

УДК 618.3-06:578.834:616.988.7]-07

О.О. Карлова<sup>1,2</sup>, А.В. Балан<sup>1,2</sup>

## Імунозапальні зміни важкого перебігу COVID-19 у вагітних

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ  
<sup>2</sup>КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 28-34; doi 10.15574/PP.2023.95.28

**For citation:** Karlova OO, Balan AV. (2023). Immunoinflammatory changes in the severe course of COVID-19 in pregnant women. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 28-34. doi: 10.15574/PP.2023.95.28.

Найчутливішим контингентом до впливу вірусу є вагітні жінки, що пов'язано з адаптивними фізіологічними змінами в бронхолегеневій системі жінки та особливостями імунної системи. Протягом вагітності формується «фізіологічна толерантність», яка супроводжується зниженням рівня Т-хелперів та натуральних кілерів у вагітних, що призводить до зниження резистентності організму жінки до дії альтеруючих вірусних і бактеріальних агентів.

**Мета** — виявити особливості та з'ясувати характер клініко-інструментальних змін у вагітних із важким перебігом COVID-19 при динамічному спостереженні.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 40 вагітних із коронавірусною хворобою з терміном гестації від 22 до 41 тижня, які сформували основну групу. Контрольну групу становили 40 жінок, перебіг вагітності у яких не ускладнився коронавірусною хворобою. Перебіг захворювання та вплив коронавірусної інфекції на перебіг вагітності оцінено за результатами: загальноклінічного обстеження, лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові, коагулограма, С-реактивний протеїн (СРП), Д-димер, прокальцитонін та інтерлейкін-6), інструментального обстеження (кардіотокографічне дослідження, пульсоксиметрія).

**Результати.** Вивчено особливості змін клініко-лабораторних показників у вагітних залежно від етапу розвитку коронавірусної хвороби. За термін перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) встановлено достовірні зміни рівня показників відповідно до контрольної групи: підвищення лейкоцитів — до  $10,07 \pm 1,59 \times 10^9/\text{л}$  (на 38,2%;  $p < 0,05$ ), тромбоцитів — до  $314,36 \pm 49,70$  (на 35%;  $p < 0,05$ ), моноцитів — до  $7,08 \pm 1,12$  (на 22,5%), зниження лімфоцитів — до  $13,46 \pm 2,13$  (на 51,2% нижче за показники контрольної групи). У вагітних жінок із COVID-19 рівень СРП вірогідно перевищений у обстежених основної групи. Рівень Д-димеру перевищував показники контрольної групи в пацієнтів основної групи із максимальними значеннями показників на момент госпіталізації до ВАІТ та становив  $4867,42$  нг ФЕО/мл, що в 6,3 раза перевищувало рівень контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи кількість інтерлейкіну-6, слід зазначити, що в пацієнтів основної групи його рівень статистично перевищував показники контрольної групи.

**Висновки.** У разі важкого перебігу COVID-19 виникають імунозапальні зміни крові у вагітних, що супроводжується перевищенням рівня інтерлейкіну-6 на всіх етапах важкого перебігу захворювання. Маркером важкого перебігу коронавірусної хвороби у вагітних є СРП. Визначені зміни супроводжуються коагулопатією та гіперкоагуляцією з підвищенням вмісту Д-димеру в пацієнток із важким перебігом захворювання.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** коронавірусна хвороба, вагітні, цитокіновий шторм, імунозапальні зміни.

### Immunoinflammatory changes in the severe course of COVID-19 in pregnant women

O. O. Karlova<sup>1,2</sup>, A. V. Balan<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv<sup>2</sup>CNCE «Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine», Ukraine

Pregnant women are the most sensitive contingent to the effects of the virus and this is due to adaptive physiological changes in the woman's bronchopulmonary system and features of the immune system. «Physiological tolerance» is formed during pregnancy and this is accompanied by a decrease in the level of T-helpers and natural killers in pregnant women and leads to a decrease in the resistance of the woman's body to the action of altering viral and bacterial agents.

**Purpose** — to reveal the peculiarities and clarify the nature of clinical and instrumental changes in pregnant women with a severe course of COVID-19 under dynamic observation.

**Materials and methods.** The study included 40 pregnant women with coronavirus disease with a gestational age of 22 to 41 weeks, who formed the main group. The control group consisted of 40 women whose pregnancies were not complicated by coronavirus disease. The course of the disease and the influence of the coronavirus infection on the course of pregnancy were evaluated according to the results of: general — clinical examination, laboratory examination (general blood test, biochemical pregnancy test, coagulogram, C-reactive protein, D-dimer, procalcitonin and interleukin 6), instrumental examination (cardiotocographic research, pulse oximetry).

**Results.** Peculiarities of changes in clinical and laboratory indicators in pregnant women were studied depending on the stage of development of the coronavirus disease. During the study, it was established: a significant increase in the level of indicators in accordance with the control group, namely an increase in leukocytes by 38.2% to  $10.07 \pm 1.59 \times 10^9/\text{l}$  ( $p < 0.05$ ), an increase in thrombocytes by 35% to  $314.36 \pm 49.70$  ( $p < 0.05$ ), an increase in monocytes by 22.5% to  $7.08 \pm 1.12$  and a decrease in lymphocytes to  $13.46 \pm 2.13$ , which is 51.2% lower than the indicators of the control group. The level of C-reactive protein in pregnant women with COVID-19 is probably higher than in all groups of examined patients. The level of D-dimer exceeded the indicators of the control group in patients of all groups with the maximum values of indicators in patients at the time of admission to department of anaesthesiology and intense therapy (DAIT) and was  $4867.42$  ng FEU/ml, which was 6.3 times higher than the level of the control group ( $p < 0.05$ ). It should be noted that the amount of interleukin-6 in patients of all studied groups was statistically higher than that of the control group.

**Conclusions.** Immune-inflammatory blood changes in pregnant women occur in the case of a severe course of COVID-19 and are accompanied by an increase in the level of interleukin-6 at all stages of the severe course of the disease. CRP is a marker of the severe course of the coronavirus disease in pregnant women. The identified changes are accompanied by coagulopathy and hypercoagulation with increased D-dimer content in patients with a severe course of the disease.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** coronavirus disease, pregnant women, cytokine storm, Immune-inflammatory changes.

**Вступ**

COVID-19 (coronavirus disease 2019) — інфекційне захворювання, викликане вірусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2). Уперше захворювання виявилось у 2019 р. в Ухані (Китай) і поширилося по всьому світі, 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я заявила про пандемію.

Коронавіруси належать до РНК-вірусів, здатних інфікувати людину і викликати ураження дихальних шляхів — від легких форм гострої респіраторної інфекції (ГРІ) до тяжких форм у вигляді гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), синдрому системного запалення.

З літературних джерел відомо про циркуляцію чотирьох типів коронавірусів: HCoV-229E, HCoV-NL63 —  $\alpha$ -коронавіруси 1-ї групи патогенності, а також HCoV-OC43, HCoV-NKU —  $\beta$ -коронавіруси [13].

Три останні епідемії пов'язані з  $\beta$ -коронавірусами групи 2 ліній В і С. Перша епідемія спричинена SARS-CoV (2003 р.) — спалах атипової пневмонії — SARS (Severe Acute Respiratory Syndrom — тяжкий гострий респіраторний синдром). Друга епідемія (2012 р.) зумовлена MERS-CoV — спалах MERS (Middle East Respiratory Syndrom — близькосхідний респіраторний синдром).

Сучасний РНК-коронавірус ( $\beta$ -коронавірус групи 2 лінії В) — SARS-CoV-2 спричинив нову коронавірусну хворобу COVID-19, що виникла у 2019 р., є рекомбінантним вірусом між коронавірусом кажанів і невідомим за походженням вірусом.

Найбільш чутливим контингентом до впливу вірусу є вагітні жінки, що пов'язано з адаптивними фізіологічними змінами в бронхолегеневій системі жінки та особливостями імунної системи. Протягом вагітності формується «фізіологічна толерантність», яка супроводжується зниженням рівня Т-хелперів і натуральних кілерів у вагітних, що призводить до зниження резистентності організму жінки до дії альтеруючих вірусних і бактеріальних агентів.

Одним із різноманітних клінічних проявів COVID-19 є гостра пневмонія, діагностика якої є дуже важливою для визначення ступеня ураження легень.

**Мета** дослідження — виявити особливості та з'ясувати характер клініко-інструментальних змін у вагітних із важким перебігом COVID-19 при динамічному спостереженні.

**Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом біомедичних досліджень стали 40 вагітних із коронавірусною хворобою з терміном гестації від 22 до 41 тижня, що сформували основну групу. Вагітні знаходились на лікуванні у акушерському інфекційному відділенні (ІАВ), середній термін перебування у відділенні до перевodu у ВАІТ складав 4,5 доби. За погіршення клініко-інструментальних показників: зниження  $SpO_2$  (середнє значення  $SpO_2$  при перевodі у ВАІТ складає 90,2), зміна частоти дихання (ЧД), середнє значення складає 26,7; погіршення загально-клінічного стану на фоні комплексного лікування, приймалося рішення про переведення пацієнтів у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) для подальшого лікування та спостереження. Термін перебування у ВАІТ становив від 4 до 26 днів, середній термін перебування у відділенні склав 7,7 днів. Контрольну групу становили 40 жінок, перебіг вагітності у яких не ускладнився коронавірусною хворобою. Середній вік обстежуваних вагітних становив 30,1 року.

**Критерії залучення** до дослідження: вагітні жінки з коронавірусною хворобою легкого, середнього і важкого ступеня тяжкості, віком від 18 до 40 років (середній вік — 30,1 року), з терміном гестації від 22 до 41 тижнів, одноплідна вагітність. **Критерії вилучення** досліджуваних: наявність гострої інфекційної патології (ВІЛ-інфекція, гострий вірусний гепатит, TORCH-інфекція), соматична патологія в стадії декомпенсації (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гостра та хронічна ниркова недостатність), шкідливі звички, багатоплідна вагітність.

Клінічне обстеження вагітних із коронавірусною хворобою та їх розподілення за перебігом захворювання на легкий, середній та важкий відповідно до наказу МОЗ України № 722 від 28 березня 2020 року «Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», із внесеними змінами згідно з наказом МОЗ України № 230 від 4 лютого 2022 року [11,12].

Перебіг захворювання та вплив коронавірусної інфекції на перебіг вагітності оцінено за результатами: загальноклінічного обстеження, лабораторного обстеження (загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічне дослідження крові, коагулограма, С-реактивний протеїн (СРП), Д-димер), інструментального обстеження (кардіотокографічне дослідження, пульсоксиметрія).

Таблиця 1

## Характеристика розподілу перебігу коронавірусної хвороби

| Легкий перебіг захворювання   | Перебіг захворювання середньої важкості   | Важкий перебіг захворювання   |
|---|---|---|
| невисока гарячка (до 38°C);<br>нежить і/або закладеність носа;<br>головний біль;<br>біль у горлі;<br>міалгія;<br>кашель без ознак дихальної недостатності (таких як утруднене дихання, збільшення частоти дихальних рухів, кровохаркання);<br>шлунково-кишкові прояви (нудота, блювання, діарея) без ознак зневоднення;<br>відсутність змін психічного стану (порушення свідомості, млявість);<br>спотворення нюху (дизосмія), смаку (дизгевзія) і/або втрата нюху (аносмія), смаку (авгезія) | клінічні ознаки пневмонії (гарячка, кашель, утруднене та прискорене дихання);<br>сатурація при вимірюванні пульсоксиметром не менше 92% | частота дихання >30<br>порушення свідомості<br>ознаки пневмонії та/або дихальної недостатності (збільшення частоти дихальних рухів вище за фізіологічну норму, кровохаркання, показник SpO <sub>2</sub> за результатами вимірювання пульсоксиметром ≤92%)<br>наявність клініко-інструментальних даних ГРДС<br>наявність клініко-лабораторних даних сепсису і/або септичного шоку (синдрому системної запальної відповіді) |

Таблиця 2

## Показники загальноклінічного аналізу крові у вагітних із COVID-19

| Показники ЗАК                    | Реанімаційні пацієнти, n=40     |                                  |                            | Контрольна група, n=40 | Референтні значення |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------|
|                                  | на момент госпіталізації до ІАВ | на момент госпіталізації до ВАІТ | за термін лікування у ВАІТ |                        |                     |
| Лейкоцити, ×10 <sup>9</sup> /л   | 7,04±1,11                       | 8,09±1,28                        | 10,07±1,59*                | 6,23±0,99              | 4,0–9,0             |
| Гемоглобін, г/л                  | 101,2±16                        | 112,05±17,72                     | 111,79±17,68               | 123,47±19,52           | 120,0–150,0         |
| Еритроцити, ×10 <sup>12</sup> /л | 3,74±0,59                       | 3,64±0,58                        | 3,65±0,58                  | 3,89±0,62              | 3,5–4,7             |
| Тромбоцити, ×10 <sup>9</sup> /л  | 161,33±25,51                    | 174,73±27,63                     | 314,36±49,70*              | 204,48±32,33           | 150–450             |
| Гематокрит, %                    | 32,38±5,12                      | 31,05±4,91                       | 32,05±5,07                 | 36,74±5,81             | 33,0–50,0           |
| Нейтрофіли паличкоядерні, %      | 6,6±1,04                        | 7,17±1,13                        | 6,77±1,07                  | 5,08±0,8               | 1,0–6,0             |
| Нейтрофіли сегментоядерні, %     | 71,3±11,27                      | 74,83±11,83                      | 70,62±11,17                | 56,2±8,89              | 40,0–65,0           |
| Лімфоцити, %                     | 14,8±2,34*                      | 12,22±1,93*                      | 13,46±2,13*                | 27,57±4,36             | 19,0–37,0           |
| Моноцити, %                      | 5,8±0,92                        | 4,39±0,69                        | 7,08±1,12*                 | 5,78±0,91              | 3,0–10,0            |
| Еозинофіли, %                    | 1,4±0,22*                       | 2,61±0,41                        | 1,77±0,28                  | 1,84±0,3               | 1,0–5,0             |

Примітки: \* — достовірні відмінності між групами (p<0,05); ІАВ — інфекційне акушерське відділення.

Уніфікованими біохімічними методами в сироватці крові вагітних визначено показники ЗАК та коагулограми (В.В. Меньшиков, 1987).

Методом хемілюмінесценції визначено концентрацію Д-димеру з використанням аналізатора «Immulite 2000XPi».

Імуноферментним методом (ELISA) у периферичній крові виміряно концентрацію інтерлейкіна (ІЛ) ІЛ-6, прокальцитоніна.

Для збору та оброблення результатів досліджень побудовано базу даних у форматі «Microsoft Excel 2007», яка включала розділи від демографічних даних до результатів моніторингу і клінічного спостереження. З урахуванням відсутності апріорної інформації про вид розподілу значень показників, що вивчалися у вибірках, для їх оброблення використано критерії як параметричної, так і непараметричної статистики за допомогою програмного забезпечення «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft Inc., США). Усі дані, розподіл яких наближав-

ся до нормального, представлені як середнє (М) й стандартне відхилення (SD), інші дані — М та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Кореляційний аналіз проведено з розрахунком парного коефіцієнта кореляції Пірсона, з визначенням його достовірності та коефіцієнтів лінійного рівняння регресії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

## Результати дослідження та їх обговорення

Обстежені жінки з важким перебігом коронавірусної хвороби проходили лікування в період 2021–2022 рр. у ВАІТ КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». Термін гестації на момент проявів симптомів коронавірусної хвороби

у 82 жінок становив від 22 до 37 тижнів, у 38 жінок – від 37 тижнів.

Критерії розподілу наведено в таблиці 1.

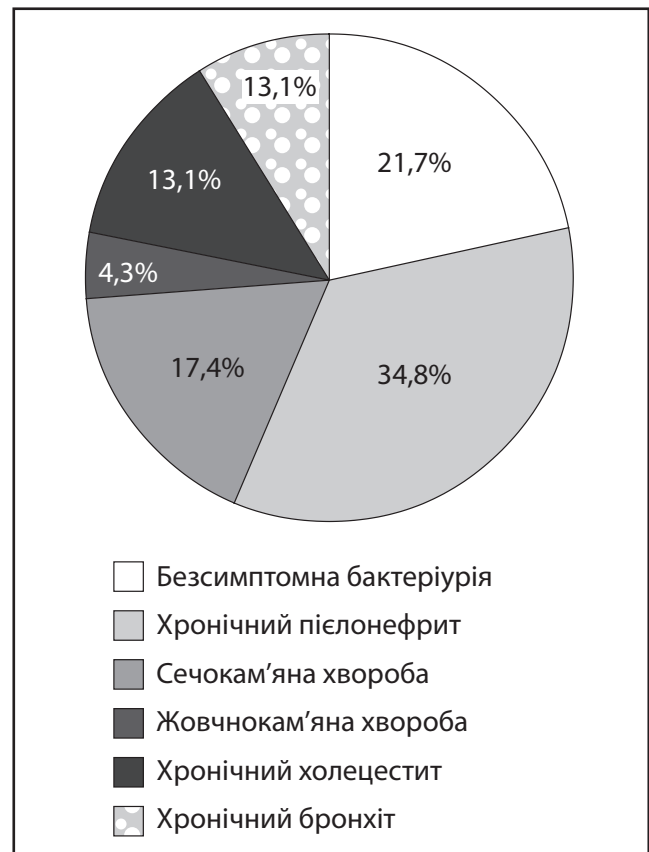
Особливості змін ЗАК у вагітних залежно від етапу розвитку коронавірусної хвороби наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, показники ЗАК крові у вагітних з COVID-19 на момент госпіталізації до інфекційного акушерського відділення (ІАВ) не мали вірогідних змін відносно контрольної групи та становили: лейкоцити –  $7,04 \pm 1,11 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофіли паличкоядерні –  $6,6 \pm 1,04\%$ , нейтрофіли сегментоядерні –  $71,3 \pm 11,27\%$ . Рівень гемоглобіну мав тенденцію до зниження на 18% і становив  $101,2 \pm 16 \times 10^{12}/\text{л}$ , що відповідає анемії легкого ступеня. Рівень еритроцитів становив  $3,74 \pm 0,59 \times 10^{12}/\text{л}$ , тромбоцитів –  $161,33 \pm 25,51 \times 10^9/\text{л}$ , гематокрит –  $32,38 \pm 5,12$ , моноцитів –  $5,8 \pm 0,92$ , що не перевищувало значення контрольної групи. Рівень лімфоцитів становив  $14,8 \pm 2,34$ , що вірогідно знижено на 46,2% ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи, рівень еозинофілів становив  $1,4 \pm 0,22$ , що вірогідно нижче на 24% щодо контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

На момент госпіталізації до ВАІТ не відзначено змін у лейкоцитарній формулі пацієнтів. Середнє значення показників становило: лейкоцити –  $8,09 \pm 1,28 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобін –  $112,05 \pm 17,72 \times 10^{12}/\text{л}$ , еритроцити –  $3,64 \pm 0,58 \times 10^{12}/\text{л}$ , тромбоцити –  $174,73 \pm 27,63 \times 10^9/\text{л}$ , гематокрит –  $31,05 \pm 4,9\%$ , нейтрофіли паличкоядерні –  $7,17 \pm 1,13\%$ , нейтрофіли сегментоядерні –  $74,83 \pm 11,83\%$ , моноцити –  $4,39 \pm 0,69$ , еозинофіли –  $2,61 \pm 0,4$ , що не перевищувало показників контрольної групи. Рівень лімфоцитів становив  $12,22 \pm 1,93$ , що вірогідно знижено на 55,7% ( $p < 0,05$ ).

За термін перебування у ВАІТ встановлено достовірні зміни рівня показників відносно контрольної групи: підвищення лейкоцитів – до  $10,07 \pm 1,59 \times 10^9/\text{л}$  (на 38,2%;  $p < 0,05$ ), тромбоцитів – до  $314,36 \pm 49,70$  (на 35%;  $p < 0,05$ ), моноцитів – до  $7,08 \pm 1,12$  (на 22,5%), зниження лімфоцитів – до  $13,46 \pm 2,13$  (на 51,2% нижче за показники контрольної групи).

Отже, для імунопатологічних порушень за важкого перебігу COVID-19 характерна наявність лімфопенії у вагітних основної групи ( $p < 0,05$ ). На момент госпіталізації до ІАВ у вагітних спостерігалася еозинопенія (зниження рівня на 24% відносно контрольної групи). На момент госпіталізації до ВАІТ лейкоцитоз,



**Рис.** Частота екстрагенітальних захворювань у вагітних із коронавірусною хворобою з важким перебігом (%)

тромбоцитоз із перевищенням показників відносно контрольної групи відмічався відповідно на 38,2% і 35%. Слід зауважити, що перевищення рівня показників лейкоцитів спостерігалось у 23 (57,5%) жінок із важким перебігом захворювання, що, на нашу думку, обумовлено наявністю екстрагенітальної патології, такої як хронічні захворювання органів сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, безсимптомна бактеріурія під час вагітності), органів шлунково-кишкового тракту (хронічний холецистит і жовчнокам'яна хвороба) та органів бронхолегеневої системи (хронічний бронхіт). Частоту екстрагенітальних захворювань наведено на рисунку.

Особливості змін імунозапальної реакції у вагітних залежно від етапу розвитку коронавірусної хвороби наведено в таблиці 3.

За даними таблиці 3, у вагітних жінок із COVID-19 рівень СРП вірогідно перевищений у пацієнтів основної групи відповідно в 13,3 раза на момент госпіталізації до ІАВ та в 15,6 раза на момент госпіталізації до ВАІТ ( $p < 0,05$ ).

Рівень Д-димеру перевищував показники контрольної групи в пацієнтів основної групи із

Таблиця 3

Показники імунзапальних змін крові у вагітних жінок із COVID-19

| Показник                   | Основна група, n=40             |                                  | Контрольна група, n=40 | Референтні значення |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
|                            | на момент госпіталізації до ІАВ | на момент госпіталізації до ВАІТ |                        |                     |
| С-реактивний протеїн, мг/л | 63,6±10,06*                     | 74,55±11,79*                     | 4,77±0,76              | <5                  |
| Д-димер, нг ФЕО/мл         | 3597,77±568,86*                 | 4867,42±769,61*                  | 764,85±120,93          | <500                |
| Прокальцитонін, нг/мл      | 0,13±0,02                       | 0,69±0,11*                       | <0,1±0,02              | <0,1                |
| Інтерлейкін-6, пг/мл       | 31,15±4,93*                     | 46,66±7,38*                      | 3,84±0,61              | 0–7                 |

Примітка: \* — статистично значущі відмінності між обстеженими групами та групою практично здорових осіб,  $p < 0,05$ .

максимальними значеннями показників на момент госпіталізації до ВАІТ становив 4867,42 нг ФЕО/мл, що в 6,3 раза перевищувало рівень контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Рівень Д-димеру в пацієнтів на момент госпіталізації до ІАВ становив 3597,77 нг ФЕО/мл, що в 4,7 раза перевищувало показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Рівень прокальцитоніну в пацієнтів на момент госпіталізації до ІАВ не перевищував показників контрольної групи та становив 0,13, натомість у пацієнтів на момент госпіталізації до ВАІТ статистично значуще перевищував показники контрольної групи в 6,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи кількість ІЛ-6, слід зазначити, що в пацієнтів основної групи його рівень статистично перевищував показники контрольної групи відповідно у 8,2 раза (на момент госпіталізації до ІАВ), 12,1 раза (на момент госпіталізації до ВАІТ) ( $p < 0,05$ ), що підтверджує патогенетичну основу участі ІЛ-6 у синдромі «цитокінового шторму» незалежно від важкості перебігу.

У сучасній науковій літературі наведено достатньо даних щодо закономірностей та особливостей змін загальноклінічних та імунзапальних змін крові залежно від етапу розвитку коронавірусної інфекції у вагітних, що вказує на зміни з боку системи крові, показників гемокоагуляції, бронхолегеневої та кардіоваскулярної систем. Отримані результати довели слушність нового погляду на розвиток імунзапальної реакції залежно від етапу розвитку коронавірусної хвороби у вагітних й підкреслили наявність підвищення рівня ІЛ-6 як компонента «цитокінового шторму» незалежно від етапу розвитку важкого перебігу захворювання.

Інтерлейкін-6 виконує функції про- і протизапального цитокіну, з біологічним та молекулярним ефектом аутокринної, паракринної та гормоноподібної дії на фізіологічні та патологічні процеси. Зазначені властивості дають змогу активувати гени-мішені, регулювати диференціювання, апоптоз, а також

проліферацію імунних та неімунних клітин організму. Реплікація вірусу викликає виникнення та розвиток цитопатичної дії з розвитком ГРДС та мультиорганної дисфункції.

Патогенетичні механізми віремії, обумовлені COVID-19 з його реплікацією, викликають цитопатичну дію на клітини-мішені, їхній піроптоз (прозапальна форма програмованої загибелі клітин - апоптозу), індукований синтез ІЛ-1 та інших прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6 мієлоїдними клітинами в рамках координованої активації вродженої та набутої імунної відповіді. При цьому SARS-CoV-2 пригнічує синтез інтерферону (IFN) типу I (IFN- $\alpha$  і - $\beta$ ), послаблюючи тим самим протівірусну імунну відповідь [7]. Це, своєю чергою, сприяє неконтрольованій реплікації вірусу [7]. Як наслідок — неконтрольована реплікація вірусу прогресування імунзапальної реакції та виникнення «цитокінового шторму» [2,8,17,18].

Паралельно з розвитком гіперпродукції ІЛ виникає гіперпродукція СРП у пацієнтів основної групи і Д-димеру незалежно від ступеня важкості інфекційного процесу. СРП належить до групи білків крові, який є чутливим до дії альтеруючих агентів, рівень СРП корелює з важкістю і прогресуванням COVID-19, вказує на обсяг ураженої легеневої тканини та ефективність проведеної терапії. Отримані результати СРП у вагітних жінок із COVID-19 — перевищення у пацієнтів основної групи відповідно в 13,3 раза на момент госпіталізації до ІАВ та в 15,6 раза на момент госпіталізації до ВАІТ — є чутливим біологічним маркером важкості перебігу та об'єму ураження легеневої тканини в обстежених вагітних. Слід зазначити, що розвиток «цитокінового шторму» з перевищенням рівня ІЛ-6 в обстежених пацієнток основної групи на тлі запальної реакції з підвищенням рівня СРП супроводжувався змінами реологічних властивостей крові, розвитком коагулопатії та гіперкоагуляції з підвищенням вмісту Д-димеру в пацієнток незалежно від важкості перебігу захворювання. Слід зазначити, що змі-

ни з боку тромбоцитів у вигляді гіпертромбоцитозії виникали в пацієнтів із важким перебігом COVID-19 (що перебували на лікуванні у ВАІТ), супроводжувалися перевищенням рівня тромбоцитів на 35%, підвищенням рівня прокальцитоніну в 6,3 разу ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи.

Підвищення рівня прокальцитоніну може бути пов'язано з приєднанням бактеріальної інфекції або розвитком у пацієнтів запального синдрому COVID-19-асоційованого пневмоніту, що має складну патофізіологію з ендотеліальною дисфункцією.

### Висновки

У разі важкого перебігу COVID-19 виникають імунозапальні зміни крові у вагітних, що супроводжується перевищенням рівня ІЛ-6 на всіх етапах важкого перебігу захворювання.

Маркером важкого перебігу коронавірусної хвороби у вагітних є СРП. Отримані результати СРП у вагітних жінок із COVID-19 – перевищення у пацієнтів основної групи обстежених хворих відповідно в 13,3 раза на момент госпіталізації до ІАВ та в 15,6 раза на момент госпіталізації до ВАІТ – є чутливим біологічним маркером важкості перебігу та об'єму ураження легеневої тканини в обстежених вагітних.

Визначені зміни супроводжуються коагулопатією та гіперкоагуляцією з підвищенням вмісту Д-димеру в пацієток із важким перебігом захворювання. Рівень Д-димеру перевищував показники контрольної групи в пацієнтів основної групи відповідно в 4,7 раза і 6,3 раза ( $p < 0,05$ ).

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Brodin P. (2020). Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr.* 109 (6): 1082–1083. doi: 10.1111/apa.15271.
2. Cao Q, Chen Y, Chen C, Chiu C. (2020). SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 119 (3): 670–673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
3. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston CJ et al. (2020). COVID-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics.* 75: e1894. doi: 10.6061/clinics/2020/e1894.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 145 (6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
5. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H et al. (2020). Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N. Engl. J. Med.* 382: 2302–2315. doi: 10.1056/NEJMoa2006100.
6. Hong H, Wang Y, Chung H, Chen C. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr. Neonatol.* 61 (2): 131–132. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001.
7. Irfan O, Tang K, Arie M, Bhutta ZA. (2020). Epidemiology, spectrum, and impact of COVID-19 on children, adolescents, and pregnant women. *Pediatric Pharmacology.* 17 (4): 352–359. doi: 10.15690/pf.v17i4.2168.
8. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB et al. (2020). Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 146 (1): 203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
9. Lu X, Zhang L, Du H et al. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 382 (17): 1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
10. Ministerstvo Okhorony Zdorovia Ukrainy. (2020). Protokol «Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)». Kyiv: MOZ Ukrainy. [Міністерство Охорони Здоров'я України. (2020). Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Київ: МОЗ України]. URL: [http://moz.gov.ua/uploads/5/27190-dn\\_2583\\_11\\_11\\_2020\\_dod.pdf](http://moz.gov.ua/uploads/5/27190-dn_2583_11_11_2020_dod.pdf).
11. MOZ Ukrainy. (2020). Standarty medychnoi dopomohy «Koronavirusna khvoroba (COVID-19). Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.03.2020 № 722. [МОЗ України. (2020). Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19). Наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722].
12. MOZ Ukrainy. (2022). Pro vnesennia zmin do Standartiv medychnoi dopomohy «Koronavirusna khvoroba (COVID-19)». Nakaz MOZ Ukrainy vid 04.02.2022 № 230. [МОЗ України. (2022). Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». Наказ МОЗ України від 04.02.2022 № 230].
13. Schelkanov MYu, Popova AYu, Dedkov VG i dr. (2020). Istoriya izucheniya i sovremennaya klassifikatsiya koronavirusov (Nidovirales: Coronaviridae). *Infektsiya i immunitet.* 10 (2): 221–246. [Щелканов МЮ, Попова АЮ, Дедков ВГ и др. (2020). История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет.* 10 (2): 221–246]. doi: 10.15789/2220-7619-NOI-1412.
14. Starshinova AA, Kushnareva EA, Malkova AM i dr. (2020). Novaya koronavirusnaya infektsiya: osobennosti klinicheskogo techeniya, vozmozhnosti diagnostiki, lecheniya i profilaktiki infektsii u vzroslykh i detey. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2 (19): 123–131. [Старшинова АА, Кушнарева ЕА, Малкова АМ и др. (2020). Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2 (19): 123–131]. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105.
15. Tagarro A, Epalza C, Santos M et al. (2020). Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children

- in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*: e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
16. World Health Organization. (2020, May 27). Clinical management of COVID-19: interim guidance. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
17. Xu Y, Li X, Zhu B et al. (2020). Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 26 (4): 502–505. doi:10.1038/s41591-020-0817-4.
18. Zang R, Castro MFG, McCune BT et al. (2020). TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.* 5 (47): eabc3582. doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582.
19. Zaplatnikov AL, Svintsitskaya VI. (2020). COVID-19 i deti. *RMZh.* 6: 20–22. [Заплатников АЛ, Свинцицкая ВИ. (2020). COVID-19 и дети. *PMЖ.* 6: 20–22].
20. Zhang J, Wang S, Xue Y. (2020). Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus — infected pneumonia. *J. Med. Virol.* 92 (6): 680–682. doi: 10.1002/jmv.25742.
- 

**Відомості про авторів:**

**Карлова Олена Олександрівна** — д.мед.н., доц., проф. каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Лікар ультразвукової діагностики вищої категорії КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Адреса: м. Київ, просп. Героїв Сталінграда, 16. <https://orcid.org/0000-0002-7683-9908>.

**Балан Анна Вікторівна** — аспірант каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Лікар акушер-гінеколог інфекційного акушерського відділення КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Адреса: м. Київ, проспект Героїв Сталінграда, 16. <https://orcid.org/0000-0003-3650-8837>.

Стаття надійшла до редакції 16.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.