

COVID-19: ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ПЕРИНАТАЛЬНІ ВПЛИВИ ТА МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ



І.А. ЖАБЧЕНКО

д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-5622-5813

І.С. ЛИЩЕНКО

к. мед. н., науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-0124-765X

Н.В. ГЕРЕВИЧ

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Контакти:

Жабченко Ірина Анатоліївна
ДУ «ПАГ імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України»,
відділення патології вагітності та
пологів
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (067) 504 35 18
email: izhab@ukr.net

ВСТУП

Що собою являє захворювання, відоме під назвою COVID-19, яке за останній рік стало найчастіше згадуваним у лікарській спільноті та серед пересічних громадян? Це гостре інфекційне захворювання, що викликається новим штамом коронавірусу SARS CoV-2 з аерозольно-краплинним і контактно-побутовим механізмом передачі. Патогенетично COVID-19 характеризується віремією, локальним і системним імунозапальним процесом, гіперактивністю коагуляційного каскаду, ендотеліопатією, гіпоксією, що призводить до розвитку мікро- і макротромбозів.

Перебіг COVID-19 коливається від безсимптомних до клінічно виражених форм з інтоксикацією, лихоманкою, ураженням ендотелію судин, легень, серця, нирок, ШКТ, центральної та периферичної нервової системи з ризиком розвитку ускладнень (гострої дихальної недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), тромбоемболії легеневої артерії, сепсису, шоку, системної поліорганної недостатності тощо).

Основною мішенню SARS CoV-2 є легені. У патогенезі слід виділити 2 механізми, які взаємно обтяжують один одного і можуть призвести до розвитку ГРДС (патоморфологічно – дифузне альвеолярне uszkodження):

- пряме вірусне uszkodження альвеоцитів із розвитком імунозапального синдрому;
- розвиток мікро- та макротромбозів судин легень та обструктивного тромбозапального синдрому.

Вираженість і тяжкість клінічних проявів COVID-19 залежать від масивності зараження (інфікуючої дози вірусу) з одного боку й індивідуальних особливостей макроорганізму з іншого (вік, сила імунної відповіді, наявність супутніх захворювань, що є чинниками ризику тощо). Таким чином, вірусне ураження легень, що викликається SARS CoV-2, є специфічною «COVID-19-асоційованою пневмонією» (COVID-19-пневмонія).

Пацієнти з COVID-19 помирають не від uszkodжень, викликаних реплікацією вірусу, а від наслідків так званого «цитокінового шторму». Намагаючись захистити організм від SARS-CoV-2, імунні клітини проникають в легені, виклика-

ючи гіперактивацію моноцитів і макрофагів, підвищену продукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ) типу 6, ІЛ-1β, фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α) і хемокінів (хемоатрактантний білок моноцитів-1 (MCP-1/CCL2)). Цитокіновий шторм також пов'язаний із лімфопенією (дослідження, проведене за участю 21 пацієнта з Уханю (Китай), показало зниження CD4+ і CD8+ Т-клітин, а також пригнічення продукції інтерферону γ CD4+ Т-клітинами, що було пов'язано з тяжкістю COVID-19) [37]. Місцеве виявлення хемокінів і цитокінів притягує більше запальних клітин, таких як нейтрофіли та моноцити, до тканин легень, що призводить до їх uszkodження. Як не дивно, цитокіновий шторм є результатом реакції імунної системи на інфекцію у спробі захисту організму господаря, але призводить до ГРДС і поліорганної недостатності [23, 34, 37, 48, 53].

ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ В ІНФІКУВАННІ, ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКАХ COVID-19

Щодня наші знання щодо особливостей перебігу COVID-19, його лікування та наслідків у різних верств населення в різних регіонах світу оновлюються та доповнюються результатами новіших досліджень. Є певна різниця в підходах до діагностики, спостереження і лікування хворих на COVID-19 в залежності від статків населення, расових, ментальних, релігійних і національних особливостей, політичного устрою, відкритості інформації та готовності нею ділитися в різних країнах.

Останнім часом з'явилися цікаві дані щодо гендерних відмінностей у перебігу та результатах COVID-19. Так, за останніми опублікованими даними, виявилось, що смертність серед жінок є нижчою, ніж серед чоловіків. У когорті з 1099 госпіталізованих хворих із COVID-19 в Ухані жінки складали лише 42%. Серед важких випадків (у пацієнтів, госпіталізованих до відділень реанімації та інтенсивної терапії (ВІТ), які потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ), а також летальних наслідків) жінки складали 32% [27]. Серед усіх госпіталізованих із COVID-19 до ВІТ у регіоні Ломбардія (Італія) було лише 18% жінок. У Нью-Йорку з 5700 госпіталізованих пацієнтів на жінок припало 33% випадків захворювання та 39% смертей [26, 42].

Міжнародний консорціум з важких гострих респіраторних і виникаючих інфекцій (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium, ISARIC) у проспективному обсерваційному когортному дослідженні за участю понад 17 000 пацієнтів у Великій Британії повідомив, що серед госпіталізованих жінки склали тільки 40%, а смертність у них була на 20% нижче, ніж у чоловіків [24, 45]. Хоча літній вік пов'язаний з підвищеним ризиком смертності в обох статей, захист жінок залишається очевидним.

Аналіз даних щодо COVID-19 з Італії, Іспанії, Німеччини, Швейцарії, Бельгії та Норвегії показує, що серед усіх вікових груп старше 20 років рівень смертності серед чоловіків є вищим, ніж серед жінок. Натомість відмінності між чоловіками та жінками в частоті підтвердженої інфекції SARS-CoV-2 в усіх країнах залежать від віку: вона вища серед жінок у віці від 10 до 50 років і серед чоловіків, молодших від 10 і старших від 50 років [45].

Ці дані можна інтерпретувати таким чином, що біологічні статеві відмінності сприяють захисту жінок від смертельних наслідків, але пов'язаний зі статтю ризик зараження може по-різному впливати на рівень інфікування чоловіків і жінок у різному віці [31, 37].

ЗАХИСНІ БІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ЖІНОЧОЇ ПОПУЛЯЦІЇ

Які ж біологічні чинники є захисними в жінок порівняно з чоловіками, і як можна їх використовувати для зниження захворюваності та смертності від COVID-19?

У жінок зазвичай спостерігається більш виражена імунна відповідь на віруси порівняно з чоловіками за рахунок вищого рівня продукції циркулюючих імуноглобулінів типів G та M. Вперше це виявили Баттерворт та співавт. у 1967 р., що в подальшому було підтверджено численними дослідженнями інших фахівців [15]. Так, було доведено, що після вакцинації проти грипу, жовтої лихоманки, краснухи, кору, епідемічного паротиту, гепатиту, вірусів простого герпесу типу 2, сказу, віспи та лихоманки Данге кількість захисних антитіл у жінок удвічі вища, ніж у чоловіків. Також у жінок вищий рівень CD4+ T-хелперів у порівнянні з чоловіками [29, 30].

Біологічні причини, з яких у жінок у порівнянні з чоловіками розвивається більш стійка імунна відповідь проти патогенів, включаючи віруси, пояснюють виявлений захист жінок від смертельних наслідків COVID-19. Одна з них полягає в тому, що особи жіночої статі мають генетичну перевагу двох X-хромосом, являючи собою мозаїку генів, зчеплених з хромосомою X (тобто таких, що випадковим чином експресують алелі, успадковані від матері або батька), включаючи понад 60 генів імунної відповіді. Навпаки, в чоловіків є лише одна X-хромосома, успадкована від матері. Декілька досліджень показують, що генетичні захворювання, пов'язані зі шкідливими X-зчепленими алелями, частіше спостерігаються в чоловіків [18, 35, 49].

Відомо, що статеві стероїди є потужними імуномодуляторами, тому різні концентрації естрогенів, прогестерону та андрогенів у жінок та чоловіків, на додаток до генетики, можуть впливати на імунні відповіді COVID-19 і запальні процеси. Гострі та важкі захворювання, такі, як COVID-19, можуть змінювати функцію гонадної системи гіпоталамусу та гіпофізу і знижувати ендогенну продукцію естрогенів та прогестерону.

ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА ІМУНОМОДУЛЮЮЧА ДІЯ ЕСТРАДІОЛУ І ПРОГЕСТЕРОНУ

Високі фізіологічні концентрації 17 β -естрадіолу (E₂) пригнічують продукцію прозапальних цитокинів та хемокіну CCL2 макрофагами, запобігаючи міграції нейтрофілів і моноцитів до запальних ділянок. Прогестерон також пригнічує продукцію прозапальних цитокинів IL-1 β та IL-12 макрофагами і дендритними клітинами. Високі концентрації E₂ або прогестерону стимулюють продукцію CD4+ T-хелперами протизапальних цитокинів – IL-4 та IL-10, а також посилюють ріст регуляторних T-клітин, тим самим сприяючи імунній толерантності протизапальних цитокинів та протизапальним відповідям T2-хелперів (рис.) [25, 29, 37].

ВПЛИВ COVID-19 НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА СТАН МАТЕРІ І ПЛОДА: СВІТОВІ ДАНІ

Вагітні схильні до ризику зараження коронавірусною інфекцією через зміни в організмі (передусім, в органах дихальної та імунної системи), у зв'язку з чим повинні належати до особливої групи спостереження, оскільки будь-яка вірусна інфекція під час вагітності пов'язана з ризиком невиношування і передчасних пологів.

В умовах пандемії достовірно збільшилась кількість передчасних пологів (з різних причин) та народження дітей з малою масою тіла, але зв'язок з інфікуванням COVID-19 не доведено. Так, за даними Королівського коледжу акушерів і гінекологів Великої Британії (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) за жовтень 2020 р., COVID-19 асоціюється з приблизно втричі вищим рівнем передчасних пологів (до 17%), причому до 94% з них є ятрогенними (в середньому 47% за показаннями з боку матері, близько 15% – з боку плода) [44].

Водночас спостерігається зростання ризику гестаційних ускладнень, що асоційовані з підвищенням частоти госпіталізації у 5,4 рази, переведення до ВПІТ у 1,5 рази та необхідності ШВЛ у 1,7 рази. Однак позитивним можна вважати той факт, що вагітність не впливає на частоту смертельних наслідків при COVID-19.

За даними провідних фахівців світу, чинниками ризику щодо необхідності госпіталізації вагітних, інфікованих COVID-19, слід вважати надмірну масу тіла або ожиріння, наявність супутніх захворювань (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія). Частіше також потребують госпіталізації жінки старшого репродуктивного віку 35+ (незалежно від наявності/відсутності вагітності) порівняно з жінками у віці 15–24 роки [7, 19]. Частіше хворіють на COVID-19 вагітні африканського, латиноамериканського та азіатського походження. Так, Центри з контролю та профілактики захворювань (Centers for disease control and prevention, CDC) США у червні 2020 р. опублікували дані, отримані після опрацювання інформації щодо перебігу COVID-19 у понад 90 тис. жінок (8207 вагітних та 83 205 невагітних) у Сполучених Штатах, що свідчать про справедливість такого твердження: 46% інфікованих вагітних були латиноамериканського походження, 22% – африканського. Вагітних азіатського походження частіше госпіталізували до ВПІТ – 3,5% проти 1,5% у загальній популяції [9, 19, 40].

Ризик захворіти на COVID-19 вищий серед осіб, у тому числі й вагітних, які більшою мірою піддаються впливу факторів ризику, наприклад, працюють у галузі охорони здоров'я або мають інші професії, пов'язані з роботою з людьми [44].

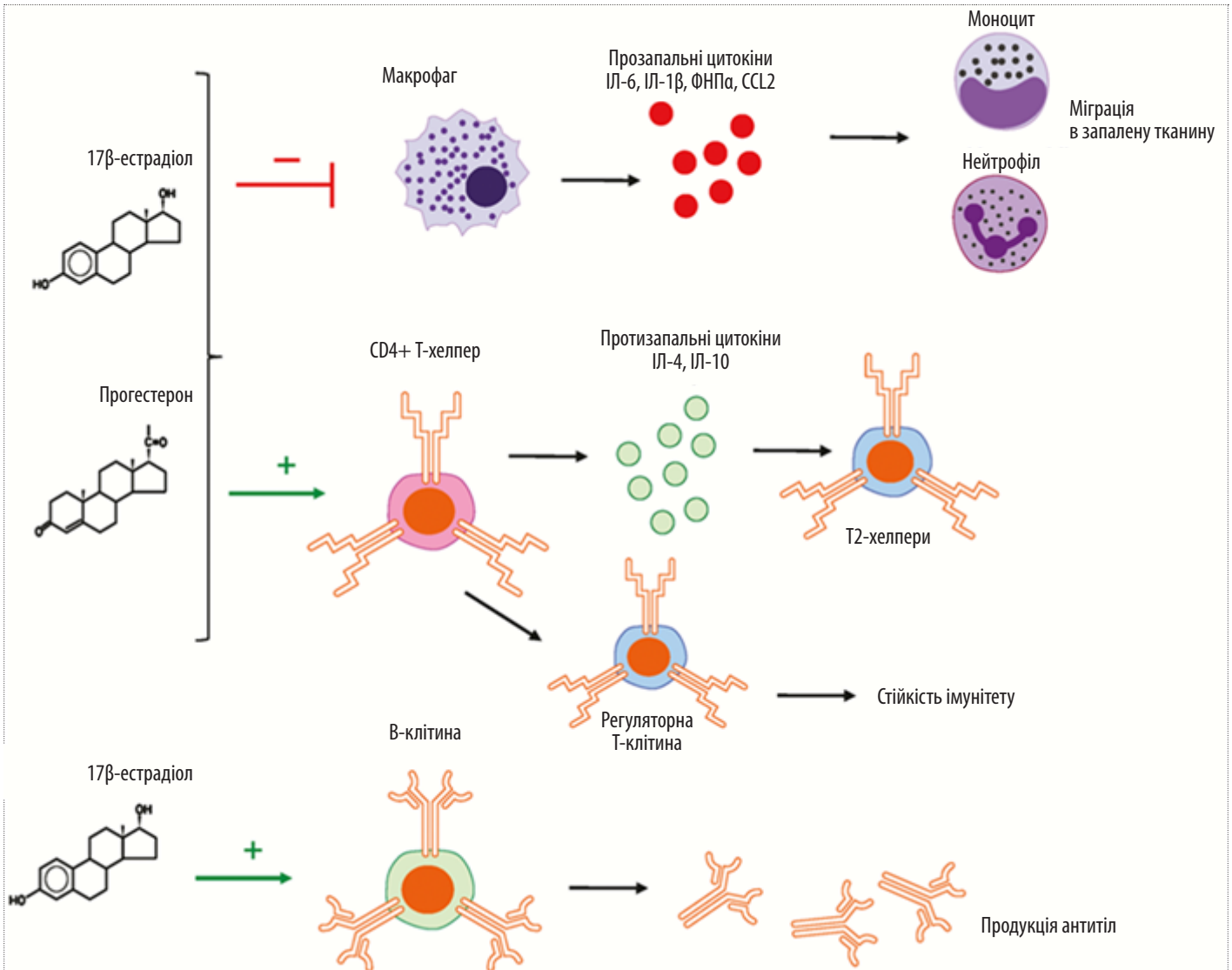


Рисунок. Протизапальна та імуномодуюча дія естрадіолу і прогестерону

За даними CDC [19, 40], у групі вагітних частота госпіталізацій складала 31,5%, у невагітних – 5,8% (у вагітних враховували госпіталізації з різних причин, у т. ч. і для розродження, тому ці дані не можна вважати абсолютною істиною, оскільки навіть за умов відсутності пандемії ці жінки були б госпіталізовані для проведення пологів).

У вагітних із COVID-19 спостерігався тяжчий перебіг захворювання: вони частіше потребували інтенсивної терапії в умовах ВРІТ – 1,5% проти 0,9% у групі невагітних, частіше потребували ШВЛ (у 1,7 разу), хоча летальність в обох групах складала по 0,2%. Що стосується клінічних симптомів, то кашель та задишка при COVID-19 відзначалися з однаковою частотою як у вагітних, так і у невагітних жінок, а на слабкість, міалгію, головний біль, лихоманку, діарею частіше скаржилися невагітні жінки [19, 40].

МОЖЛИВИЙ ЗАХИСНИЙ ЕФЕКТ ЕСТРАДІОЛУ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Отже, певний оптимізм щодо невеликої кількості важких та летальних випадків при інфікуванні вагітних COVID-19 можна пояснити новими даними щодо захисного ефекту естрадіолу

та прогестерону під час вагітності, які з'явилися у відкритому доступі у вересні 2020 р. в журналі «Ендокринологія» [37].

Під час вагітності вроджені та адаптивні імунні реакції переміщуються із запального фенотипу на протизапальний, щоб запобігти відторгненню плода та сприяти пасивній передачі йому материнських антитіл. Ці ефекти, що належать до захисту від COVID-19, значною мірою опосередковуються естрадіолом та прогестероном [38].

Під час вагітності підвищений рівень естрадіолу пригнічує багато цитотоксичних і вроджених запальних реакцій імунної системи, але стимулює продукцію антитіл В-клітинами [25, 46]. Однією з найважливіших імунологічних ознак вагітності є посилення В-клітинних відповідей з підвищеною продукцією антитіл за рахунок подвійної стимуляції естрогенами та прогестероном, синтез яких є максимальним у III триместрі [25, 39, 43, 46].

Прогестерон також стимулює синтез прогестерон-індукованого фактору зв'язування (PIBF) лімфоцитами, що сприяє диференціюванню CD4+ Т-клітин у Т2-хелпери, які секретують протизапальні цитокіни, включаючи IL-4, IL-5 та IL-1 [20, 37, 46, 47].

Цікавими виявляються й нові дані щодо особливостей імунного захисту жінок від COVID-19 під час вагітності та в післяпологовому періоді. Стало відомо, що вагітні не захищені від інфекції SARS-CoV-2, але вони відносно захищені від її важких наслідків.

На теперішній час дослідження, які оцінюють наслідки COVID-19 впродовж вагітності, ще не відокремили результати цього захворювання, які виникають саме під час вагітності (тобто коли концентрації E_2 та прогестерону є високими), від результатів у найближчому післяпологовому періоді (коли концентрації E_2 та прогестерону різко знижені).

У китайському ретроспективному дослідженні 82 жінок репродуктивного віку (28 вагітних і 54 невагітних), госпіталізованих в Ухані з підтвердженням COVID-19, вагітні показали зрівнювану тяжкість захворювання, час виведення вірусу та тривалість перебування в стаціонарі порівняно з невагітними аналогічного віку. Дослідники дійшли висновку, що вагітні, інфіковані SARS-CoV-2, мають зрівнювану клінічний перебіг і наслідки порівняно з групою контролю. Однак у цьому дослідженні невагітні жінки отримували інтенсивнішу противірусну, кортикостероїдну та імуноглобулінову терапію, ніж вагітні, і тому групи не були порівнянними з точки зору лікування та асоційованих з ним результатів [41].

Ретроспективний огляд захворювань 118 вагітних, госпіталізованих з приводу пневмонії COVID-19 у Китаї, повідомив лише про 9 (8%) випадків тяжкої пневмонії з гіпоксемією. Примітно, що в 6 з цих жінок, у тому числі однієї, яка потребувала ШВЛ, загострення пневмонії відбулося в післяпологовому періоді після того, як сироваткові концентрації E_2 та прогестерону вже впали. Таким чином, фактична кількість важких випадків у цьому дослідженні склала 3 (2,5%) вагітних, що менше за тяжкість перебігу COVID-19 у невагітних китайок того ж віку (близько 6%) [20, 21].

В єдиній опублікованій серії досліджень 9 вагітних з летальним результатом від COVID-19 ретельний аналіз випадків показав, що в 7 з цих жінок погіршився стан та вони померли впродовж декількох годин або днів після пологів [28].

Отже, необхідні більш масштабні дослідження, присвячені смертності від COVID-19 під час вагітності порівняно з раннім післяпологовим періодом як первинною кінцевою точкою, щоб визначити, чи є гормональне середовище третього триместру захисним [15].

ВПЛИВ COVID-19 НА ЕРИТРОПОЕЗ, ГЕМОГЛОБІН І ФЕРИТИН

Останнім часом з'явилися нові, не зовсім очевидні та очікувані дані щодо впливу COVID-19 на еритропоез, гемоглобін і феритин.

Деякі фахівці зазначають, що присмак заліза може бути одним із можливих симптомів захворювання на коронавірусну інфекцію. Вірус SARS-CoV-2 може атакувати червоний росток кісткового мозку, не тільки пошкоджуючи еритроцити, які вже знаходяться в крові, але й заважаючи сформуватися новим. Отже, ключовою мішенню для вірусу стають еритроцити, які відповідають в організмі за перенос насиченого залізом білка гемоглобіну та зв'язаного з ним кисню. У свою чергу, загиблі еритроцити можуть стати причиною ураження нейронів мозку, судин та внутрішніх органів, яким перестав вистачати кисню [22].

У важких випадках може настати поліорганна недостатність, людина фактично залишається без власних еритроцитів та починає задихатись. Апарати ШВЛ не допомагають, оскільки кисень нема як транспортувати. Для ефективнішої терапії таких пацієнтів необхідно вводити еритроцитарну масу та вітамін B_{12} [2, 22].

Є припущення, що головною ціллю для вірусу стає червоний росток кісткового мозку, де він пошкоджує ендотелій, який в нормі регулює міграцію в кров клітин, що дозрівають. Саме з цієї причини з імунними клітинами відбуваються дивні речі, а в тканинах різних органів було знайдено мегакаріоцити – надвеликі клітини кісткового мозку. Мегакаріоцити в нормі стають джерелом тромбоцитів, які відповідають за згортання крові, але при COVID-19 надмірно без необхідності згущують кров у судинах [2, 5].

У групі ризику знаходяться всі, в кого знижений гемоглобін: люди похилого віку, особи з артеріальною гіпертензією, ожирінням, цукровим діабетом, вагітні жінки, пацієнти з первинним і набутим імунодефіцитом, з пригніченням функції кровотворення, ВІЛ-інфіковані та онкохворі [5].

Також стало відомо, що тяжкий перебіг COVID-19, наприклад, з ускладненням у вигляді двобічної пневмонії, може бути пов'язаний із надвисоким рівнем феритину в крові.

Як відомо, феритин – це білок, відповідальний за засвоєння заліза в організмі. Він зв'язує вільні іони заліза, тим самим нейтралізуючи його токсичні властивості та підвищуючи розчинність. При його зниженні виникає залізодефіцитна анемія (ЗДА), яка призводить до цілої низки неприємних наслідків.

Але й надлишок феритину в організмі – це також погано: гіперферитинемія може призвести до патології підшлункової залози, серця та печінки. Іноді надлишок феритину виникає як відповідь організму на інфекцію, в тому числі й коронавірусну.

При вірусних захворюваннях феритин здатен активувати макрофаги, які виділяють цитокіни. Коли їх кількість відносно невелика, для організму це добре, він починає боротися з хворобою, але коли цитокінів стає дуже багато, то виникає синдром, відомий як цитокінний шторм. Він викликає потужний стрес в організмі та може призвести до смерті, при цьому в зоні особливого ризику знаходяться пацієнти похилого віку та люди з важкими хронічними захворюваннями.

Вчені називають гіперферитинемію маркером важкого перебігу коронавірусної інфекції та відзначають, що зараз дослідники в усьому світі шукають спосіб швидко знижувати рівень феритину в крові пацієнтів, інфікованих коронавірусом [5, 22].

ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ В ЧАСИ COVID-19: ЩО ЛИШИЛОСЬ І ЩО ЗМІНИЛОСЬ?

Зважаючи на всі відомі на сьогодні ризики і переваги перебігу та наслідків COVID-19 під час вагітності, слід обрати оновлені алгоритми дій з урахуванням усіх особливостей.

Отже, що ж лишається так, як і було раніше, при спостереженні за вагітними в умовах пандемії?

- Амбулаторне спостереження лікарем жіночої консультації (ЖК)/сімейним лікарем.
- Клініко-лабораторне обстеження згідно з національними клінічними протоколами.

- Обов'язковий прийом препаратів заліза та фолієвої кислоти (ФК)/метафоліну в рекомендованих ВООЗ дозах упродовж усієї вагітності та лактації.

- Проведення пренатального скринінгу + УЗД плода в рекомендовані терміни вагітності.

- Профілактика невиношування вагітності в жінок груп високого ризику (спираючись на останні дослідження, слід підтримувати стабільно високий рівень прогестерону впродовж усієї вагітності як додатковий захист від COVID-19).

Які ж зміни до порядку спостереження за вагітними на амбулаторному етапі внесла пандемія?

- ЖК слід знайти можливості проведення теле- і відеоконференцій і розглянути можливість заміни деяких візитів пацієнток групи низького перинатального ризику з фізіологічним перебігом вагітності віддаленим консультуванням за відсутності об'єктивних скарг.

- Усі планові візити вагітних у ЖК, а також планові лабораторно-інструментальні дослідження повинні узгоджуватися заздалегідь по телефону з урахуванням актуальності (необхідність, час і дата відвідування, перенаправлення, відвідування пацієнтки вдома або віддалена консультація).

- Посилена нутритивна підтримка (вітамін D, магній, вітамін С).

- Ультразвуковий моніторинг стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із безсимптомною формою COVID-19, після перенесеної легкої або середньотяжкої форми захворювання слід проводити кожні 4 тижні для оцінки динаміки зростання плода, амніотичного індексу, за необхідності – з доплерометрією в артерії пуповини.

- При важких формах захворювання потрібне інтенсивніше спостереження шляхом проведення УЗД, доплерометрії, КТ біля ліжка пацієнтки.

- Інвазивна пренатальна діагностика: за наявності абсолютних показань рекомендується відкласти її на 14 днів у вагітних з COVID-19, пріоритетним методом є амніоцентез порівняно з біопсією ворсин хоріона, плаценто-/кордоцентезом.

На амбулаторному рівні ведеться спостереження наступних категорій жінок:

- вагітні і породіллі з безсимптомним перебігом COVID-19;

- вагітні і породіллі з легким перебігом COVID-19;

- вагітні і породіллі після виписки зі стаціонару з приводу перенесеного COVID-19.

Рекомендується дотримання протиепідемічного режиму у відповідності до санітарних норм. Вагітним і породіллям із безсимптомною і легкою формами захворювання під час ізоляції в домашніх умовах слід уникати сидячого способу життя, бути активними (ходити) і вживати достатній об'єм рідини (за відсутності протипоказань).

У разі необхідності проводять лікування лихоманки (нестероїдні протизапальні препарати – парацетамол, ібупрофен, фізичні методи охолодження).

Вагітним необхідно стежити за температурою, частотою пульсу, дихання, рівнем артеріального тиску, сатурацією (за наявності пульсоксиметра). При наростанні клінічних симптомів тяжкості стану і дії щодо подальшого ведення хворих визначає лікар первинної медичної допомоги.

На амбулаторному рівні призначення вагітним і породіллям етіотропної (противірусної) терапії і застосування інгібі-

торів рецепторів ІЛ-6, ІЛ-1 β і JAK-кіназ не рекомендується [6, 8, 9, 12, 44].

Для дистанційного контролю за станом вагітної в клінічних протоколах деяких країн запропоновано використовувати чек-лист самооцінки стану вагітної, приклад якого наведено в додатку 1 [6].

НУТРИТИВНА ПІДТРИМКА ХВОРИХ НА COVID-19 ВАГІТНИХ ТА РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ

Хворі на COVID-19 та реконвалесценти потребують однакової нутритивної підтримки, незважаючи на наявність/відсутність гестації [8].

Однак з огляду на наявність у сучасних вагітних полідефіциту вітамінів та мікро-/макроелементів ще з етапу прегравідарного періоду та зростання потреб у них під час вагітності, доцільно проводити постійну дотацію основних складових (залізо, магній, вітаміни групи В, особливо ФК та ціанокобаламін, вітаміни С та D, йод).

Нові наукові дослідження акцентують увагу на стані мікрофлори кишечника у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу, особливо після курсів антибактеріальної терапії. Зокрема, фахівці з медичного університету Гонконгу, проаналізувавши дані за лютий-травень 2020 р., дійшли висновку щодо суттєвих порушень мікрофлори кишечника в таких хворих. Так, у них було виявлено *Ruminococcus torques* і *Bacteroides dorei*, які майже не зустрічаються у людей без цієї інфекції, а також значно менше бактерій, що активно впливають на імунну систему – *Bifidobacterium adolescentis*, *Faecalibacterium prausnitzii* та *Eubacterium rectale*. Водночас кількість цих бактерій залишалась низькою всі 30 днів після фіксації факту елімінації вірусу з тіла. Невелика кількість *Faecalibacterium prausnitzii* та *Bifidobacterium bifidum* були особливо помітними у хворих із важкою формою інфекції, які приймали антибіотики перорально, а також у літніх пацієнтів. У свою чергу, аналіз крові показав підвищення концентрації прозапальних цитокінів і маркерів пошкодження [54].

Згідно зі статистикою, до 50% пацієнтів з COVID-19 мають неприємні симптоми, пов'язані з ШКТ (діарея, блювота, біль у животі тощо). Ці симптоми є характерними для 17,6% важких випадків інфекції. Окрім впливу на клітини ШКТ, симптоми зумовлені також дією вірусу на мікрофлору кишечника (скорочується кількість бактерій, які виділяють коротколанцюгові жирні кислоти шляхом ферментації харчових волокон).

З урахуванням виявлених змін мікрофлори кишечника після перенесеної коронавірусної хвороби та антибіотикотерапії з'явилися переконливі дані щодо позитивного впливу на відновлення кишкового біотопу харчової клітковини. Раціон, багатий на клітковину, є надзвичайно корисним для пацієнтів із коронавірусною інфекцією, вважають бразильські вчені. Так, речовини, які продукуються мікрофлорою кишечника у відповідь на надходження клітковини, гасять запальні процеси та знижують експресію гену DDX58, що сприяє проникненню SARS-CoV-2 до клітини. Даний ген зв'язаний з білком, що виявляє вірусні нуклеїнові кислоти та активує каскад із реакцій, який стимулює продукцію протизапальних цитокінів. Паралельно знижується рівень білка, необхідного для проникнення до клітини [54].

Спираючись на ці дані та враховуючи зміни у функціонуванні кишечника, характерні для вагітності в цілому (закрепи, підвищення газотворення тощо), слід рекомендувати вагітним під час та після захворювання на COVID-19 раціон, збалансований за основними складовими та багатий на харчові волокна (яблука, буряки, цитрусові, гарбуз).

В умовах вимушеної гіподинамії та перебування у замкненому просторі під час гострого періоду хвороби/самоізоляції слід використовувати препарати та вітамінно-мінеральні комплекси з високою біодоступністю і зручною схемою застосування з найменшими побічними ефектами.

Беручи до уваги світовий досвід, як обґрунтування нутритивної підтримки хворих на COVID-19 та реконвалесцентів багато фахівців використовують протокол лікування COVID-19 (Critical Care COVID-19 Management Protocol) від Медичної школи Східної Вірджинії (Eastern Virginia Medical School, США), оприлюднений 29 вересня 2020 р. та оновлений місяцем пізніше [32]. Цей протокол пропонує використання низки лікарських засобів для пом'якшення симптомів COVID-19 як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапах. Однак документ не враховує наявність вагітності і в ньому згадується низка препаратів, які не дозволено до використання у вагітних, тому до цих рекомендацій слід зважено підходити під час гестації [32]. Оригінал і переклад протоколу подано у додатку 2.

Адаптувавши запропонований протокол до застосування у вагітних, можна представити його наступним чином:

- Вітамін D₃ 1000–3000 Од/добу (рекомендована добова доза складає 800–1000 Од/добу; безпечна верхня межа добової дози – < 4000 Од/добу).
- Цинк 50–75 мг/добу – для вагітних до 25 мг/добу (елементарний цинк). Через 1 місяць зменшити дозу.
- Вітамін С 500 мг – для вагітних до 250 мг.
- Магній до 2 г/добу.
- Кверцетин 250 мг/добу.
- Вітаміни групи В у складі вітамінно-мінеральних комплексів.
- ω-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) 200–400 мг/добу.

Отже, нутритивна підтримка вагітних і породіль, хворих на COVID-19, а також реконвалесцентів в українських реаліях має включати:

- Фолатовмісний комплекс із вітамінами групи В, С та докозагеаєновою кислотою (ДГК).
- Вітамін D 2000–4000 Од/добу – як протектор порушень імунітету в умовах пандемії та сезонного грипу.
- Тривалентне залізо в ліпосомальній формі – для кращого засвоєння на фоні мінімізації побічних ефектів при тривалому застосуванні.
- Кверцетин 250 мг.
- Магній у формі з високою біодоступністю та зручним режимом прийому (1 раз на добу) – в умовах магнієвого дефіциту і хронічного стресу на фоні пандемії [32].

Застосування фолатовмісного комплексу у вагітних із COVID-19 є абсолютно доречним та логічним, зважаючи на його склад: усі вітаміни групи В, включаючи ФК у вигляді синтетичної сполуки, та метафолін, що враховує особливості генетичного поліморфізму в популяції щодо обміну ФК в рекомендованих ВООЗ дозах, вітамін С та ДГК. Зазначений склад відповідає як сучасним протоколам ведення хворих на COVID-19, так і клінічним настановам щодо ведення вагітності.

Відомо, що дефіцит ФК і його наслідок у вигляді гіпергомоцистеїнемії є причиною багатьох негараздів у стані соматичного та репродуктивного здоров'я жінки: судинні катастрофи (інсульт, інфаркти, тромбози), онкологічна патологія (рак молочної залози, яєчників, голови та шиї, колоректальний рак тощо), оксидативний стрес в органах статеві сфери з наступним формуванням первинної плацентарної недостатності, мікро-/макротромбозів плаценти, ендотеліопатій та ін. Все це в кінцевому результаті призводить до репродуктивних втрат, звичного невиношування, прееклампсії, передчасного відшарування плаценти, дистресу плода, затримки внутрішньоутробного розвитку плода або його антенатальної загибелі, підвищення частоти ургентного розродження шляхом кесаревого розтину, народження недоношених дітей та дітей із малою для гестаційного віку масою тіла [3, 36].

Такий розвиток подій при фолатному дефіциті в умовах пандемії COVID-19 набуває ще більшого значення, оскільки зафіксовано збільшення випадків невиношування вагітності та передчасних пологів з різних причин саме серед жінок, які переохворіли під час вагітності. Так, COVID-19 асоціюється з приблизно втричі вищим рівнем передчасних пологів (до 17%) [44]. Аналогічні дані наводять і фахівці CDC, які зазначають, що в умовах пандемії достовірно збільшилась кількість передчасних пологів (з різних причин) та народження дітей з малою масою тіла, але їх зв'язок з інфікуванням COVID-19 не доведено [19, 40].

Додавши на користь використання фолатовмісних комплексів у вагітних під час пандемії ще й запобігання формуванню фолат-асоційованих вад розвитку плода, аутизму, порушення когнітивних функцій та ранньої підліткової шизофренії в майбутніх дітей, а також здатність метафоліну знижувати рівень токсичного гомоцистеїну, необхідність призначення саме цього комплексу жінкам ще з періоду прегравідарної підготовки, впродовж усієї вагітності та періоду лактації стає абсолютно об'єктивною. Наявність двох форм фолатів у жінок з нормальною роботою ферментів фолатного циклу не створює надлишку фолатів і зберігає ферменти.

Ще однією перевагою нутритивного комплексу є вміст 200 мг ДГК у його складі. Добре відомі саме перинатальні ефекти ДГК, оскільки довголанцюжковий ПНЖК є вкрай важливими для нормального перебігу вагітності, повноцінного розвитку плода та новонародженого. ДГК належить до ПНЖК, і в дозі 200–300 мг/добу в прегравідарному періоді та під час вагітності може знижувати частоту акушерських і перинатальних ускладнень та позитивно впливати на розвиток головного мозку, імунної системи й органу зору плода [4, 36]. У тканинах нервової системи відзначається висока концентрація ДГК (15–20% від загального вмісту жирних кислот у фосфоліпідах головного мозку та 60% від їх рівня у фосфоліпідах мембран клітин сітківки), що забезпечує життєдіяльність і функціонування нервових клітин, причому особливо чутливою до ДГК є сіра речовина головного мозку. ДГК також бере участь у синаптичній передачі сигналу та активує зоровий пігмент родопсин, впливаючи на світлочутливість сітківки [4].

ДГК міститься у жировій тканині жінки та за необхідності під час вагітності мобілізується і передається плоду через плаценту, накопичуючись у тканинах головного мозку, причому особливо активно у ІІІ триместрі. Саме тому при перед-

часних пологах дитина не отримує належної кількості ДГК, що може призводити до порушень функцій мозку та органу зору [13]. Ці факти зумовлюють доцільність призначення ДГК вагітним з метою забезпечення адекватного розвитку ЦНС плода.

Слід зазначити, що між ω -3 ПНЖК, до яких належить і ДГК, активними фолатами та вітамінами групи В існує фармакодинамічний синергізм, тому їх сумісне застосування може більш виражено сприяти зниженню рівня гомоцистеїну, відновленню метилювання ДНК, позитивно впливати на процеси росту та диференціювання клітин плаценти та плода [3, 4].

На фоні невтішної демографічної ситуації в Україні та світі тривожним виглядає той факт, що, за даними ВООЗ, у 35–40% гінекологічних хворих існує супутнє захворювання – анемізуючий синдром, частота якого не знижується. Також у світі є й «тихі пандемії» – цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром, анемія, яким і досі не приділяється достатньої уваги. Ще у 2011 р. ВООЗ рекомендувала впровадити менеджмент крові пацієнтів у всіх країнах на національному рівні, але ця пропозиція не знайшла підтримки, а проблема лише поглиблюється.

Жінки значно частіше страждають на анемію: у розвинених країнах гендерне співвідношення складає 2:1, у країнах, що розвиваються, – 6:1 (взаємозв'язок хвороби з особливостями жіночого організму та аліментарним фактором). Андрогени чинять стимулюючий вплив на еритропоєз, а естрогени – пригнічуючий, що пояснює різницю в кількості еритроцитів у чоловіків та жінок.

В економічно розвинутих країнах дефіцит заліза у вагітних зустрічається значно рідше, ніж у країнах пострадянського простору (простежується чітка залежність анемії від рівня економіки, етнічних традицій, геохімічних особливостей, місця проживання та рівня медичної допомоги). За даними ВООЗ (2017), найчастішою формою анемії є ЗДА, на частку якої припадає 90% анемії вагітних та породіль [1, 8]. Частота ЗДА у вагітних складає 15–80%, у породіль – 20–40% [1, 11]. Також існує певна залежність між частотою виявлення ЗДА та рівнем соціально-економічного розвитку регіону.

Кількість вагітних із ЗДА у світі сягає 43,9 млн осіб, або 51% від усієї кількості вагітних [4, 9]. Наприкінці вагітності практично в усіх жінок спостерігається латентний дефіцит заліза, при цьому в третини з них розвивається ЗДА. При постановці діагнозу ЗДА за сироватковим залізом та залізовв'язуючою здатністю крові частота захворювання коливається від 49 до 99% [2, 10].

В Україні захворюваність на ЗДА також залишається на високому рівні, особливо серед дітей та жінок репродуктивного віку. Так, у вагітних в Україні анемія реєструється у 26–34% випадків [2, 5]. У той же час у жінок репродуктивного віку європейської частини пострадянських країн має місце висока розповсюдженість прихованого залізодефіциту – 65–80%, у 3–4 з 5 таких жінок вагітність настає на фоні нестачі заліза, а в 1 з 5 – на фоні вже вираженої ЗДА [2].

Залізодефіцит ускладнює перебіг вагітності, оскільки при важкій анемії не відбувається повноцінної трансформації спіральних артерій у матково-плацентарні, що призводить до первинної плацентарної недостатності та гіпоксичних проявів у плода.

Встановлено кореляційний зв'язок між ЗДА та самовільними викиднями, передчасними пологами, відшаруванням плаценти, прееклампсією, слабкістю пологової діяльності, акушерським сепсисом та несприятливими перинатальними наслідками (народження дітей з малою масою тіла та низькою оцінкою за шкалою Апгар, ризиком розвитку аутизму в подальшому) [2]. Важка анемія в III триместрі асоційована зі зростанням показника перинатальної смертності, водночас ЗДА у вагітної вкрай негативно впливає на інтелектуальні здібності, фізичний розвиток та стійкість до інфекцій у дитини [14].

Останнім часом з'явилися нові дані щодо впливу латентного залізодефіциту та анемії на формування ЦНС плода і подальший розвиток психічної сфери новонародженої дитини. Зокрема стало відомо, що нестача заліза у матері в прегравідарному періоді та I триместрі може викликати драматичніші зміни у нервовій системі плода, ніж його дефіцит у II та III триместрах. Особливо чутливим щодо залізодефіциту є фетальний нейрогенез: формування мозку плода потребує величезної кількості кисню та енергії, а диференціювання нейронів та відділів ЦНС неможливе без залізовмісних ферментів. Зниження тканинного заліза (за рівнем феритину) в ЦНС відбувається нерівномірно: сіра речовина страждає раніше за білу. Більш вразливими до латентного дефіциту заліза є архітектура та дозрівання аксонів проти більш стійких процесів мієлінізації, а при материнській анемії у плода знижені оксигенація клітин ЦНС та енергетичний обмін (зокрема, метаболізм глюкози). У подальшому житті антенатальний дефіцит заліза суттєво впливає на психомоторний розвиток, риси поведінки та пізнавальні здібності дітей.

Отже, слід пам'ятати, що для порушення когнітивних функцій у нащадків вагітної жінки достатньо мати залізодефіцит без анемії [14].

Враховуючи сучасний стан проблеми щодо розповсюдженості залізодефіциту та анемії серед жіночого населення взагалі та вагітних жінок зокрема, а також стратегічні напрямки її вирішення, означені в документах ВООЗ [50–52], в умовах пандемії та нутритивних дефіцитів постає питання щодо тривалого, ефективного та безпечного використання препаратів заліза. Усім цим вимогам повною мірою відповідає препарат тривалентного заліза в ліпосомальній формі. Новітня технологія доставки заліза до його депо з мінімумом побічних ефектів та високою біодоступністю дозволяє використовувати його у менших дозах, що знижує навантаження на організм хворих та вагітних [12, 13].

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ В УМОВАХ ВПЛИВУ ДОВГОТРИВАЛОГО СТРЕСУ ТА ПРОФІЛАКТИКА МОЖЛИВИХ УСКЛАДНЕНЬ

Групу найвищого ризику важких форм COVID-19 складають вагітні, старші від 35 років, які до вагітності мали надлишкову масу тіла, ожиріння, цукровий діабет та хронічну артеріальну гіпертензію. Окрім безпосереднього впливу самої інфекції на стан жінки та перебіг вагітності, при спостереженні за даним контингентом слід враховувати й вплив довготривалого хронічного стресу. До його складових сьогодні можна віднести наявність військового конфлікту в країні та, як наслідок, появу прошарку населення зі ста-

тусом «переміщені особи»; погіршення соціально-економічних умов життя; «постаріання» контингенту вагітних із наявністю соматичних та психологічних проблем; існування населення планети в нових умовах всесвітньої пандемії з багатьма невідомими.

До перинатальних наслідків впливу довготривалого стресу можна віднести збільшення частоти загрози переривання вагітності та передчасних пологів і їх реалізації (в умовах пандемії – 17–28%), загострення під час вагітності хронічних соматичних захворювань (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, метаболічний синдром, хронічний панкреатит, неврологічні та психіатричні хвороби), збільшення індексу маси тіла напередодні вагітності та патологічна прибавка маси тіла під час неї (за рахунок підвищення рівня кортизолу, що підвищує апетит та примушує людину вибирати жирну їжу), посилення нутритивних дефіцитів, підвищення рівня тривожності, депресивні стани, суїцидальні думки тощо.

В умовах пандемії COVID-19 на особливу увагу заслуговує питання щодо профілактики невиношування в групах високого ризику, до яких слід віднести пацієнток зі звичним невиношуванням, з істміко-цервікальною недостатністю та короткою шийкою матки; при антифосфоліпідному синдромі, вроджених тромбофіліях, поліморфізмі генів фолатного циклу; при наявності безпліддя в анамнезі; після використання допоміжних репродуктивних технологій; при екстрагенітальній патології (артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет, гіпо-/гіпертиреоз).

Починати профілактику невиношування вагітності слід ще з етапу прегравідарної підготовки або підготовки до циклів допоміжних репродуктивних технологій, використовуючи з цією метою препарати прогестерону з найбільшою біодоступністю та мінімумом побічних ефектів при тривалому прийомі, з урахуванням контингенту сьогоднішніх вагітних.

Таким препаратом, на нашу думку, є мікронізований прогестерон Лютеїна, що використовується у вагінальній та сублінгвальній формах. Його перевагами є висока біодоступність в обох формах, відсутність негативних впливів на функцію печінки та всі види обміну, швидкий та тривалий терапевтичний ефект при мінімумі побічних явищ та виражений ансіолітичний ефект. Додатковою перевагою Лютеїни є те, що її вагінальна форма створена з урахуванням рН вагінального середовища, оскільки містить підкислюючий компонент. За необхідності місцевої санації статевих шляхів можливим є перехід на сублінгвальну форму – за принципом «один прогестерон упродовж усієї вагітності». Завдяки своїм перевагам та високій ефективності препарат може застосовуватися з періоду прегравідарної підготовки до 36 тижнів вагітності (за необхідності).

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи все викладене, слід зауважити, що попереду ще довгий шлях вивчення перебігу та наслідків COVID-19 як для людства в цілому, так і для вагітних та їхніх майбутніх дітей. Зафіксований у тих, хто пережив, так званий «постковідний синдром» (long covid) додає ще більше запитань, ніж відповідей, тоді як когорта провакцинованих від коронавірусу ще тільки формується і також несе в собі багато невідомого.

Питання вакцинації під час вагітності залишається відкритим. Більшість фахівців схиляється до думки, що в період гестації жінкам слід відмовитися від вакцинації. Водночас існує думка щодо доцільності вакцинування вагітних, які працюють в сфері медицини, а також отримання другої дози вакцини в разі настання вагітності після першої дози. Однак єдиного погляду на ці питання немає, оскільки об'єктивні дані щодо впливу вакцинації на перебіг вагітності та плід досі відсутні, а надто зважаючи на наявність кількох видів вакцин із різною ефективністю. А отже, далі буде...

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бриль, Ю.А. Превентивные и лечебные стратегии при железодефицитных состояниях в практике акушера-гинеколога / Ю.А. Бриль // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2017. – №3 (39). – С. 79–88. Bril, Y.A. "Preventive and treatment strategies for iron deficiency in the practice of obstetrician-gynecologist." StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage 39.3 (2017): 79–88.
2. Жабченко, І.А. За кілька кроків до... або як вберегти вагітну від залізодефіциту й анемії / І.А. Жабченко // Репродуктивна ендокринологія. – 2020. – №4 (54). – С. 2–9. Zhabchenko, I.A. "A few steps to... or how to protect a pregnant woman from iron deficiency and anemia." Reproductive endocrinology 4.54 (2020): 2–9.
3. Жабченко, І.А. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем / І.А. Жабченко // Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – №2 (46). – С. 57–61. Zhabchenko, I.A. "Modern view on the role of folate in the prevention of perinatal problems." Reproductive endocrinology 2.46 (2019): 57–61.
4. Зайченко, А.В. Фолаты и омега-3-ПНЖК в акушерстве: больше чем профилактика дефектов нервной трубки / А.В. Зайченко // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2018. – №1. – С. 1–4. Zaichenko, A.V. "Folates and omega-3-PUFA in obstetrics: more than prevention of neural tube defects." Health of Ukraine. Gynecology. Obstetrics. Reproductology 1(2018): 1–4.
5. Медведь, В.І. Профілактика залізодефіциту та анемії у вагітних / В.І. Медведь, М.Є. Кирильчук // Жіночий лікар. – 2019. – №4 (84). – С. 28–30. Medved, V.I., Kirilchuk, M.E. "Prevention of iron deficiency and anemia in pregnant women." Female doctor 4.84 (2019): 28–30.
6. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Клинический протокол диагностики и лечения. Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных и в послеродовом периоде. – Нур-Султан: МЗ РК, 2020. – 60 с. Ministry of Health of Republic of Kazakhstan. Clinical protocol of diagnosis and treatment. Coronavirus infection COVID-19 in pregnant women and in the postpartum period. Nur-Sultan (2020): 60 p.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 3 (25.01.2021). – М.: МЗ РФ. – 119 с. Ministry of Health of Russian Federation. Organization of medical care for pregnant women, parturients, parturients and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodical recommendations. Version 3 (25.01.2021). Moscow. Ministry of Health of the Russian Federation (2021): 119 p.
8. Міністерство охорони здоров'я України. Протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). Наказ МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762 (в редакції МОЗ України від 06.04.2021 р. № 638). Ministry of Health of Ukraine. Protocol of provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19). Order of the MoH of Ukraine dated 02.04.2020 № 762 (as amended by MoH of Ukraine dated 06.04.2021 № 638).
9. Радзинский, В.Е. Об определенности и неопределенности в акушерстве при коронавирусной пандемии / В.Е. Радзинский // StatusPraesens. – 2020. – №3 (68). – С. 22–23. Radzinskiy, V.E. "On definiteness and uncertainty in obstetrics in coronavirus pandemic." StatusPraesens 3.68 (2020): 22–3.
10. Соловьева, А.В. Анемии и репродуктивное здоровье / А.В. Соловьева, В.Г. Стуров и соавт. / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. – 200 с. Solovieva, A.V., Sturov, V.G., et al. Anemia and reproductive health. Moscow. Editorial Board of StatusPraesens Journal (2019): 200 p.

ДОДАТОК 1. ЧЕК-ЛИСТ ДЛЯ САМООЦІНКИ І ДИСТАНЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗА СТАНОМ ВАГІТНОЇ

ЧЕК-ЛИСТ ДЛЯ САМООЦІНКИ СТАНУ ВАГІТНОЇ

ПІБ _____ Рік народження _____ Адреса _____

Термін вагітності _____ Дата _____

Артеріальний тиск _____ Частота серцевих скорочень _____ Частота дихання _____ SpO₂ _____ Температура _____

Симптоми	Так	Ні
Погіршення самопочуття		
Слабкість, пітливість, міалгія і стомлюваність		
Порушення зору (мушки перед очима), шум у вухах		
Порушення нюху, смаку		
Часте серцебиття, біль у ділянці серця		
Задишка, утруднення дихання		
Підвищення температури тіла		
Біль у грудях		
Нудота, блювота		
Діарея		
Біль унизу живота		
Зміна ворущіння плода (ослаблене, бурхливе)		
Набряки (на обличчі, на руках, на ногах)		
Вилиття навколоплідних вод		
Судоми нижніх кінцівок		
Кров'яні виділення зі статевих шляхів		
Порушення сечовипускання		
Зменшення кількості сечі, що виділяється		

Чек-лист потрібний для оцінки власного стану здоров'я, спостереження за артеріальним тиском, частотою серцевих скорочень, частотою дихання, сатурацією (за наявності пульсоксиметра); кількістю спожитої рідини, що виділяється, а підрахунок кількості рухів плода – для оцінки його стану. Чіткий моніторинг симптомів потрібен для легшого контролю захворювання і змін у лікуванні, а також для своєчасної діагностики акушерських ускладнень.

При появі респіраторних симптомів, скарг і трижовних ознак повідомте лікаря і надайте йому чек-лист для негайного прийняття рішення про подальшу тактику ведення. Щодня відмічайте дані свого самопочуття.

Вираженість клінічних симптомів оцінюйте щоденно та відправляйте дільничній акушерці/медсестрі через WhatsApp/Viber.

При першій позитивній відповіді «так» вам необхідно зв'язатися з лікарем або зателефонувати до медичного Call-центру за номером _____

ДОДАТОК 2. ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ COVID-19 ВІД МЕДИЧНОЇ ШКОЛИ СХІДНОЇ ВІРДЖИНІЇ [31]

CRITICAL CARE COVID-19 MANAGEMENT PROTOCOL	ПРОТОКОЛ МЕНЕДЖМЕНТУ COVID-19
Please refer to the full protocol for optional treatments and explanations (updated 10-29-2020; 12-27-2020)	Будь ласка, зверніться до повного протоколу* щодо додаткових методів лікування та пояснень (оновлено 29.10.2020, 27.12.2020)
Prophylaxis <ul style="list-style-type: none"> ■ Vitamin C 500 mg BID and Quercetin 250 mg daily ■ B complex vitamins ■ Zinc 30–50 mg/day ■ Melatonin (slow release): begin with 0.3 mg and increase as tolerated to 2 mg at night ■ Vitamin D₃ 1000–3000 IU/day ■ Ivermectin for postexposure prophylaxis and weekly prophylaxis in high risk groups (150–200 µg/kg) 	Профілактика <ul style="list-style-type: none"> ■ Вітамін С 500 мг двічі на добу і кверцетин 250 мг/добу ■ Комплекс вітамінів групи В ■ Цинк 30–50 мг/добу ■ Мелатонін (повільного вивільнення): починати з 0,3 мг і збільшувати, якщо добре переноситься, до 2 мг на ніч ■ Вітамін D₃ 1000–3000 МО/добу ■ Івермектин для щотижневої профілактики у групах високого ризику (150–200 мкг/кг)
Mildly symptomatic patients (at home): <ul style="list-style-type: none"> ■ Ivermectin 150–200 µg/kg daily for two doses ■ Vitamin C 500 mg BID and Quercetin 250–500 mg BID ■ Vitamin D₃ 2000–4000 IU/day ■ B complex vitamins ■ Zinc 75–100 mg/day ■ Melatonin 6–10 mg at night (the optimal dose is unknown) ■ Acetylsalicylic acid (aspirin) 81–325 mg/day (unless contraindicated) 	Пацієнти з легкою симптоматикою (вдома): <ul style="list-style-type: none"> ■ Івермектин 150–200 мкг/кг щодня двома дозами ■ Вітамін С 500 мг двічі на добу і кверцетин 250–500 мг двічі на добу ■ Вітамін D₃ 2000–4000 МО/добу ■ Комплекс вітамінів групи В ■ Цинк 75–100 мг/добу ■ Мелатонін 6–10 мг на ніч (оптимальна доза невідома) ■ Ацетилсаліцилова кислота (аспірин) 81–325 мг/добу (за відсутності протипоказань)
In symptomatic patients, monitoring with home pulse oximetry is recommended. Ambulatory desaturation below 94% should prompt hospital admission	У пацієнтів із симптомами рекомендується моніторинг за допомогою домашнього пульсоксиметру. При амбулаторній десатурації нижче 94% хворого слід госпіталізувати
	* Повну оригінальну версію протоколу можна знайти за адресою: https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/Marik_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf

11. Стуклов, Н.И. Ферродефицитные синдромы в вопросах и ответах / Н.И.Стуклов // StatusPraesens. – 2017. – №5 (42). – С. 120–124.
- Stuklov, N.I. "Ferrodeficiency syndromes in questions and answers." StatusPraesens 5.42 (2017): 120–4.
12. Стуклов, Н.И. Сравнительная эффективность применения новой сукросомальной формы железа для перорального приема и внутривенной ферротерапии в лечении анемий у больных воспалительными заболеваниями кишечника // Н.И. Стуклов, О.В. Князев, А.И. Парфенов [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – № 95 (12). – С. 1112–1117.
- Stuklov, N.I., Knyazev, O.V., Parfenov, A.I., et al. "Comparative efficacy of a new sucrosomal form of iron for oral administration and intravenous ferrotherapy in the treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease." Clinical medicine 95.12 (2017): 1112–7.
13. Федорова, Т.А. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с гинекологическими заболеваниями с использованием липосомального железа / Т.А. Федорова, О.М. Борзыкина, Э.М. Бакуридзе // Гинекология. – 2017. – № 1 (19). – С. 68–72.
- Fedorova, T.A., Borzykina, O.M., Bakuridze, E.M. "Correction of iron deficiency anemia in patients with gynecological diseases using liposomal iron." Gynecology 1.19 (2017): 68–72.
14. Ших, Е.В. Железодефицит: катастрофа для нейrogenеза / Е.В. Ших, Ю.А. Бриль // StatusPraesens. – 2018. – №10. – С. 82–88.
- Shikh, E.V., Bril, Y.A. "Iron deficiency: a catastrophe for neurogenesis." StatusPraesens 10 (2018): 82–8.
15. Alghamdi, I.G., Hussain, I.I., Almalki, S.S., El-Sheemy, M.A. "The pattern of middle east respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health." Int J Gen Med 7 (2014): 417–23.
16. Amadori, A., Zamarchi, R., De Silvestro, G., et al. "Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans." Nat Med 1.12 (1995): 1279–83. DOI: 10.1038/nm1295-1279
17. Butterworth, M., McClellan, B., Allansmith, M. "Influence of sex in immunoglobulin levels." Nature 214.5094 (1967): 1224–5.
18. Carrel, L., Brown, C.J. "When the Lyon ized chromosome) roars: ongoing expression from an inactive X chromosome." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 372.1733 (2017): 20160355.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current information about COVID-19. Available from: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html].
20. Chen, G., Wu, D., Guo, W., et al. "Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease." J Clin Invest 130.5 (2020): 2620–9.
21. Chen, L., Li, Q., Zheng, D., et al. "Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China." N Engl J Med 382.25 (2020): e100.
22. 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 34.10 (2020): e23618. DOI: 10.1002/jcla.23618
23. Chousterman, B.G., Swirski, F.K., Weber, G.F. "Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis." Semin Immunopathol 39.5 (2017): 517–28.
24. Docherty, A.B., Harrison, E.M., Green, C.A., et al. "Features of 16 749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol." medRxiv (2020). DOI: 10.1101/2020.04.23.20076042
25. Doria, A., Iaccarino, L., Arienti, S., et al. "Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases." Reprod Toxicol 22.2 (2006): 234–41.
26. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., et al. "Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy." JAMA 323.16 (2020): 1574–81.
27. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., et al. "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China." N Engl J Med 382 (2020): 1708–20.
28. Hantoushadeh, S., Shamshirsaz, A.A., Aleyasin, A., et al. "Maternal death due to COVID-19 disease." Am J Obstet Gynecol 223.1 (2020): 109.e1–109.e16.
29. Klein, S.L., Jedlicka, A., Pekosz, A. "The Xs and Y of immune responses to viral vaccines." Lancet Infect Dis 10.5 (2010): 338–49.
30. Klein, S.L., Flanagan, K.L. "Sex differences in immune responses." Nat Rev Immunol 16.10 (2016): 626–38.
31. Marina, S., Piemonti, L. "Gender and age effects on the rates of infection and deaths in individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection in six European countries." SSRN online (2020). DOI: 10.2139/ssrn.3576790
32. Marik, P. "COVID-19 management protocol." Available from: [https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/Marik_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf], last accessed June 03, 2021.
33. McGonagle D., Sharif, K., O'Regan, A., Bridgewood, C. "The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease." Autoimmun Rev 19.6 (2020): 102537.
34. Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., et al. "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression." Lancet 395.10229 (2020): 1033–4.
35. Migeon, B.R. Females are Mosaics: X Inactivation and Sex Differences in Disease. 2nd ed. New York. Oxford University Press (2013).
36. Moussa, H.M., et al. "Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks." Future Sci OA 2.2 (2016). DOI: 10.4155/fsoa-2015-0015
37. Move-Jarvis, F., Klein, S.L., Levin, E.R. "Estradiol, progesterone, immunomodulation and outcomes COVID-19." Endocrinology 161.9 (2020).
38. Pazos, M., Sperling, R.S., Moran, T.M., Kraus, T.A. "The influence of pregnancy on systemic immunity." Immunol Res 54.1–3 (2012): 254–61.
39. Piel, K.L., Henderson, R.A., Adelman, S.J., Elloso, M.M. "Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations." Immunol Lett 97.1 (2005): 107–13.
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pregnant and Recently Pregnant People. At increased risk for severe illness from COVID-19. Available from: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnant-people.html], last accessed May 13, 2021.
41. Qiancheng, X., Jian, S., Lingling, P., et al. "Coronavirus disease 2019 in pregnancy." Int J Infect Dis 95 (2020): 376–83.
42. Richardson, S., Hirsch, J.S., Narasimhan, M., et al. "COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area." JAMA 323.20 (2020): 2052–9.
43. Robinson, D.P., Klein, S.L. "Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis." Horm Behav 62.3 (2012): 263–71.
44. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy, Information for healthcare professionals, Vers. 12 (2020). Available from: [https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy], last accessed June 03, 2021.
45. Scully, E., Haverfield, J., Ursin, R., et al. "Sex is a variable in immune responses and COVID-19 outcomes." Nat Rev Immunol 20 (2020): 442–7.
46. Straub, R.H. "The complex role of estrogens in inflammation." Endocr Rev 28.5 (2007): 521–74.
47. Szekeres-Bartho, J., Faust, Z., Varga, P., et al. "The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production." Am J Reprod Immunol 35.4 (1996): 348–51.
48. Tanaka, T., Narazaki, M., Kishimoto, T. "Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm." Immunotherapy 8.8 (2016): 959–70.
49. Tukiainen, T., Villani, A.C., Yen, A., et al. "Landscape of X chromosome inactivation across human tissues." Nature 550.7675 (2017): 244–8.
50. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report (2017): 88 p.
51. World Health Organization. Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls: Guideline. Geneva. WHO (2016).
52. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva. WHO (2017).
53. Ye, Q., Wang, B., Mao, J. "The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19." J Infect 80.6 (2020): 607–13.
54. Yeoh, Y.K., Zuo, T., Lui, G.C., et al. "Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19." BMJ 70.4 (2021): 698–706.

COVID-19: ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ПЕРИНАТАЛЬНІ ВПЛИВИ ТА МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ

Огляд літератури

I.A. Жабченко, д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

I.C. Ліщенко, науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

H.V. Геревич, старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

У статті наведено сучасні дані щодо особливостей розвитку, перебігу та впливу на стан здоров'я вагітної, породіллі, плода і новонародженого хвороби, що викликана вірусом SARS-CoV-2. Наведено дані фахівців з різних країн світу щодо наслідків коронавірусної хвороби в залежності від расових, етнічних, вікових відмінностей і терміну розродження. Відзначено особливості імунологічного та гормонального захисту організму вагітних від вірусних впливів.

В умовах пандемії достовірно збільшилась кількість передчасних пологів (з різних причин) та народження дітей з малою масою тіла, але не доведено їх зв'язок з інфікуванням COVID-19. Чинниками ризику щодо необхідності госпіталізації вагітних, інфікованих COVID-19, слід вважати надмірну масу тіла або ожиріння; наявність супутніх захворювань (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія). Частіше також потребують госпіталізації жінки старшого репродуктивного віку.

Під час вагітності вроджені та адаптивні імунні реакції переміщуються із запального фенотипу на протизапальний, щоб запобігти відторгненню плода та сприяти пасивній передачі йому материнських антитіл. Ці ефекти, що належать до захисту від COVID-19, значною мірою опосередковуються естрадіолом та прогестероном.

Наведено нові дані щодо впливу COVID-19 на еритропоєз, гемоглобін та феритин і визначено групи ризику щодо розвитку більш важкого перебігу захворювання: люди похилого віку, з артеріальною гіпертензією, ожирінням та цукровим діабетом, вагітні жінки, пацієнти з первинним та набутим імунodefіцитом, з пригніченням функції кровотворення, ВІЛ-інфіковані та онкохворі.

Розглянуто питання щодо особливостей амбулаторного спостереження за вагітними в період пандемії (самооцінка стану, дистанційний нагляд тощо). Проаналізовано деякі з наявних на сьогодні в світі протоколів щодо профілактики інфікування та лікування COVID-19 і запропоновано адаптовану для українських вагітних модифікацію. Запропоновано методику профілактики одного з найбільш частих та небезпечних ускладнень COVID-19 у вагітних – невиношування вагітності та корекції нутритивних дефіцитів.

Ключові слова: COVID-19, вагітність, ускладнення, невиношування вагітності, нутритивні дефіцити, корекція, профілактика.

COVID-19: GENDER CHARACTERISTICS OF THE COURSE, PERINATAL RISKS AND POSSIBLE WAYS TO PREVENT COMPLICATIONS

Literature review

I.A. Zhabchenko, MD, professor, chief of the Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "Academician O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

I.S. Lishchenko, researcher, Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "Academician O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

N.V. Gerevich, senior researcher, Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "Academician O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

The article contains modern data of the characteristics, course and impact on pregnant women, postpartum women, fetus and newborn of the SARS-CoV-2. The opinions of experts from different countries of the world on the consequences of coronavirus disease depending on racial, ethnic, age differences and delivery time. Immunological and hormonal protection during pregnancy against viral influences is noted.

In the context of a pandemic, the number of premature births (for various reasons) and the birth of children with low birth weight significantly increased, but their relationship with COVID-19 infection has not been proven. Risk factors for the hospitalization of pregnant woman infected with COVID-19 are high body mass index, obesity and concomitant diseases (diabetes mellitus, hypertension).

Women in older reproductive age also need hospitalization more often. During pregnancy, innate and adaptive immune responses shift from an inflammatory to an anti-inflammatory phenotype to prevent affection of the fetus and promote passive transmission of maternal antibodies to the fetus. These COVID-19 protection effects are largely mediated by estradiol and progesterone.

New data on the impact of COVID-19 on erythropoiesis, hemoglobin and ferritin levels are presented, and risk groups of a more severe course of the disease are identified: elderly adults, patients, patients with arterial hypertension, obesity and diabetes mellitus, pregnant women, patients with primary and acquired immunodeficiency, with oppression of the hematopoiesis, HIV-infected and with cancer. The algorithm of outpatient monitoring of pregnant women during a pandemic (self-assessment of the state, online control, etc.) is given.

Some current world protocols for the COVID-19 prevention and treatment have been analyzed and a modification adapted for Ukrainian pregnant women has been proposed. A method is proposed for the prevention miscarriage and nutritional deficits – one of the frequent and dangerous COVID-19 complications in pregnant women.

Keywords: COVID-19, pregnancy, complications, miscarriage, nutritional deficiencies, correction, prevention.

COVID-19: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ РИСКИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ

Обзор литературы

I.A. Жабченко, д. мед. н., профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

I.C. Лищенко, научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

H.V. Геревич, старший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

В статье освещены современные данные относительно особенностей развития, течения и влияния на состояние здоровья беременной, роженицы, плода и новорожденного болезни, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Приведены данные специалистов из разных стран мира относительно последствий коронавирусной болезни в зависимости от расовых, этнических, возрастных отличий и срока родоразрешения. Отмечены особенности иммунологической и гормональной защиты организма беременных от вирусных влияний.

В условиях пандемии достоверно увеличилось количество преждевременных родов (по различным причинам) и рождения детей с малой массой тела, но не доказана их связь с инфицированием COVID-19. Факторами риска относительно необходимости госпитализации беременных, инфицированных COVID-19, следует считать избыточную массу тела или ожирение; наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия). Часте также нуждаются в госпитализации женщины старшего репродуктивного возраста.

Во время беременности врожденные и адаптивные иммунные реакции смещаются с воспалительного фенотипа на противовоспалительный, чтобы предотвратить отторжение плода и способствовать пассивной передаче ему материнских антител. Эти эффекты, относящиеся к защите от COVID-19, в значительной степени опосредованы эстрадиолом и прогестероном.

Приведены новые данные относительно влияния COVID-19 на эритропоэз, гемоглобин и ферритин, а также определены группы риска относительно развития более тяжелого течения заболевания: пожилые пациенты, с артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом, беременные женщины, пациенты с первичным и приобретенным иммунодефицитом, с угнетением функции кроветворения, ВИЧ-инфицированные и онкобольные. Рассмотрен вопрос относительно особенностей амбулаторного наблюдения за беременными в период пандемии (самооценка состояния, дистанционный контроль и т. п.).

Проанализированы некоторые из существующих на сегодня в мире протоколов по профилактике инфицирования и лечения COVID-19 и предложена адаптированная для украинских беременных модификация. Предложена методика профилактики одного из наиболее частых и опасных осложнений COVID-19 у беременных – невынашивания беременности и коррекции нутритивных дефицитов.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, осложнения, невынашивание беременности, нутритивные дефициты, коррекция, профилактика.