

# КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ВАГІТНИХ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.38-43>

## **В.В. КАМІНСЬКИЙ**

академік НАМН України, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-5369-5817

## **Л.І. ВОРОБЕЙ**

д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-8969-228X

## **О.І. ЖДАНОВИЧ**

д. мед. н., професор кафедри неонатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0001-6031-8852

## **С.М. КОРНІЄНКО**

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса  
ORCID: 0000-0003-3743-426X

## **Т.В. КОЛОМІЙЧЕНКО**

к. техн. н., головний науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0003-1131-3611

## **О.П. ФАСТОВЕЦЬ**

лікар – акушер-гінеколог КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», м. Київ  
ORCID: 0000-0001-6779-0770

## **Контакти:**

Коломійченко Тетяна Василівна  
НУОЗУ ім. П.Л. Шупика,  
кафедра акушерства, гінекології та репродуктології  
04210, Київ,  
пр. Героїв Сталінграда, 16  
Тел.: +38 (067) 954-48-63  
Email: [tanyakolom@gmail.com](mailto:tanyakolom@gmail.com)

## **ВСТУП**

З моменту виявлення перших випадків COVID-19, спричинених інфікуванням вірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому SARS-CoV-2, у місті Ухань (Китай) у грудні 2019 р. та оголошення глобальної пандемії в березні 2020 р. вірус швидко поширився світом і забрав понад 6,3 млн життів із більш ніж 565 млн випадків захворювання станом на 20.07.2022 [3]. Окрім надзвичайно високого рівня захворюваності та смертності, пандемія спровокувала безпрецедентний економічний і соціальний зрив, наслідки якого можуть позначитися на майбутніх поколіннях.

Наразі проводиться багато досліджень щодо впливу COVID-19 на різні групи населення. Важливою категорією для вивчення є вагітні. Виникає багато запитань щодо впливу на вагітних, зокрема: чи посилює вагітність сприйнятливості до інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, чи частіше у вагітних виникають тяжкі форми захворювання, чи підвищує SARS-CoV-2 ризик несприятливих наслідків вагітності для матері та новонароджених [20].

Загальновизнано, що навіть за відсутності супутніх захворювань фізіологічна адаптація вагітності робить вагітних більш сприйнятливими до інфекційних захворювань. За останніми даними, SARS-CoV-2 не є винятком: вагітні мають у 5 разів вищий ризик госпіталізації, у півтора раза вищий ризик перебування у відділенні інтенсивної терапії та майже вдвічі більше шансів потребувати штучної вентиляції легень [7]. За попередніми даними метааналізів можна стверджувати, що коронавірусна інфекція має негативний вплив і на перебіг та результати вагітності – підвищує ризик передчасних пологів і прееклампсії, а зв'язок із мертвонародженнями потребує подальших досліджень [1, 4].

Науковій спільноті терміново потрібні надійні біомаркери, асоційовані з прогресуванням захворювання, спричиненого COVID-19, щоб виділити пацієнтів із високим ризиком, забезпечити оптимальний розподіл ресурсів. Ідентифікація нових біомаркерів тісно пов'язана з розумінням вірусних патогенетичних механізмів, а також пошкодженням клітин і органів. Попередні дослідження описують судинні порушення, що лежать в основі пошкодження органів у тяжкохворих пацієнтів, зумовлені активацією запальних каскадів

унаслідок так званого цитокинового шторму, серед маркерів якого виділяють інтерлейкін (ІЛ) типу 6 [14]. Як маркери тромболітичних пошкоджень використовують D-димер або протромбіновий час/активованний частковий тромбoplastиновий час. Сучасна клінічна практика пропонує визначати рівні ІЛ-6, D-димеру, лактатдегідрогенази і трансаміназ на додаток до рутинних лабораторних тестів, щоб ідентифікувати пацієнтів із ризиком летальних ускладнень і тих, кому потенційно буде корисна імунотерапія. Оскільки визначення концентрації цитокинів не завжди доступне, використовують маркери запалення, як-от феритин, С-реактивний білок (СРБ), прокальцитонін, які корелюють з ІЛ-6 [13, 26]. Повідомлялося, що деякі гематологічні параметри (лейкоцити, лімфопенія, протромбіновий час, продукти розпаду фібрину) пов'язані з тяжкістю COVID-19. Щодо нових прогностичних параметрів специфічного кардіоваскулярного ризику – останні дані свідчать, що гомоцистеїн (разом із віком, моноцитарно-лімфоцитарним співвідношенням і періодом від початку захворювання до госпіталізації) може бути специфічним прогностичним параметром серцево-судинного ризику при тяжких пневмоніях [18, 27]. Хоча біомаркери й не є специфічними, вони дають важливу інформацію, якщо її розглядати в клінічному контексті.

На сьогодні вже виявлені окремі чинники ризику захворювання на COVID-19 та його тяжкого перебігу: літній вік, ожиріння, супутня соматична патологія. Однак досить часто тяжкі прояви COVID-19 спостерігаються і в осіб без таких чинників, що зумовлює пошук генетичних детермінант схильності до тяжкого перебігу захворювання, застосування яких дасть змогу персоналізовано підходити до лікування, визначити потенційні терапевтичні мішені. Актуальним є пошук генетичних предикторів тяжкості хвороби в такій особливій категорії, як вагітні.

Кілька дослідницьких груп прагнули виявити основний механізм сприйнятливості до COVID-19 та розвитку тяжких форм цієї інфекції, вивчаючи зміни в експресії певних генів або наявність поліморфізму в генах, що опосередковують проникнення вірусу в клітинах-мішенях. Ренін-ангіотензинова система відіграє ключову роль як у регуляції артеріального тиску, так і в патогенезі COVID-19.

У центрі уваги був ангіотензинперетворювальний фермент типу 2 (ACE2) як ген, що кодує специфічний рецептор SARS-CoV-2. Рівень експресії ACE2 в епітеліальних клітинах вважається чинником підвищення сприйнятливості до COVID-19 [2]. Водночас наявність поліморфізму в ренін-ангіотензиновій системі пов'язана з ризиком COVID-19 і перебігом хвороби. Варіанти генів ACE1 і ACE2 інтенсивно вивчаються в еру COVID-19 [22]. Зокрема показано, що поліморфізм вставки/видалення ACE1 (I/D) тісно пов'язаний із COVID-19 [12].

Прогестерон, роль якого в акушерстві та гінекології є загально визнаною, вивчається як потужний імунomodulatory у регулюванні багатьох аспектів вродженої та адаптивної імунної відповіді [25]. Важливість прогестерону щодо функції судинної системи також добре відома. У світлі попередніх досліджень припускається, що інтронна вставка Alu гена рецептора прогестерону (PROGINS) сприяє диференціальній імунній відповіді організму господаря. Вищі рівні прогестерону в жінок можуть лежати в основі ключових функціональних відмінностей у захворюваності COVID-19 порівняно з чоловіками.

Розглядаються й інші потенційні генетичні маркери захворюваності та тяжкого перебігу COVID-19.

Ген рецептора естрогену типу  $\alpha$  (ESR1) розташований на довгому плечі хромосоми 6 (6q25.1) і містить 8 екзонів. Кілька поліморфізмів гена ESR1 пов'язані з тяжкою та легкою преєклампсією, зокрема два найбільш досліджених поліморфізми в інтроні 1 – це ESR1 PvuII -397T/C (rs2234693) і XbaI -351A/G (rs9340799) [28]. Досліджувалися зв'язки гена ESR1 зі спонтанними абортами, повторними втратами вагітностей, результатами екстракорпорального запліднення, макросомією при народженні [16].

Встановлено, що зміни в статусі параоксонази-1 (PON1) корелюють зі співвідношенням об'єму талії та стегон і відповідними ознаками патології печінки [6]. Зокрема, регуляторний поліморфізм rs705379 : C > T має виражений зв'язок із більш тяжким захворюванням печінки, ожирінням, серцево-судинною патологією [5].

Отже, актуальними лишаються дослідження особливостей як перебігу COVID-19 у вагітних, так і результатів такої вагітності, пошук механізмів ускладнень хвороби, акушерських і перинатальних втрат, визначення біомаркерів та генетичних маркерів цих ускладнень.

**Мета дослідження:** визначення клініко-генетичних детермінант тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних для виділення групи ризику та пошуку терапевтичних мішеней.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Комплексно обстежено:

- 21 вагітну з тяжким перебігом COVID-19, яка потребувала інтенсивного догляду у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», що є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (група 1);
- 126 вагітних із середньою тяжкістю, які лікувались в інфекційно-акушерському відділенні (ІАВ) (група 2).

Усім жінкам проводили загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження, терапію згідно з протоколами діагностики й лікування, затвердженими МОЗ України.

Геному ДНК для молекулярно-генетичного аналізу варіантів генів ACE (I/D, rs 4340), PGR (Alu-інсерція), ESR1 (A351G, rs 9340799), PON1 (C108T, rs 705379) виділяли з периферичної крові пацієнток за допомогою комерційного комплексу Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США). Варіанти генів ACE та PGR визначали із застосуванням алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції за протоколами, опублікованими раніше [10, 11]. А для визначення варіантів генів ESR1 і PON1 проводили полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим рестрикційним аналізом відповідно до раніше опублікованих методик [8, 11, 15, 21]. Продукти ампліфікації та рестрикційного аналізу візуалізували в агарозному гелі.

При оцінюванні впливу генетичних варіантів на ризик розвитку ковід-асоційованих ускладнень у пацієнток використовували для порівняння результати розподілу генотипів у клінічно здорових жінок зі збереженою репродуктивною функцією та відсутньою патологією органів жіночої репродуктивної системи [8, 9, 11, 15].

Проведення дослідження погоджене Етичним комітетом НУОЗУ ім. П.Л. Шупика. Всі дослідження здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнток на проведення діагностики та лікування.

Усі отримані дані оброблено методами медичної варіаційної статистики з використанням критерію кутового перетворення Фішера та критерію Манна – Вітні з рівнем значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за 2021–2022 рр. проліковано 544 вагітних жінок із COVID-19, з них тяжкий перебіг був у 99 (18,2%) пацієнток, критичний стан – у 41 (7,5%) (рис. 1). Тяжкість перебігу захворювання та кількість госпіталізованих зумовлювалися штамом вірусу. Так, за I півріччя 2021 р., коли спостерігалися штами Альфа, Бета, Гамма, було госпіталізовано 84 пацієнтки, з яких 9 (10,7%) мали тяжкий перебіг коронавірусу, 2 (2,4%) – критичні стани. Більш контагіозним виявився штам Дельта – за 6 місяців госпіталізовано 234 вагітних; цей штам також відрізнявся найтяжчим перебігом: 78 (33,3%) пацієнток були в тяжкому стані, 39 (16,7%) – у критичному. Штам Омікрон характеризувався найвищою контагіозністю (214 госпіталізованих за 2 місяці) і найлегшим перебігом (лише у 12 (5,3%) вагітних був тяжкий період, критичних станів не зафіксовано). Отримані нами дані збігаються з результатами інших дослідників щодо більш згубного впливу штаму Дельта на вагітних [23].

Скарги, пов'язані з захворюванням на COVID-19, були подібні в пацієнток обох груп, проте у вагітних групи 1 вони були більш виражені й фіксувалися значно частіше (табл. 1). Майже всі пацієнтки ВАІТ скаржилися на утруднення дихання або задишку (90,5 проти 18,3% пацієнток ІАВ,  $p < 0,05$ ) та кашель (81,0 проти 59,5% відповідно,  $p < 0,05$ ), у половини (52,4%) температура тіла піднімалася до 38 °C і вище (проти

# ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

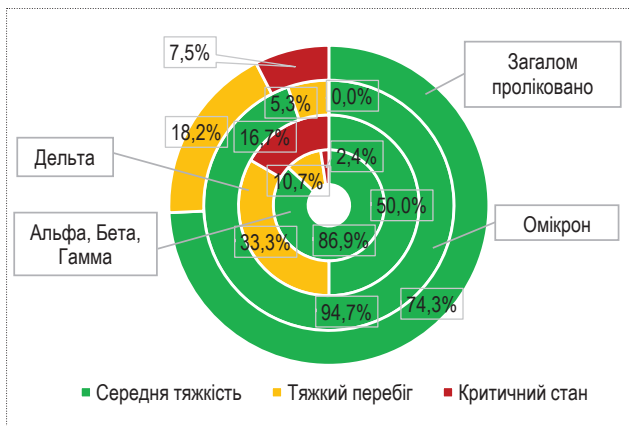


Рисунок 1. Перебіг захворювання на COVID-19 у вагітних залежно від штаму вірусу

15,9% пацієнок IAB,  $p < 0,05$ ), майже половина скаржилася на слабкість та головний біль (у групі 2 частота таких скарг була у 2 рази нижча). За іншими скаргами (ломота суглобів, м'язовий біль, нежить, діарея) істотної різниці не виявлено, пирхота (першіння) в горлі та аносмія були дещо частішими у групі 2.

Скарги	Група 1, n = 21		Група 2, n = 126	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Температура тіла 38 °C і вище	11	52,4*	20	15,9
Ломота суглобів, м'язовий біль	4	19,0	23	18,3
Слабкість	9	42,9*	29	23,0
Аносмія	1	4,8	18	14,3
Головний біль	10	47,6*	28	22,2
Пирхота чи біль у горлі	7	33,3	65	51,6
Кашель	17	81,0*	75	59,5
Утруднення дихання/задишка	19	90,5*	23	18,3
Нежить	7	33,3	45	35,7
Діарея	3	14,3	13	10,3

\*різниця достовірна щодо показника групи 2 ( $p < 0,05$ )

Усі пацієнтки ВАІТ і третина (31,0%) пацієнок IAB мали діагностовану пневмонію. Середній показник сатурації SpO<sub>2</sub> становив 87,6 та 98,0% відповідно (мінімальний SpO<sub>2</sub> – 60 і 93% відповідно). Респіраторної підтримки потребували всі пацієнтки ВАІТ (середня тривалість 12,4 дня, від 3 до 41 дня) з використанням концентратора, лицьової маски або СРАР), і лише 2 (5,2%) вагітні були з нетяжким перебігом хвороби (перебували 2 та 5 діб на концентраторі). Тривалість гіпертермії в середньому становила 10,4 і 3,2 доби у групах 1 та 2 відповідно, кількість ліжко-днів – 17,5 (від 6 до 44) у групі 1 та 6,8 у групі 2 (від 1 до 18), кількість днів у ВАІТ – від 2 до 26 (у середньому 7,7).

Розподіл пацієнок обох груп за віком статистично не відрізнявся, проте привертає увагу той факт, що у групі 1 третина (33,3%) пацієнок мала вік понад 35 років, тоді як у групі 2 – 19,8% (в 1,7 раза менше). За акушерсько-гінекологічним

анамнезом істотної різниці між групами не виявлено. Соматичний анамнез був ускладнений у 5 (23,8%) та 24 (19,0%) пацієнок груп 1 та 2 відповідно, серед захворювань переважали патологія щитоподібної залози (14,3 і 4,8% відповідно) та варикозна хвороба (19,0 та 6,3%). На зв'язок несприятливих наслідків SARS-CoV-2 у вагітних із патологією щитоподібної залози вказують і дані інших дослідників [24].

Ожиріння відносять до чинників ризику тяжкого перебігу COVID-19 [19]. У нашому дослідженні (рис. 2) надлишкову вагу й ожиріння (індекс маси тіла > 25 кг/м<sup>2</sup>) зафіксовано в більшості пацієнок: 71,4 та 61,1% у групах 1 та 2 відповідно. Привертає увагу в 4 рази вища частота ожиріння III ступеня серед пацієнок із тяжким перебігом захворювання (19,0 проти 4,8% у групі 2,  $p < 0,05$ ); 2 (9,5%) жінки групи 1 навіть мали IV ступінь ожиріння, чого не спостерігалось у жодній учасниці групи 2. Тобто ожиріння III–IV ступеня є чинником ризику.

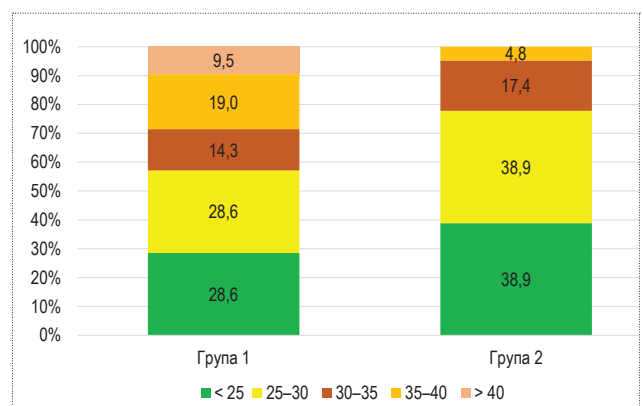


Рисунок 2. Розподіл пацієнок за групами залежно від індексу маси тіла, %

Частота акушерських ускладнень була достовірно вища в пацієнок із тяжким перебігом COVID-19 (табл. 2), найчастішими були порушення кровообігу (57,1% у групі 1 та 31,7% у групі 2,  $p < 0,05$ ), що зумовило дистрес плода майже в половині вагітних (47,6 проти 18,3% відповідно,  $p < 0,05$ ) та затримку розвитку плода у третині жінок (33,3 проти 11,9% відповідно,  $p < 0,05$ ). Більш ніж у половині вагітних спостерігалось маловоддя (52,4% у групі 1 проти 20,6% у групі 2,  $p < 0,05$ ) аж до агідрамніону (14,3 проти 2,4% відповідно,  $p < 0,05$ ). Преєклампсія у вагітних 1 групи реєструвалася в 4 рази частіше, ніж у групі 2 (14,3 проти 3,2%,  $p < 0,05$ ).

Клінічна ознака	Група 1, n = 21		Група 2, n = 126	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Маловоддя	11	52,4*	26	20,6
Агідрамніон	3	14,3*	3	2,4
Затримка розвитку плода	7	33,3*	15	11,9
Порушення плацентарно-плодового кровотоку	12	57,1*	40	31,7
Дистрес плода	10	47,6*	23	18,3
Преєклампсія	3	14,3*	4	3,2

\*різниця достовірна щодо показника групи 2 ( $p < 0,05$ )

Пологи за час спостереження відбулись у 14 пацієнток групи 1 та у 46 групи 2. Як видно з таблиці 3, кесарів розтин застосовували більш ніж у половини пацієнток ВАІТ (57,1 проти 32,6% у пацієнток ІАВ). Серед показань до цієї операції переважали дистрес плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, передчасний розрив плідних оболонок. Майже у третини пологи були передчасними (28,6% у групі 1 проти 15,2% у групі 2), понад третина дітей народжені у стані асфіксії (35,7 проти 13,0% відповідно,  $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3.** Пологи та стан новонароджених у хворих на COVID-19

Клінічна ознака	Група 1, n = 14		Група 2, n = 46	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Кесарів розтин	8	57,1	15	32,6
Передчасні пологи	4	28,6	7	15,2
Асфіксія новонародженого	5	35,7*	6	13,0

\*різниця достовірна щодо показника групи 2 ( $p < 0,05$ )

Загальний аналіз крові виявив анемію легкого ступеня у 15 (85,7%) та 68 (54,0%) пацієнток групи 1 та 2 відповідно ( $p < 0,05$ ), у частини жінок спостерігалася тромбоцитопенія: 5 (23,8%) та 10 (7,9%) відповідно ( $p < 0,05$ ). Змінювалась як загальна кількість лейкоцитів (лейкоцитопенія могла бути в перші дні, на момент госпіталізації лейкоцитоз спостерігався у 7 (33,3%) та 18 (14,32%) хворих групи 1 та 2 відповідно,  $p < 0,05$ ), так і формула крові (лімфопенія зафіксована у 19 (90,5%) та 72 (57,1%) жінок групи 1 та 2 відповідно,  $p < 0,05$ ). Приєднання бактеріальної інфекції супроводжувалося зсувом лейкоцитарної формули вліво (підвищення вмісту паличкоядерних лейкоцитів) у 18 (85,7%) та 67 (53,2%) жінок груп 1 та 2 відповідно ( $p < 0,05$ ).

Найбільш суттєві зміни біохімічних показників крові виявлені для трансаминаз. Аланінамінотрансфераза (АЛТ) підвищена у 10 (47,6%) та 30 (23,8%) пацієнток групи 1 та 2 відповідно ( $p < 0,05$ ); її середній рівень становив 38,6 Од/л (від 21,7 до 58,4 Од/л) у жінок групи 1 на момент прибуття до ВАІТ проти 21,3 Од/л (від 15,1 до 32,9 Од/л) у групі 2 ( $p < 0,05$ ).

Слід зауважити, що рівень аспаратамінотрансферази (АСТ) перевищував 21 Од/л у 16 (76,2%) пацієнток ВАІТ (проти 31,0% у групі 2,  $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано з деструктивними змінами в легеневій тканині. Рівень АСТ на момент прибуття до ВАІТ сягав 56,1 (3,9–35,3) Од/л проти 27,2 (19,0–35,1) Од/л у жінок з ІАВ.

При цьому в пацієнток ВАІТ на третю-четверту добу перебування у відділенні при стандартному лікуванні згідно з протоколами спостерігалася зростання рівня трансаминаз, особливо АЛТ, медіана якої підвищилася до 206,3 (61,7–272,3) Од/л, а АСТ до 116 (84,7–160,7) Од/л.

На протромботичні зміни системи гемостазу вказує зменшення протромбінового часу й активованого часткового тромбoplastинного часу у 14 (66,7%) та 43 (34,1%) жінок групи 1 і 2 відповідно, що підтверджено підвищеним рівнем D-димеру у 18 (85,7%) пацієнток групи 1 (аж до максимальних значень 15 000 нг/мл у 9,5% жінок) та у 81 (64,3%) вагітної групи 2 (підвищення понад 10 000 нг/мл в одному випадку – 0,7%).

Зростання рівня маркерів запалення в пацієнток 1 групи є відображенням деструктивного впливу запальних процесів при COVID-19 (табл. 4). Так, СРБ перевищував нормативні значення в усіх пацієнток групи 1 і в 61,1% групи 2, причому у 33,3% випадків його рівень сягав понад 100 мг/л (проти 5,6% у групі 2,  $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-6 був вищий за норму у 100% жінок у групі 1 і лише в 10,3% групи 2, причім у чверті (23,8%) вагітних групи 1 його концентрація перевищувала 50 мг/мл, тоді як у групі 2 таких значень не виявлено. Зростання концентрації прокальцитаніну (референсні значення до 0,1 нг/мл) зареєстровано у 14 (66,7%) пацієнток ВАІТ і лише у 5 (4,0%) вагітних ІАВ ( $p < 0,05$ ), причому у 23,8% жінок групи 1 це зростання було значним (понад 0,5 нг/мл).

**Таблиця 4.** Маркери запалення у хворих на COVID-19 вагітних

Показник	Група 1, n = 21		Група 2, n = 126	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Підвищення СРБ (понад 11 мг/л)	21	100,0	77	61,1
• 11–50 мг/л	11	52,4	57	45,2
• 50–100 мг/л	4	19,0	13	10,3
• понад 100 мг/л	7	33,3*	7	5,6
Підвищення ІЛ-6 (понад 7 пг/мл)	21	100,0	13	10,3
• 7–50 мг/мл	16	76,2*	13	10,3
• понад 50 мг/мл	5	23,8	–	–
Підвищення прокальцитаніну (понад 0,1 нг/мл)	14	66,7*	5	4,0
• незначне – 0,1–0,5 нг/мл	9	42,9*	5	4,0
• значне – понад 0,5 нг/мл	5	23,8	–	–

\*різниця достовірна щодо показника групи 2 ( $p < 0,05$ )

Підвищення рівня маркерів запалення є критичною точкою, що лежить в основі системних васкулітних процесів і дефектів згортання крові, які спричиняють більшість уражень паренхіми життєво важливих органів.

Під час нашого дослідження було вивчено кілька поліморфізмів генів щодо можливості їх використання як детермінант схильності до тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних (табл. 5).

Встановлено, що ренін-ангіотензинова система відіграє важливу роль у патогенезі COVID-19: основним механізмом зараження SARS-CoV-2 є зв'язування вірусу з мембранозв'язаною формою ACE2. Показано, що поліморфізм ACE I/D rs4340 тісно пов'язаний із COVID-19: носії генотипу DD демонструють вищі рівні ACE1 і вищий ризик розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та смертності [17, 29]. У попередній роботі українських дослідників не було виявлено зв'язку варіантів гена ACE з клінічними особливостями та потребою в медичних втручаннях при ковід-асоційованій пневмонії [21]. За нашими даними, переважна більшість (81,0%) вагітних із тяжким перебігом захворювання виявилися носіями генотипу ID, тоді як у групі 2 таких була половина (49,02%,  $p < 0,05$ ).

# ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

Проведено низку досліджень, які доводять імуномодулювальний вплив прогестерону, що сприяє його противірусній дії, зокрема при COVID-19 [10, 25]. Рецептор прогестерону опосередковує фізіологічні ефекти гормону. Інсерція в інтроні G під назвою PROGINS – одна з основних мутацій гена рецептора прогестерону. Припускається, що Alu-інсерція пов'язана з імунною відповіддю при COVID-19 [12]. У пацієнток ВАІТ нами виявлена істотна вища частота генотипу T2/T2: 19,0% проти 2,4% у жінок групи 2 ( $p < 0,05$ ).

Також досліджено один із поліморфізмів гена рецептора естрогену  $\alpha$  (ESR1) в інтроні 1 XbaI-351A/G (rs9340799), який пов'язують, зокрема, з ризиком прееклампсії [28]. У 28,6% жінок із тяжким перебігом COVID-19 виявлено носійство несприятливого генотипу GG, який узагалі був відсутній у групі 2.

Параоксоназа-1 (PON1) – багатофункціональний фермент, який синтезується в печінці й секретується в плазмі, де зв'язується з ліпопротеїнами високої щільності. Він найбільш відомий своїми антиоксидантними та протизапальними властивостями шляхом детоксикації ліпопротеїдів високої щільності. Генетичні дослідження в пацієнтів з ожирінням вказують на можливу кореляцію з поліморфізмом гена PON1 [6], також регуляторний поліморфізм rs705379 C > T асоціюють із захворюваннями печінки та серцево-судинною патологією. У вагітних із тяжким перебігом COVID-19 нами виявлена нижча частота носійства генотипу CC (19,0% у групі 1 проти 33,3% у групі 2) і вища частота генотипу CT (61,9% проти 47,1% відповідно), проте достовірної різниці в розподілах за носійством генотипів гена PON1 не зафіксовано, що потребує подальших досліджень.

## ВИСНОВКИ

Тяжкий перебіг COVID-19 спостерігався у 18,2% вагітних, критичний стан – у 7,5%. Тяжкість перебігу захворювання та кількість госпіталізованих зумовлювалися штамом вірусу, найтяжчим перебігом характеризувався штам Дельта, найлегшим – Омикрон. Респіраторної підтримки потребували всі пацієнтки ВАІТ і лише 5,2% вагітних IAB. Істотним чинником тяжкого перебігу коронавірусної інфекції було ожиріння III–IV ступеня, яке виявлялося у 28,5% випадків. Тяжкий перебіг хвороби асоціювався з ускладненнями вагітності й пологів, порушеннями стану новонароджених.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Aho Glele, L.S., Simon, E., Bouit, C., et al. "Association between SARS-Cov-2 infection during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: A re-analysis of the data reported by Wei et al. (2021)." *Infect Dis Now* 52.3 (2022): 123–8. DOI: 10.1016/j.idnow.2022.02.009
- Akbari, M., Taheri, M., Mehrpoor, G., et al. "Assessment of ACE1 variants and ACE1/ACE2 expression in COVID-19 patients." *Vascul Pharmacol* 142 (2022): 106934. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106934
- The New York Times. Coronavirus World Map: Tracking the Global Outbreak. Available from: [https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-cases.html], last accessed 20 July, 2022.

- de Medeiros, K.S., Sarmiento, A.C.A., Costa, A.P.F., et al. "Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: A comprehensive systematic review and meta-analysis." *Int J Gynaecol Obstet* 156.3 (2022): 394–405. DOI: 10.1002/ijgo.14015
- Decharachakul, N., Settasatian, C., Settasatian, N., et al. "Association of combined genetic variations in SOD3, GPX3, PON1, and GSTT1 with hypertension and severity of coronary artery disease." *Heart Vessels* 35.7 (2020): 918–29. DOI: 10.1007/s00380-020-01564-6
- Diels, S., Cuypers, B., Tvarijonaviciute, A., et al. "A targeted multi-omics approach reveals paraoxonase-1 as a determinant of obesity-associated fatty liver disease." *Clin Epigenetics* 13.1 (2021): 158. DOI: 10.1186/s13148-021-01142-1

- Emeruwa, U.N., Gyamfi-Bannerman, C., Miller, R.S. "Health Care Disparities in the COVID-19 Pandemic in the United States: A Focus on Obstetrics." *Clin Obstet Gynecol* 65.1 (2022): 123–33. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000665
- Fishchuk, L.Y. "Association of genotypes by polymorphic variant C-108T of PON1 gene with the risk of developing breast cancer and hypertensive disease in women." *Biopolymers and Cell* 30.4 (2014): 310–3. DOI: 10.7124/bc.0008A6
- Fishchuk, L.E., Gorovenko, N.G. "Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in breast cancer patients." *Exp Oncol* 35.2 (2013): 101–4.
- Kaminskyi, V., Tkachenko, R., Kaminskyi, A., et al. "Therapeutic Opportunities for Improving the Course of Coronavirus Disease and Reducing the Frequency of

Таблиця 5. Результати генетичних досліджень у хворих на COVID-19 вагітних

Ген, варіант [посилання на джерело контролю]	Генотип	Група 1		Група 2	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
ACE I/D rs4340 [9]	II	–	–	31	30,39
	ID	17	81,0*	50	49,02
	DD	4	19,0	21	20,56
PGR (Alu-інсерція) [11]	T1/T1	13	61,9	24	58,5
	T1/T2	4	19,0*	16	39,0
	T2/T2	4	19,0*	1	2,4
ESR1 A351G rs9340799 [15]	AA	6	28,6*	37	67,3
	AG	8	38,1	18	32,7
	GG	6	28,6	0	0
PON1 C108T rs705379 [8]	CC	4	19,0	34	33,3
	CT	13	61,9	48	47,1
	TT	4	19,0	20	19,6

\*різниця достовірна щодо показника групи контролю ( $p < 0,05$ )

Підвищення маркерів запалення (СРБ, ІЛ-6 і прокальцитоніну) у пацієнток ВАІТ є відображенням деструктивного впливу запальних процесів при COVID-19.

Генетичними детермінантами тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних можуть бути генотип ID поліморфізму ACE I/D rs4340 (81,0%), генотип T2/T2 PROGINS (19,0%), генотип GG (28,5%) ESR1 A351G rs9340799. Для поліморфізму гена PON1 rs705379 C > T нижча частота носійства генотипу CC і вища частота для CT, проте достовірної різниці не виявлено, що потребує подальших досліджень.

Отже, використання окремих клінічних, лабораторних і генетичних показників у вагітних із COVID-19 сприятиме виділенню групи ризику тяжкого перебігу захворювання та визначенню мішеней терапевтичного впливу.

## Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та зв'язку з фармацевтичними компаніями.

- Gestational Complications." *Reproductive Endocrinology* 62 (2021): 8–13. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.62.8-13
11. Kornatska, A.G., Flakseberg, M.A., Chubei, G.V., et al. "Progins (T2) variant of the PGR gene may reduce the ESR1 gene-dependent risk of uterine leiomyoma development." *World Med Biol J* (2021): 58–63. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-58-63
12. Li, M., Schifanella, L., Larsen, P.A. "Alu retrotransposons and COVID-19 susceptibility and morbidity." *Hum Genomics* 15.1 (2021): 2. DOI: 10.1186/s40246-020-00299-9
13. Lippi, G., Plebani, M. "Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis." *Clin Chim Acta* 505 (2020): 190–1. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
14. Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., et al. "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression." *Lancet (London, England)* 395.10229 (2020): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
15. Paliychuk, O.V., Polishchuk, L.Z., Rossokha, Z.I., Chekhun, V.F. "Molecular-genetic models for prognosis of development of tumors of reproductive system in women with family history of cancer." *Exp Oncol* 40.1 (2018): 59–67.
16. Parker, M.G., Arbuckle, N., Dauvois, S., et al. "Structure and function of the estrogen receptor." *Ann NY Acad Sci* 684 (1993): 119–26. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb32276.x
17. Pati, A., Mahto, H., Padhi, S., Panda, A.K. "ACE deletion allele is associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and mortality rate: An epidemiological study in the Asian population." *Clin Chim Acta* 510 (2020): 455–8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.008
18. Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, C., et al. "Biomarkers associated with COVID-19 disease progression." *Crit Rev Clin Lab Sci* 57.6 (2020): 389–99. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685
19. Popkin, B.M., Du, S., Green, W.D., et al. "Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships." *Obes Rev* 21.11 (2020): e13128. DOI: 10.1111/obr.13128
20. Rangchaikul, P., Venketaraman, V. "SARS-CoV-2 and the Immune Response in Pregnancy with Delta Variant Considerations." *Infect Dis Rep* 13.4 (2021): 993–1008. DOI: 10.3390/idr13040091
21. Rossokha, Z.I., Fishchuk, L.Y., Pokhylko, V.I., et al. "The deletion variant of the CCR5 gene (rs333) but not the ACE gene (rs4340) is associated with long-term respiratory support in patients with COVID-19 pneumonia." *Ukrainian medical journal* 6.2 (2020): 1–5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.140.196058
22. Saengsiwarit, W., Jittikoon, J., Chaikledkaew, U., Udomsinprasert, W. "Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: A systematic review with meta-analysis." *Rev Med Virol* 32.4 (2022): e2323. DOI: 10.1002/rmv.2323
23. Seasey, A.R., Blanchard, C.T., Arora, N., et al. "Maternal and Perinatal Outcomes Associated with the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta (B.1.617.2) Variant." *Obstet Gynecol* 138.6 (2021): 842–4. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004607
24. Shi, Q., Wu, M., Chen, P., et al. "Criminal of Adverse Pregnant Outcomes: A Perspective From Thyroid Hormone Disturbance Caused by SARS-CoV-2." *Front Cell Infect Microbiol* 11 (2022): 791654. DOI: 10.3389/fcimb.2021.791654
25. Su, S., Hua, D., Li, J.-P., et al. "Modulation of innate immune response to viruses including SARS-CoV-2 by progesterone." *Signal Transduct Target Ther* 7.1 (2022): 137. DOI: 10.1038/s41392-022-00981-5
26. Tan, C., Huang, Y., Shi, F., et al. "C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early." *J Med Virol* 92.7 (2020): 856–62. DOI: 10.1002/jmv.25871
27. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., et al. "Hematological findings and complications of COVID-19." *Am J Hematol* 95.7 (2020): 834–47. DOI: 10.1002/ajh.25829
28. Zhao, G., Cai, Y., Liu, J., Meng, T. "Association between the estrogen receptor a gene polymorphisms rs2234693 and rs9340799 and severe and mild pre-eclampsia: a meta-analysis." *Biosci Rep* 39.2 (2019): BSR20181548. DOI: 10.1042/BSR20181548
29. Zheng, H., Cao, J.J. "Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Severe Lung Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019." *Am J Pathol* 190.10 (2020): 2013–7. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.07.009

## КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ВАГІТНИХ

**В.В. Камінський**, академік НАН України, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
**Л.І. Воробей**, д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
**О.І. Жданович**, д. мед. н., професор кафедри неонатології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
**С.М. Корнієнко**, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса  
**Т.В. Коломієнченко**, к. техн. н., головний науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
**О.П. Фастовець**, лікар — акушер-гінеколог КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», м. Київ

**Мета дослідження:** визначення клініко-генетичних детермінант тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних для виділення групи ризику та пошуку терапевтичних мішеней.

**Матеріали і методи.** Обстежено 21 пацієнтку (група 1) з тяжким перебігом COVID-19, яка потребувала інтенсивного догляду у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (БАІТ), та 126 вагітних із середньою тяжкістю, які лікувалися в інфекційно-акушерському відділенні (ІАБ) — група 2. Геномну ДНК для молекулярно-генетичного аналізу варіантів генів ACE (I/D, rs 4340), PGR (Alu-інсерція), ESR1 (A351G, rs 9340799), PON1 (C108T, rs 705379) виділяли з периферичної крові пацієнток за допомогою комплексу Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США). Варіанти генів ACE та PGR визначали із застосуванням альель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції, для визначення варіантів гена ESR1 та PON1 проводили полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим рестрикційним аналізом.

**Результати.** Тяжкий перебіг COVID-19 спостерігався у 18,2% вагітних, критичний стан — у 7,5%. Третина пацієнток БАІТ мала вік понад 35 років. Соматичний анамнез був ускладнений у 23,8% жінок, серед захворювань переважали патології шотлоподібної залози (14,3%) та варикозна хвороба (19,0%). Істотним чинником тяжкого перебігу COVID-19 було ожиріння III–IV ступеня у 28,5% випадків. Тяжкий перебіг хвороби асоціювався з ускладненнями вагітності (маловоддя — 52,4%, агідрамніон — 14,3%, затримка розвитку плода — 33,3%, порушення кровообігу — 57,1%, дистрес плода — 47,6%, преєклампсія — 14,3%), пологів (кесарів розтин — 57,1%, передчасні пологи — 28,6%), порушеннями стану новонароджених (асфіксія — 35,6%). Для цих пацієнток були характерні анемія (58,7%), тромбоцитопенія (23,8%), лейкоцитоз (33,3%), лімфопенія (90,5%), зсув лейкоцитарної формули вліво (підвищення вмісту паличкоядерних лейкоцитів — у 85,7%). Значно підвищений рівень трансаміназ: аланінамінотрансферази — у 47,6%, аспартатамінотрансферази — у 76,2%. На протромботичні зміни вказує зменшення протромбінового часу й активованого часткового протромбластинового часу в 66,7%, що підтверджено зростанням D-димеру у 85,7% пацієнток аж до максимальних значень 15 000 нг/мл у 9,5% жінок. Підвищення маркерів запалення (C-реактивного білка та інтерлейкіну-6 — у всіх пацієнток БАІТ, прокальцитоніну — у 66,7%) є відображенням деструктивного впливу запальних процесів. Генетичними детермінантами тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних можуть бути генотип ID поліморфізму ACE I/D rs4340 (81,0%), генотип T2/T2 PROGINS (19,0%), генотип GG (28,5%) ESR1 A351G rs9340799.

**Висновки.** Використання окремих клінічних, лабораторних і генетичних показників у вагітних із COVID-19 сприятиме виділенню групи ризику тяжкого перебігу захворювання та визначенню мішеней терапевтичного впливу.

**Ключові слова:** COVID-19, вагітність, система гемостазу, маркери запалення, генетичні маркери.

## CLINICAL AND GENETIC DETERMINANTS OF SEVERE COURSE OF COVID-19 IN PREGNANT WOMEN

**V.V. Kaminskyi**, academician of the NAMS of Ukraine, MD, professor, chief of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
**L.I. Vorobei**, MD, associate professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
**O.I. Zhdanovych**, MD, professor, Neonatology Department, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
**S.M. Kornienko**, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa  
**T.V. Kolomiichenko**, PhD, chief researcher, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
**O.P. Fastovets**, obstetrician-gynecologist, Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv

**Objectives:** to determine the clinical and genetic determinants of the severe course of COVID-19 in pregnant women in order to identify a risk group and search for therapeutic targets.

**Materials and methods.** 21 patients (group 1) with a severe course of COVID-19 who required intensive care in the Anesthesiology and Intensive Care Unit (AICU) and 126 pregnant women with moderate severity treated in the Infectious-Obstetrics Unit (IOCU) were examined (group 2). Genomic DNA for molecular genetic analysis of gene variants ACE (I/D, rs 4340), PGR (Alu insertion), ESR1 (A351G, rs 9340799), PON1 (C108T, rs 705379) was isolated from the peripheral blood of patients using a commercial Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, USA). Variants of ACE and PGR genes were determined using allele-specific polymerase chain reaction; polymerase chain reaction followed by restriction analysis was used to determine ESR1 and PON1 gene variants.

**Results.** Severe course of COVID-19 is observed in 18.2% of pregnant women, critical condition in 7.5%. A third of AICU patients are over 35 years old. Somatic anamnesis was complicated in 23.8% of patients; thyroid gland pathology (14.3%) and varicose disease (19.0%) prevailed. A significant factor in the severe course of COVID-19 is obesity of the III–IV degree in 28.5% cases. The severe course of the disease was associated with complications of pregnancy (oligohydramnios — 52.4%, hydramnios — 14.3%, fetal growth retardation syndrome — 33.3%, circulatory disorders — 57.1%, fetal distress — 47.6%, pre-eclampsia — 14.3%), labor (caesarean section — 57.1%, premature birth — 28.6%), disorders of newborns state (asphyxia — 35.6%). These patients are characterized by anemia (58.7%), thrombocytopenia (23.8%), leukocytosis (33.3%), lymphopenia (90.5%), a shift of the leukocyte formula to the left (an increase of rod-nuclear leukocytes by 85.7%). There were significantly increased levels of transaminases: alanine aminotransferase in 47.6%, aspartate aminotransferase in 76.2%. Prothrombotic changes are indicated by a decrease in prothrombin time and activated partial thromboplastin time in 66.7%, which is confirmed by an increase in D-dimer in 85.7% of patients up to the maximum 15,000 ng/ml in 9.5% of women. An increase in inflammation markers (C-reactive protein and interleukin-6 in all AICU patients, procalcitonin in 66.7%) is a reflection of the destructive effect of inflammatory processes. The genetic determinants of the severe course of COVID-19 in pregnant women can be the ID genotype of the ACE I/D rs4340 polymorphism (81.0%), the T2/T2 PROGINS genotype (19.0%), the ESR1 A351G rs9340799 GG genotype (28.5%).

**Conclusions.** The use of separate clinical, laboratory and genetic indicators in pregnant women with COVID-19 will contribute to the selection of the risk group of a coronavirus severe course and the determination of targets of therapeutic impact.

**Keywords:** COVID-19, pregnancy, hemostasis system, inflammatory markers, genetic markers.