca o patologie în sine, ci și în legătură cu recenta pandemie de COVID-19, îndeosebi la pacienții cu patologia hepatică cronică. Într-o meta-analiză a 54 de studii, prevalența obezitității la persoanele cu COVID-19 a fost de 33% și s-a constatat că excesul de greutate și obezitatea agravează evoluția COVID-19 [26]. În cazul obezitității, leptina și alte chemokine activează migrarea monocitelor din măduva osoasă în țesutul adipos cu creșterea nivelurilor de citokine IL-6, TNF- α , și proteine de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă, feritina și altele. Se dezvoltă o inflamație latentă cronică, care contribuie în mod activ la modificări ale parametrilor hematologici și ale reologiei sângelui și crește riscul de tromboză. La pacienții cu obezitate și sindrom metabolic, foarte des se observă infiltrarea lipidică a măduvei osoase, care poate afecta negativ procesele de maturare și diferențiere a celulelor progenitoare – eritrocite, leucocite, limfocite. Răspunsul interferonului în stadiile incipiente ale infecției este întârziat, favorizând replicarea ARN-ului viral, răspândirea virusului cu apariția de noi tulpini virulente [27]. Creșterea permeabilității endoteliale în obezitate permite virusului SARS-CoV-2 să infecteze liber eritrocitele, pneumocitele, să exprime receptorii de intrare ACE2 [27]. Eritrocitele sunt cea mai importantă verigă celulară a sistemului hematologic, care asigură organismul uman cu transportul oxigenului către țesuturi, ceea ce este absolut vital pentru existență. Ele sunt implicate în mai multe mecanisme de menținere a echilibrului acidobazic și în coagularea sângelui. Schimbul de gaze în membrana alveolo-capilară constituie prima verigă a unor procese fiziologice complexe – transportul

eritrocitar și „descărcarea” de O₂ către țesuturile periferice, cu eliminarea simultană a CO₂. Pentru a-și îndeplini mai bine funcția de transport, globulele roșii se maturizează, pierd nucleul și organitele pentru a face loc hemoglobinei (Hb), principala proteină care conține fier și care este responsabilă pentru transportul oxigenului [28]. Deficiența prelungită a aportului de oxigen suprimă capacitatea funcțională a eritrocitelor la deformări fiziologice și încetinește fluxul sanguin capilar. Eritrocitele pot adera liber la matricea endoteliului afectat în cadrul stresului oxidativ, contribuind la coagulopatia intravasculară difuză. Insuficiența multiorganică se dezvoltă pe fondul unei cascade de reacții: scăderii a transportului de oxigen de către eritrocite, a anemiei inflamatorii și a hipoxemiei [28].

Hemoglobina (Hb) este o moleculă tetramerică care balansează între două stări conformaționale: T, cu afinitate scăzută pentru oxigen și R, cu afinitate ridicată pentru oxigen. Legarea și eliberarea oxigenului de către hemoglobină este reglată de pH-ul sângelui, de modificări ale presiunii parțiale a oxigenului și gradul de concentrație a CO₂, care ajută la stabilizarea stării T și la eliberarea oxigenului din hemoglobină [29].

Interacțiunea dintre virusul SARS-CoV-2 și Hb are loc în nucleul eritroblaștilor. Virusul, pentru a accelera replicarea în timpul maturării eritrocitelor, perturbă biosinteza hematiilor, biodisponibilitatea fierului, absorbția și transportul O₂. Reciclarea normală a globulelor roșii din splină în fluxul sanguin este afectată, ceea ce duce la dezvoltarea anemiei inflamatorii și complicațiilor [29].

Potrivit autorilor, în evoluția severă a COVID-19, în 56% din cazuri a fost detectată anemia inflamatorie pe fondul creșterii nivelului seric de Fr [30]. Feritina serică, care reglează metabolismul celular al oxigenului, este compusă din raporturi variabile de două subunități: lanțul ușor al feritinei (FTL) și lanțul greu al feritinei (FTH). Subunitatea FTL este localizată în ficat și splină și joacă un rol principal în depozitul fierului (Fe). Subunitatea FTH este localizată în inimă și rinichi și ajută la transformarea fierului divalent în forma trivalentă [30]. FTH crește în timpul reacțiilor inflamatorii, activează macrofagele, crescând secreția de citokine proinflamatorii, (IL-1, IL-6, IL-17) cu dezvoltarea furtunii de citokine, inclusiv la pacienții cu COVID-19 [30]. Nivelurile crescute de Fr în timpul inflamației perturbă homeostazia Fe și reduce producția de Hb, ducând la apariția anemiei. Totodată nivelul crescut al Fr indică un grad sever de răspuns inflamator în infecția cu SARS-CoV-2 și un prognostic nefavorabil cu afectare multiorganică virală, sinteză excesivă a ROS și stres oxidativ, care

provoacă hipoxemie severă. Niveluri ridicate de Fr au fost raportate la un grup de persoane cu COVID-19 cu comorbidități (diabet zaharat, boli cardiovasculare etc.) și la pacienții cu complicații trombotice pot fi considerate drept marker al evoluției nefavorabile a bolii [31].

În COVID-19 se observă modificări ale dimensiunii Er, datorită membranopatiei cauzate de întreruperea legăturii proteinei spectrin cu alte proteine membranare și a transferului transmembranar al ionilor de Na, Ca, cu suprimarea activității enzimelor ciclului pentose-fosfat [32]. Indicii eritrocitari sunt indici stabili care reflectă în principal proprietățile morfofuncționale și fiziologice și conținutul de Hb al globulelor roșii și reprezintă unul dintre instrumentele de diagnosticare de laborator pentru detectarea anemiei și monitorizarea eficacității tratamentului. Indicele MCH, conținutul mediu de hemoglobină în eritrocit, este un parametru fizic al Er, mai obiectiv decât indicele de culoare; acesta determină masa de Hb dintr-un Er în fracțiuni de gram, adică conținutul mediu de Hb din eritrocit și reflectă productivitatea hematopoiezei măduvei osoase, fiind un indicator indirect al hipoxemiei. Anemia feriprivă este cea mai frecventă cauză a scăderii valorii indicelui MCH [32]. În timpul exacerbării bolii COVID-19, concentrația de hemoglobină tinde să scadă progresiv, în timp ce morfologia eritrocitară (mărimea și forma) se poate modifica, ceea ce duce la o creștere a valorii indicelui RDW al eritrocitelor. Indicele RDW, lățimea de distribuție a eritrocitelor, este o măsură a gradului de heterogenitate a volumului eritrocitar și caracterizează prezența anizocitozei la pacienți. Valorile crescute ale indicelui RDW sunt frecvent observate în multe condiții patologice și prezic rezultate clinice nefavorabile [32]. Anizocitoza, depistată frecvent la pacienții obezi cu COVID-19, poate fi explicată aparent prin: leziuni citopatiche virale la nivelul globulelor roșii circulante și al precursorilor lor medulari, hemoliză, coagulopatie intravasculară, anomalii în metabolismul fierului și în sinteza eritropoietinei cu leziuni structurale ale lipidelor și proteinelor membranare [33]. Modificările parametrilor indicelui eritrocitar se pot datora, de asemenea, modificărilor metabolice: stresului oxidativ, inflamației, dislipidemiei, proceselor de hemoliză, care au fost constatate în cazul formelor severe de COVID-19. Infecția cu COVID-19 determină anomalii ale parametrilor hematologici care pot fi monitorizate în hemogramele disponibile, permițând studierea dinamicii clinice atât la pacienții din ambulatoriu, cât și la cei internați [33]. Detectarea modificărilor parametrilor indicelui eritrocitar în timpul infecției cu SARS-CoV-2 poate diagnostica

în timp util tulburările sistemelor de transport al oxigenului și dezvoltarea hipoxiei tisulare. Aceste schimbări sunt relevante pentru pacienții hepatici obezi cu tulburări ale metabolismului eritrocitar.

Tulburările morfofuncționale ale eritrocitelor circulante la pacienții cu COVID-19 sunt cauzate de o cascadă de reacții: modificări în homeostazia fierului, eritropoieză și în accelerarea proceselor de maturare, fragmentarea proteinelor β -spectrină, anchirină, Band-3 (la nivelul N-terminal), modificări în metabolismul lipidic, cu suprimarea capacității de deformare a eritrocitelor în lumenul vaselor (plasticitate și flexibilitate) [33].

Pandemia SARS-CoV-2 a demonstrat un impact devastator asupra sănătății umane atât încă de la primul său focar în anul 2019 cât și actualmente mai prezintă o provocare pentru comunitatea medicală și științifică. Identificarea factorilor obiectivi și de laborator, care caracterizează starea clinică a unui pacient, reprezintă o prioritate de cercetare, date fiind consecințele și complicațiile pandemiei de coronavirus (COVID-19), în special la pacienții cu patologii hepatice cronice, ceea ce este foarte important pentru Republica Moldova. Atenția la parametrii de laborator simpli și absolut disponibili ar putea permite o intervenție diagnostică și terapeutică mai timpurie, utilizând resurse limitate de asistență medicală.

Concluzii.

1. Rezultatele studiilor efectuate confirmă prezența anemiei și tulburărilor morfofuncționale ale Er la pacienții obezi cu Covid-19 în raport cu lotul de control.

2. S-a depistat o creștere a feritinei serice și indicelui eritrocitar RDW (lățimea de distribuție a eritrocitelor), direct proporțională cu creșterea indicelui de masă corporală.

3. Nivelul indicelui MCH seric (conținutul mediu de hemoglobină în eritrocite circulante) tinde să scadă odată cu creșterea indicelui de masă corporală (IMC) și poate reflecta severitatea hipoxemiei.

4. La persoanele obeze și Covid-19, indicii MCH, RDW și nivelurile de feritină trebuie determinate în dinamică, pentru a monitoriza evoluția progresiei hipoxiei celulare și a preveni efectele îndepărtate ce pot duce la deteriorarea stării pacientului.

Bibliografie.

1. Gharebaghi R, Heidary F. *COVID-19 and Iran: swimming with hands tied!*. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20242.
2. Wu Z, McGoogan JM. *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese*

- Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-1242.
3. Louisiana Department of Health. Louisiana Department of Health Updates for 3/31/2020. Accessed April 6, 2020. <http://ldh.la.gov/index.cfm/newsroom/detail/5522>
 4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Obesity worsens outcomes from COVID-19; 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/data/obesity-and-covid-19.html>
 5. Flint SW, Tahrani AA. COVID-19 and obesity-lack of clarity, guidance, and implications for care. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(6):474-475.
 6. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. Circulation. 2021;143(2):135-144.
 7. van der Voort PHJ, Moser J, Zandstra DF, et al. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. Heliyon. 2020;6(8):e04696.
 8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052-2059.
 9. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? Obesity (Silver Spring). 2020;28(7):1191-1194.
 10. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):597-600.
 11. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(4):586-590.
 12. Khawaja UA, Shamsoddin E, Desideri LF, et al. Infection of red blood cells by SARS-CoV-2: new evidence. Einstein (Sao Paulo). 2021;19:eCE6285.
 13. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, et al. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Biomolecules. 2020;10(2):291.
 14. Renoux C, Fort R, Nader E, et al. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. Br J Haematol. 2021;192(4):e108-e111.
 15. Park J, Foox J, Hether T, et al. System-wide transcriptome damage and tissue identity loss in COVID-19 patients. Cell Rep Med. 2022;3(2):100522.
 16. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019;133(1):40-50.
 17. WHO: "Obesity and overweight". <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 18. Priesemann V, Balling R, Brinkmann MM, et al. An action plan for pan-European defence against new SARS-CoV-2 variants. Lancet. 2021;397(10273):469-470.
 19. Curocichin Gh, Șalaru V, Gițu L. Protocolul clinic standardizat pentru medicii de familie. Infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19. Pentru aplicare în cazul de sfășurării Scenariului 3 din Planul de pregătire și răspuns, la infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19, Chișinău, 2020, 6 p.
 20. Lupașco I, Teaciu E, Dumbrava V-T, et al. Ghid de conduită a pacienților cu boli cronice difuze hepatice în condiții de pandemie cu Covid-19. Ediția II-a. Chișinău: CEP Medicina, 2022; 130 p. ISBN 978-9975-82-243-5.
 21. Ghelimiți T, Lupașco Iu, Harea G, et al. Dereglări morfofuncționale ale eritrocitelor la pacienții obezi cu Covid-19. Conferința științifică internațională, ediția a IX-a Femeile în cercetare: destine, contribuții, perspective” 8-9 februarie 2024.pp169-170.
 22. Lorente L, Martín MM, Argueso M, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients. Anaesth Crit Care Pain Med. 2021;40(1):100777.
 23. Dhinata K. Common Change of Complete Blood Count Parameters in COVID-19: A Literature Review. J. Med. Health. 2021;3:198-207.
 24. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430-436.
 25. Petelina T.I, Musikhina N.A. et al. The study of the dynamics of clinical and laboratory-instrumental parameters in hypertensive patients with obesity who underwent COVID-19-associated pneumonia. Obesity and metabolism. 2022;19(4):387-395.
 26. Russo A, Tellone E, Barreca D, et al. Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. Int J Mol Sci. 2022;23(4):2171.
 27. Bergamaschi G, Borrelli de Andreis F, et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. Clin Exp Med. 2021 May;21(2):239-246.
 28. Abdalla S, Farsaci F, Tellone E, et al. Hemoglobin glycation increases the electric charges on red blood cells: Effects of dielectric polarization. Mater. Chem. Phys. 2022;276:125348.
 29. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. J Crit Care. 2022;67:172-181.
 30. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. J Clin Lab Anal. 2020;34(10):e23618.
 31. Lee JJ, Montazerin SM, Jamil A, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2021;93(4):2513-2522.

32. Henry BM, Benoit JL, Benoit S, et al. *Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort.* *Diagnostics* (Basel). 2020;10(9):618. Published 2020 Aug 21.
33. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, et al. *Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients.* *J Proteome Res.* 2020;19(11):4455-4469.

Declarația de finanțare: Lucrarea a fost realizată în Laboratorul de Gastroenterologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (080401-21), care face parte din Centrul de Patologie Abdominală și Transplant 080401, în cadrul proiectului „Interacțiuni nutriționale, metabolice și psihosociale în steatohepatita asociată cu tulburări metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul pacienților”.