

# ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ПОКРАЩЕННЯ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ ТА ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ



## **В.В. КАМІНСЬКИЙ**

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

## **Р.О. ТКАЧЕНКО**

д. мед. н., професор, завідувач курсу акушерської анестезіології та реанімації кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-4715-6630

## **А.В. КАМІНСЬКИЙ**

д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-4341-249X

## **О.І. ЖДАНОВИЧ**

д. мед. н., професор кафедри неонатології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0001-6031-8852

## **Л.І. ВОРОБЕЙ**

д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-8969-228X

## **Т.В. КОЛОМІЙЧЕНКО**

к. техн. н., головний науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0003-1131-3611

## **О.І. ГЕРВАЗЮК**

к. мед. н., старший науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, завідувачка інфекційного акушерського відділення КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-1504-321X

## **ВСТУП**

Людство зіткнулося з безпрецедентною загрозою, пов'язаною з епідемією COVID-19. У всьому світі пандемія чинить руйнівний вплив на системи охорони здоров'я, економіку і життя загалом.

Вірус SARS-CoV-2, що швидко поширився планетою у 2020 р., постійно мутує і дотепер активно циркулює в людській популяції, підтримує епідемічний рівень захворюваності й високі показники летальності. На сьогодні вже накопичено певні дані про захворюваність і смертність населення різних етнічних, вікових та медико-соціальних груп, описано особливості клінічного перебігу інфекції в різних категорій пацієнтів. У міжнародних базах даних останнім часом з'являються і публікації про чинники ризику та особливості інфекції COVID-19 у вагітних, однак наведена в них інформація є суперечливою, не систематизованою, відсутні чіткі рекомендації.

Загальновизнано, що смертність при COVID-19 спричинена наслідками так званого цитокінового шторму [5, 7, 22, 29]. Намагаючись захистити організм від SARS-CoV-2, імунні клітини інфільтрують легені, спричиняючи гіперактивацію моноцитів і макрофагів, а також підвищену продукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкін (ІЛ) типу 6, ІЛ-1 $\beta$ , фактор некрозу пухлини  $\alpha$ ) та хемокінів (моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (MCP-1)). Цитокіновий шторм також пов'язаний із лімфопенією: повідомлялося про зменшення CD4+ і CD8+ Т-клітин та пригнічення синтезу  $\gamma$ -інтерферону, що було пов'язано з тяжкістю COVID-19 [5]. Місцевий викид хемокінів і цитокінів залучає до легеневої тканини ще більше клітин запалення, як-от нейтрофіли й моноцити, що зумовлює пошкодження легенів. Цитокіновий шторм є результатом надмірної захисної реакції імунної системи на інфекцію, яка призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності [7, 29]. Існують припущення, що збільшення місцевої та системної продукції ІЛ-6 є центральним механізмом у розвитку цитокінового шторму [21, 26].

Тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений SARS-CoV-2, характеризується швидким розвитком і залежністю від статі: пацієнти чоловічої статі мають удвічі більшу

потребу в інтенсивній терапії та вищу смертність порівняно з особами жіночої статі [11]. За даними на січень 2021 р., зареєстровано понад 96 млн випадків COVID-19 і 2 млн смертей [27]; частка чоловіків із тяжким перебігом захворювання непропорційно більша: на кожні 10 жінок, які госпіталізовані, потрапили до реанімації або померли від COVID-19, припадає 12 госпіталізованих чоловіків, 19 чоловіків, які потрапили до реанімації, і 15 чоловіків, які померли [2, 14–16, 24, 25].

У Китаї, Європі та США рівні тяжкості хвороби і смертності від COVID-19 стабільно нижчі в жінок порівняно з чоловіками [8, 16, 19, 20, 23, 25]. Серед пацієнтів із тяжким перебігом (лікування у відділенні інтенсивної терапії, штучна вентиляція легень (ШВЛ) або летальний результат) жінок було 32% [22]. Жінки становлять лише 18% усіх госпіталізованих із COVID-19 у відділеннях інтенсивної терапії в регіоні Ломбардія в Італії [15]. У Нью-Йорку з-поміж 5700 госпіталізованих пацієнтів жінки становили 33% та 39% серед померлих [25]. У Великій Британії серед госпіталізованих пацієнтів частка жінок сягала 40%, а смертність у жінок на 20% нижча, ніж у чоловіків [10].

Встановлено, що жінки репродуктивного віку і в період менопаузи мають нижчі показники госпіталізації, меншу потребу в респіраторній підтримці й меншу тривалість госпіталізації порівняно з жінками в постменопаузі [9]. Можливим поясненням такого статевого диморфізму щодо тяжкості симптомів і смертності від COVID-19 є захисний вплив жіночих статевих гормонів. Попередні доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували, що послаблення запальної реакції через інгібування ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-12, зниження експресії рецепторів до ІЛ-6 у Т-клітин і схильність до продукції Т-хелперів 2-го типу, які виділяють ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 та інші протизапальні цитокіни, пов'язане з підвищенням у жінок концентрації естрогену і прогестерону [13].

Гіпотези, що стосуються експресії вірусного білка, рівня гормонів та імунної системи, активно вивчаються [12, 18], а препарати статевих гормонів досліджуються в клінічних випробуваннях.

У світлі цих спостережень передбачається, що статеві гормони відіграють певну роль в імунотерапії COVID-19. Рецептори

прогестерону експресуються як на вроджених, так і на адаптивних імунних клітинах, регулюючи місцеве й системне запалення в жінок. Ці ефекти включають зменшення дегрануляції нейтрофілів та утворення вільних радикалів, пригнічення синтезу прозапальних цитокінів і зсув сигналізації Т-клітин у бік синтезу протизапальних цитокінів. Вищий рівень ендogenous прогестерону в жінок може бути захисним чинником, зменшуючи надмірний запальний імунний каскад або цитокиновий шторм, які є причинами тяжкої травми легенів. На моделі грипу А в мишей було показано, що екзогенне введення прогестерону зменшує запалення легенів та сприяє швидшому одужанню, посилюючи відновлення легеневих епітеліальних клітин [13].

Вагітні жінки не захищені від інфікування SARS-CoV-2, але, схоже, відносно захищені від тяжких наслідків COVID-19. Спостережні дослідження демонструють, що в деяких вагітних, які при госпіталізації до акушерського стаціонару мали легку або безсимптомну форму COVID-19, тяжкість симптомів посилювалася відразу після пологів, збігаючись із різким післяпологовим зниженням гормонального фону. Частина породіль потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії [3, 4, 28].

Ретроспективний огляд даних 118 вагітних, які були госпіталізовані із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією в Китаї, виявив лише 9 випадків (8%) тяжкої пневмонії з гіпоксемією, у 6 із цих жінок, зокрема в однієї, яка потребувала ШВЛ, загострення пневмонії сталося в післяпологовому періоді [6]. Отже, фактична кількість вагітних із тяжким перебігом у цьому дослідженні становила 3 (2,5%) особи, що менше, ніж серед невагітних китайок в аналогічному віковому діапазоні (близько 6%) [1]. У єдиній опублікованій серії досліджень, що охоплювала 9 вагітних із летальними наслідками COVID-19, детальний аналіз випадків показав, що стан 7 з цих жінок погіршився і вони померли через години або лічені дні після пологів [17].

**Мета дослідження:** вивчити клінічну ефективність запропонованого комплексу лікування у вагітних із коронавірусною хворобою (COVID-19).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

60 вагітних із середньотяжким перебігом COVID-19, які перебували на лікуванні в КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», що є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,

були відібрані для оцінювання ефективності запропонованого лікування.

Критерії включення: вагітні жінки з коронавірусною хворобою, спричиненою вірусом SARS-CoV-2, середнього та тяжкого ступеня. Критерії тяжкості захворювання встановлювали відповідно до наказів МОЗ України.

Вагітні були розподілені на основну (I група) та групу порівняння (II група):

- пацієнткам основної групи (n = 30) призначали запропонований лікувальний комплекс, який включав прогестерон;
- групу порівняння становили 30 вагітних із COVID-19, які не відрізнялися за віком, статтю, індексом маси тіла й отримували тільки стандартну медикаментозну терапію.

Стандартний лікувальний комплекс включав вітамінотерапію (вітаміни С, D), антикоагулянтну, муколітичну, кисневу терапію, гормонотерапію, противірусні препарати (за показаннями). Враховуючи імуномодулювальну дію прогестерону та пошкоджувальний вплив на організм цитокинового шторму при COVID-19, до запропонованого лікувального комплексу додатково призначали мікронізований прогестерон перорально 200 мг тричі на добу відразу після госпіталізації на 2 тижні незалежно від терміну гестації.

У всіх жінок проводили загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження згідно з протоколами діагностики й лікування, затвердженими МОЗ України.

Оцінювання вихідного статусу здійснювали шляхом реєстрації клінічних параметрів на підставі фізикального огляду, опитування, лабораторних та інструментальних досліджень (УЗД легень, УЗД плода, доплерометрія, пульсоксиметрія, рентгенографія).

Для оцінювання динаміки захворювання та ефективності запропонованого комплексу аналізували клінічні вияви, лабораторні й інструментальні показники, тривалість оксигенотерапії та респіраторної підтримки, час перебування в стаціонарі та відділенні інтенсивної терапії.

Усі отримані дані обробляли методами варіаційної статистики з використанням критерію Фішера, U-критерію Манна – Вітні, статистична значущість була вірогідною при  $p < 0,05$ .

Проведення дослідження погоджене Етичним комітетом НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій». Дослідження здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки на проведення діагностики й лікування.

**Р.Р. ТКАЧУК**

к. мед. н., науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, завідувачка акушерського відділення КНП «КМЦРПМ», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-3318-2897

**С.І. МУДРИЙ**

к. мед. н., доцент кафедри державно-правових дисциплін Університету економіки та права «КРОК», завідувач організаційно-методичного відділу КНП «КМЦРПМ», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-5357-7634

Контакти:

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

# ЛІКУВАННЯ НЕПЛІДНОСТІ ТА ВАГІТНІСТЬ

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених вагітних обох груп більшість була віком до 30 років (60% у I групі і 63,3% у II групі) та з нормальним індексом маси тіла (76,7 і 86,6% відповідно). Ожиріння встановлене у 7 (23,3%) жінок I групи та у 4 (13,3%) у групі порівняння (табл. 1).

17 (56,7%) вагітних основної групи та 16 (53,3%) пацієнток групи порівняння мали повторну вагітність. При виявленні гострої респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, 5 (16,7%) жінок основної групи мали термін вагітності до 22 тижнів, решта 25 (83,3%) пацієнток – до 32 тижнів. У групі порівняння відповідні терміни були у 4 (13,3%) та 26 (86,7%) вагітних.

Частка жінок із зареєстрованими екстрагенітальними захворюваннями становила 10% в основній групі та 13,3% у групі порівняння. Основними супутніми недугами були варикозне розширення вен, захворювання ШКТ та серцева патологія.

У більшості жінок обох груп тривалість захворювання до моменту госпіталізації становила від 5 до 10 днів (63,3% в основній групі та 56,7% у групі порівняння).

У переважної більшості вагітних (93,3% в основній групі та 86,7% у групі порівняння) захворювання виявлене до надходження до стаціонару. Більшість вагітних госпіталізовані з гіпертермією понад 38 °C і тахікардією. Сатурація менш як 94% була у 13 (21,7%) пацієнток: у 20% в основній групі та у 23,3% у групі порівняння.

Анемія середнього й тяжкого ступеня спостерігалась у 8,3% вагітних, зниження рівня тромбоцитів менш як  $150 \times 10^9/\text{л}$  – у 68,3%, тромбоцитоз понад  $400 \times 10^9/\text{л}$  – у 8,3%, лейкоцитоз – у 16,7% жінок, лейкопенія – у жодної.

За даними співбесіди та об'єктивного огляду в досліджених вагітних зафіксовано скарги, які характеризують вияви COVID-19 (табл. 2).

Основними скаргами вагітних при госпіталізації були гіпертермія (73,3%), виражена слабкість (76,7%). У 60,0% жінок виявлені катаральні явища, у 28,3% – утруднення дихання, відчуття нестачі повітря, у 30,0% – тривожність, страх, неспокій. 15 (25,0%) пацієнток шпиталізовані з підтвердженою позагоспітальною пневмонією.

На кисневій терапії в КНП «КМЦРПМ» перебували 27 (45%) вагітних (табл. 3), із них кисневу підтримку через лицьову маску отримували 38,3%, респіраторну підтримку в режимі СРАР (ШВЛ постійним позитивним тиском) – 6,7%, інвазивної ШВЛ, застосування вазопресорів не потребувала жодна пацієнтка. Специфічну противірусну терапію препаратом ремдесивір проводили 5 (8,3%) жінкам. У відділенні інтенсивної терапії перебувало 14 (23,3%) вагітних. Кортикостероїди призначали всім жінкам. Зниження добового діурезу менш як 1500 мл зафіксовано в 4 (6,7%) жінок.

Як видно з таблиці 3, тривалість кисневої терапії, потреба в кортикостероїдній терапії, час перебування у стаціонарі та відділенні інтенсивної терапії були достовірно меншими в пацієнток основної групи.

У жінок групи порівняння позитивна динаміка основних лабораторних показників, зокрема маркерів COVID-19 (D-димеру, феритину, С-реактивного білка, прокальцитоніну) була менш вираженою на момент виписки, ніж у пацієнток, які отримували прогестерон.

Таблиця 1. Основні характеристики вагітних із COVID-19, n (%)\*

Показник	Основна група, n = 30	Група порівняння, n = 30
<b>Вік</b>		
до 30 років	18 (60%)	19 (63,3%)
понад 30 років	12 (40%)	11 (36,7%)
<b>Вагітність</b>		
перша	13 (43,3%)	14 (46,7%)
повторна	17 (56,7%)	16 (53,3%)
<b>Термін вагітності</b>		
до 22 тижнів	5 (16,6%)	4 (13,3%)
22–32 тижні	25 (83,3%)	26 (86,7%)
<b>Індекс маси тіла</b>		
18,5–30 кг/м <sup>2</sup>	23 (76,7%)	26 (86,6%)
понад 30 кг/м <sup>2</sup>	7 (23,3%)	4 (13,3%)
<b>Захворювання</b>		
Без супутніх захворювань	27 (90%)	26 (86,7%)
3 екстрагенітальною патологією	3 (10%)	4 (13,3%)
варикозна хвороба вен	1 (3,3%)	2 (6,7%)
захворювання ШКТ	1 (3,3%)	1 (3,3%)
захворювання серця	1 (3,3%)	1 (3,3%)
<b>Тривалість захворювання до госпіталізації</b>		
до 5 днів	3 (10%)	2 (6,6%)
до 10 днів	19 (63,3%)	17 (56,7%)
понад 10 днів	8 (26,7%)	11 (36,7%)
виявлено в стаціонарі	2 (6,7%)	4 (13,3%)
<b>Температура при надходженні</b>		
до 37 °C	2 (6,7%)	3 (10%)
37–38 °C	5 (16,7%)	6 (20%)
понад 38 °C	23 (76,7%)	21 (70%)
<b>Частота серцевих скорочень</b>		
до 90 уд/хв	5 (16,7%)	3 (10%)
понад 90 уд/хв	25 (83,3%)	27 (90%)
<b>Сатурація</b>		
до 94%	6 (20%)	7 (23,3%)
понад 94%	24 (80%)	23 (76,7%)
<b>Гемоглобін</b>		
> 110 г/л	24 (80%)	21 (70%)
90–110 г/л	4 (13,3%)	6 (20%)
до 90 г/л	2 (6,7%)	3 (10%)
<b>Тромбоцити</b>		
до $150 \times 10^9/\text{л}$	19 (63,3%)	22 (73,3%)
$150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$	8 (26,7%)	6 (20%)
понад $400 \times 10^9/\text{л}$	3 (10%)	2 (6,7%)
<b>Лейкоцити</b>		
понад $9 \times 10^9/\text{л}$	5 (16,7%)	7 (23,3%)
$4\text{--}9 \times 10^9/\text{л}$	25 (83,3%)	23 (76,7%)

\* Різниця між показниками жінок основної групи та групи порівняння не виявлено

За результатами дослідження частоти ускладнень гестаційного періоду (табл. 4) в групі порівняння у 2,3 раза частіше фіксувалися ознаки плацентарної дисфункції (70,0 проти 30,0% в основній групі,  $p < 0,05$ ), у 4 рази частіше – загроза переривання вагітності (40 проти 10% відповідно,

**Таблиця 2.** Симптоми коронавірусної хвороби в обстежених вагітних, n (%)\*

Симптом	Основна група, n = 30	Група порівняння, n = 30
Катаральні явища	16 (53,3%)	20 (66,7%)
Гіпертермія	23 (76,7%)	21 (70,0%)
Задишка	7 (23,3%)	10 (33,3%)
Слабкість	21 (70,0%)	25 (83,3%)
Страх, тривожність	8 (26,7%)	10 (33,3%)
Підтверджена пневмонія	7 (23,3%)	8 (26,7%)

\* Різниця між показниками жінок основної групи та групи порівняння не виявлено

$p < 0,05$ ), ознаки плацентарної недостатності були в переважній більшості пацієнок групи порівняння (70,0 проти 30,0% відповідно,  $p < 0,05$ ), у 3 рази частіше спостерігалися затримка росту плода (33,3 проти 10,0% відповідно,  $p < 0,05$ ) та дистрес плода (36,7 проти 16,7% відповідно,  $p < 0,05$ ). Частота передчасних пологів у групі порівняння у 2 рази перевищувала таку в основній – 23,3 проти 6,7% ( $p < 0,05$ ). Маловоддя частіше виявляли у вагітних без прогестеронової підтримки: у 60,0% пацієнок групи порівняння проти 20,0% вагітних основної групи ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3.** Основні терапевтичні характеристики та ускладнення в обстежених вагітних із COVID-19, n (%)

Показник	Основна група, n = 30	Група порівняння, n = 30	p
Киснева терапія	10 (33,3%)	17 (56,7%)	
Лицьова маска	9 (30%)	14 (46,7%)	
CPAP	1 (3,3%)	3 (10%)	
Інвазивна ШВЛ	–	–	–
Тривалість кисневої терапії до 7 днів	7 (23,3%)	2 (6,7%)	
Тривалість кисневої терапії понад 7 днів	3 (10%)	15 (50%)	$p < 0,05$
Тривалість CPAP до 7 днів	1 (3,3%)	1 (3,3%)	–
Тривалість CPAP понад 7 днів	–	3 (10%)	
Медикаментозне лікування антикоагулянтами	100%	100%	–
Медикаментозне лікування ремдесивіром	1 (3,3%)	4 (13,3%)	
Тривалість лікування у стаціонарі до 5 днів	5 (16,7%)	2 (6,7%)	
Тривалість лікування у стаціонарі до 10 днів	19 (63,3%)	11 (36,6%)	$p < 0,05$
Тривалість лікування у стаціонарі понад 10 днів	6 (20%)	17 (56,7%)	$p < 0,05$
Лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (БАІТ)	3 (30%)	9 (52,9%)	
Тривалість лікування у БАІТ до 7 днів	2 (6,7%)	2 (6,7%)	–
Тривалість лікування у БАІТ понад 7 днів	1 (3,3%)	7 (23,3%)	$p < 0,05$
Добовий діурез до 1,5 л	1 (3,3%)	3 (10%)	

**Таблиця 4.** Ускладнення вагітності в обстежених жінок із COVID-19, n (%)

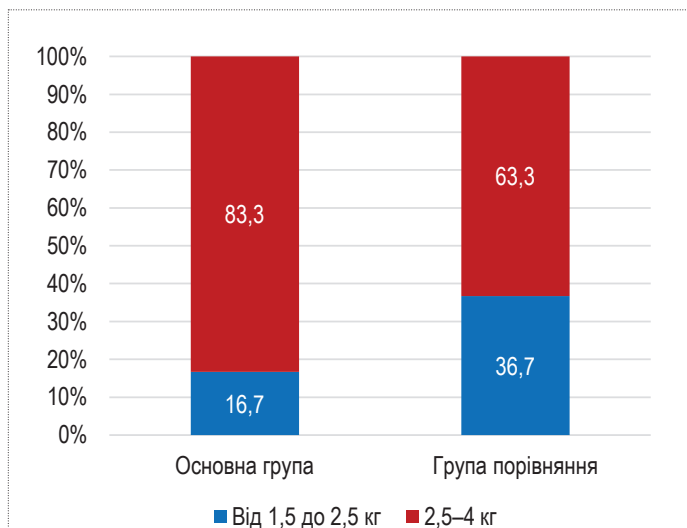
Ускладнення вагітності	Основна група, n = 30	Група порівняння, n = 30	p*
Загроза переривання вагітності	3 (10,0%)	12 (40,0%)	$p < 0,05$
Прееклампсія	–	2 (6,7%)	–
Плацентарна недостатність	9 (30,0%)	21 (70,0%)	$p < 0,05$
Затримка розвитку плода	3 (10,0%)	10 (33,3%)	$p < 0,05$
Дистрес плода	5 (16,7%)	11 (36,7%)	$p < 0,05$
Маловоддя	6 (20,0%)	18 (60,0%)	$p < 0,05$
Передчасні пологи	2 (6,7%)	7 (23,3%)	$p < 0,05$
Передчасний розрив плідних оболонок	–	3 (10,0%)	–

\*p – рівень значущості відмінностей між групами

Передчасний розрив плідних оболонок відбувся у 3 жінок групи порівняння.

Усі пологи були спонтанними та відбулися через природні пологові шляхи. У більшій кількості роділь групи порівняння встановлено підвищений об'єм крововтрати під час пологів (від 500 до 1000 мл) – 63,3 проти 33,3% роділь основної групи ( $p < 0,05$ ). При цьому тільки в роділь групи порівняння зафіксована кровотеча об'ємом понад 1 л (2 жінки (6,7%)).

Серед новонароджених від матерів із коронавірусною хворобою більшість мала нормальну масу тіла (рисунк). У групі порівняння 36,7% дітей народилися з низькою вагою (від 1,5 до 2,5 кг) проти 16,7% в основній групі.



**Рисунок.** Розподіл новонароджених від матерів із COVID-19 за масою тіла при народженні, %

Серед ускладнень неонатального періоду в новонароджених від матерів із COVID-19 спостерігалася підвищена частота розвитку респіраторного дистрес-синдрому та гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС (табл. 5). У групі порівняння частота цих ускладнень була вищою, хоча різниця не достовірна. В однієї (3,3%) дитини основної групи та двох (6,7%) дітей групи порівняння підтверджено COVID-19.

У ході дослідження не виявлено побічних ефектів застосування прогестерону або ускладнень, які можна пов'язати з його прийманням.

**Таблиця 5.** Частота неонатальних ускладнень у новонароджених від матерів із COVID-19, n (%)

Неонатальні ускладнення	Основна група, n = 30	Група порівняння, n = 30
Асфіксія при народженні	4 (13,3 %)	8 (26,7 %)
Респіраторний дистрес-синдром	3 (10,0%)	7 (23,3%)
Пневмонія	–	1 (3,3 %)
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	3 (10,0%)	6 (20,0%)

## ВИСНОВКИ

Застосування лікувального комплексу з включенням прогестерону сприяє зменшенню вираженості дихальних розладів у вагітних із COVID-19, прискорює покращення загального стану вагітних і регрес запальних змін у легенях. Зареєстровано позитивну динаміку показників пульсоксиметрії, нижчу частоту застосування додаткових методів респіраторної підтримки та переведення хворих до відділення інтенсивної терапії, швидшу нормалізацію лабораторних показників.

На тлі лікування з прогестероновою підтримкою спостерігалися нижча частота гестаційних ускладнень (загрози переривання вагітності, плацентарної недостатності, затримки росту та дистресу плода, маловоддя, передчасних пологів і передчасного розриву плодових оболонок), кращий стан дітей при народженні.

При призначенні прогестерону у вагітних із COVID-19 достовірно зменшуються потреба в кисневій терапії, час перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальна тривалість госпіталізації.

Використання прогестерону у вагітних із коронавірусною хворобою має стабілізуючий ефект, що сукупно з відсутністю побічних негативних ефектів істотно розширює межі застосування запропонованої терапії у вагітних на різних термінах гестації.

## Конфлікт інтересів

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

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Alghamdi, I.G., Hussain, I.I., Almalki, S.S., et al. "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. DOI: 10.2147/IJGM.S67061
- Alkhouli, M., Nanjundappa, A., Annie, F., et al. "Sex differences in case fatality rate of COVID-19: insights from a multinational registry." *Mayo Clin Proc* 95.8 (2020): 1613–20.
- Breslin, N., Baptiste, C., Miller R., et al. "COVID-19 in pregnancy: early lessons." *Am J Obstet Gynecol* 2.2 (2020): 100111. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100111
- Breslin, N., Baptiste, C., Gyamfi-Bannerman, C., et al. "COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals." *Am J Obstet Gynecol MFM* 2 (2020): 100118. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., et al. "Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019." *J Clin Invest* 13.5 (2020): 2620–9.
- 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.
- Chousterman, B.G., Swirski, F.K., Weber, G.F. "Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis." *Semin Immunopathol* 39.5 (2017): 517–28.
- COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. "Coronavirus disease-19: the first 7755 cases in the Republic of Korea." *Osong Public Health Res Perspect* 11.2 (2020): 85–90. DOI: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.05
- Ding, T., Zhang, J., Wang, T., et al. "Potential influence of menstrual status and sex hormones on female SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional study from multicentre in Wuhan, China." *Clin Infect Dis* 72.9 (2021): e240–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa1022
- 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." *Lancet* 396.10250 (2020): 1985. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31561-0
- Gadi, N., Wu, S.C., Spihlman, A.P., Moulton, V.R. "What's sex got to do with COVID-19? Gender-based differences in the host immune response to coronaviruses." *Front Immunol* 11 (2020): 2147.
- Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H.K., et al. "Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe." *Biology of Sex Differences* 11.1 (2020): 29. DOI: 10.1186/s13293-020-00304-9
- Ghandehari, S., Matusov, Y., Pepkowitz, S., et al. "Progesterone in Addition to Standard of Care vs Standard of Care Alone in the Treatment of Men Hospitalized With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized, Controlled Pilot Trial." *Chest* 160.1 (2021): 74–84. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.024
- Global Health 50/50. "The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker." Available from: [https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/the-data-tracker/].
- 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.
- Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y. "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China." *N Engl J Med* 382.18 (2020): 1708–20.
- Hantoushzadeh, S., Shamshirsaz, A.A., Aleyasin, A., et al. "Maternal death due to COVID-19." *Am J Obstet Gynecol* 223.1 (2020): 109.e1–16. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.030
- Lin, J.-M., Bai, P., He, W., et al. "Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality." *Front Public Health* 8 (2020): 152. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00152
- Klein, S., Dhakal, S., Ursin, R., et al. "Biological sex impacts COVID-19 outcomes." *PLoS Pathog* 16.6 (2020): e1008570.
- Mauvais-Jarvis, F., Bairey Merz, C.N., Barnes, P.J., et al. "Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine." *Lancet* 396.10250 (2020): 565–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31561-0
- 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.
- Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., et al. "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression." *Lancet* 395.10229 (2020): 1033–4.
- Onder, G., Rezza, G., Brusaferro, S. "Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy." *JAMA* 323.18 (2020): 1775–6.
- Petrilli, C.M., Jones, S.A., Yang, J. "Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study." *BMJ* 369 (2020): 1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
- Richardson, S., Hirsch, J.S., Narasimhan, M., et al. "Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area." *JAMA* 323.20 (2020): 2052–9.
- Tanaka, T., Narazaki, M., Kishimoto, T. "Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm." *Immunotherapy* 8.8 (2016): 959–70.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (2020). Available from: [https://covid19.who.int/].
- Wu, C., Wu, X., Yang, W., et al. "Clinical manifestation and laboratory characteristics of SARS-CoV-2 infection in pregnant women." *Virol Sin* 35 (2020): 305–10.
- Ye, Q., Wang, B., Mao, J. "The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19." *J Infect* 80.6 (2020): 607–13.

## ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ПОКРАЩЕННЯ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ ТА ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ ГЕСТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

В.В. Камінський, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
Р.О. Ткаченко, д. мед. н., професор, завідувач курсу акушерської анестезіології та реанімації кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
А.В. Камінський, д. мед. н., професор 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  
Л.І. Воробей, д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
Т.В. Коломійченко, к. техн. н., головний науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
О.І. Гервазіук, к. мед. н., старший науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, завідувачка інфекційного акушерського відділення КНП «КМЦРПМ», м. Київ  
Р.Р. Ткачук, к. мед. н., науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, завідувачка акушерського відділення КНП «КМЦРПМ», м. Київ  
С.І. Мудрий, к. мед. н., доцент кафедри державно-правових дисциплін Університету економіки та права «КРОК», завідувач організаційно-методичного відділу КНП «КМЦРПМ», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчити клінічну ефективність запропонованого комплексу лікування у вагітних із коронавірусною хворобою (COVID-19).

**Матеріали та методи.** Обстежено 60 вагітних із середньотяжким перебігом COVID-19, які проходили лікування в КНП «КМЦРПМ» і були відібрані для оцінювання ефективності запропонованого лікування. Вагітні були розподілені на 2 клінічні групи: пацієнткам основної групи (n = 30) призначали лікувальний комплекс, який включав прогестини, групу порівняння становили 30 вагітних із COVID-19, які не відрізнялися за віком, статтю, індексом маси тіла й отримували тільки стандартну медикаментозну терапію. Враховуючи імунomodulatory дію, мікронізований прогестерон призначали перорально 200 мг тричі на добу відразу після госпіталізації на 2 тижні незалежно від терміну гестації. Для оцінювання ефективності запропонованого лікування аналізували клінічні вияви, лабораторні та інструментальні показники, тривалість оксигенотерапії і респіраторної підтримки, час перебування в стаціонарі та відділенні інтенсивної терапії.

**Результати.** Застосування лікувального комплексу з включенням прогестерону сприяє зменшенню вираженості дихальних розладів у вагітних із COVID-19, прискорює покращення загального стану вагітних і регрес запальних змін у легенях. Зафіксовано позитивну динаміку показників пульсоксиметрії, нижчу частоту застосування додаткових методів респіраторної підтримки та переведення до відділення інтенсивної терапії, швидшу нормалізацію лабораторних показників. На тлі лікування з прогестероновою підтримкою спостерігалися нижча частота гестаційних ускладнень (загрози переривання вагітності, плацентарної недостатності, затримки росту та дистресу плода, маловоддя, передчасних пологів і передчасного розриву плодових оболонок), кращий стан дітей при народженні. При призначенні прогестерону у вагітних із COVID-19 достовірно зменшувалися потреба в кисневій терапії, час перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальна тривалість госпіталізації.

**Висновки.** Використання прогестерону у вагітних із коронавірусною хворобою має стабілізуючий ефект, що сукупно з відсутністю побічних негативних ефектів істотно розширює межі застосування запропонованої терапії у вагітних на різних термінах гестації.

**Ключові слова:** коронавірусна хвороба, COVID-19, гестаційні ускладнення, прогестерон, респіраторна підтримка, вагітність.

## THERAPEUTIC OPPORTUNITIES FOR IMPROVING THE COURSE OF CORONAVIRUS DISEASE AND REDUCING THE FREQUENCY OF GESTATIONAL COMPLICATIONS

V.V. Kaminskyi, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, head of the Obstetrics, Gynecology and Reproductology Department, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
R.O. Tkachenko, MD, professor, head of the Course of Obstetric Anesthesiology and Resuscitation, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
A.V. Kaminskyi, MD, professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
O.I. Zhdanovych, MD, professor, Department of Neonatology, 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  
T.V. Kolomiychenko, PhD, chief researcher, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
O.I. Gervaziuk, PhD, senior researcher, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine; head of the Infectious Obstetrics Department, KNE "Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine", Kyiv  
R.R. Tkachuk, PhD, researcher, Obstetrics, Gynecology and Reproductology Department, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine; head of the Obstetrical Department, KNE "Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine", Kyiv  
S.I. Mudryi, PhD, associate professor, Department of State and Legal Disciplines, "KROK" University of Economics and Law, head of the Organizational and Methodological Department, KNE "Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine", Kyiv

**Research objective:** to study the clinical efficacy of the proposed treatment complex in pregnant women with coronavirus disease (COVID-19).

**Materials and methods.** 60 pregnant women with a moderate COVID-19 who were treated at the Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine were examined and selected to assess the effectiveness of the proposed treatment. Pregnant women were divided into 2 clinical groups: the main group (n = 30) were prescribed treatment complex with progestin, the comparison group consisted of 30 pregnant women with COVID-19, who did not differ in age, sex, body mass index and received only standard drug therapy. Given the immunomodulatory effect, micronized progesterone was administered orally 200 mg three times a day immediately after hospitalization for 2 weeks, regardless of gestational age. Clinical manifestations, laboratory and instrumental indicators, duration of oxygen therapy and respiratory support, duration of hospital stay and intensive care were analyzed to assess the treatment complex.

**Results.** Therapeutic complex with progesterone helps to reduce the severity of respiratory disorders in pregnant women with COVID-19, the general condition of pregnant women improves faster and inflammatory changes in the lungs regress. The positive dynamics of pulse oximetry indicators was noted. The frequency of the additional methods of respiratory support and transfer to the intensive care unit were lower, and a more rapid normalization of laboratory parameters was noted. Incidence of gestational complications (threats of pregnancy termination, placental insufficiency, fetal growth retardation and distress, oligohydramnios, premature birth and premature rupture of membranes) was lower against the background of treatment with progesterone, children status was better at birth. The need for oxygen therapy, the length of stay in the intensive care unit and the total length of hospitalization are significantly reduced when progesterone was prescribed for pregnant women with COVID-19.

**Conclusions.** The use of progesterone in pregnant women with coronavirus disease has a stabilizing effect, has no negative side effects which is significantly expands the scope of the proposed therapy in pregnant women at different stages of gestation.

**Keywords:** coronavirus disease, COVID-19, gestational complications, progesterone, respiratory support, pregnancy.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ И СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В.В. Каминский, д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии НУЗУ им. П.Л. Шупика, г. Киев  
Р.А. Ткаченко, д. мед. н., профессор, зав. курсом акушерской анестезиологии и реанимации кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НУЗУ им. П.Л. Шупика, г. Киев  
А.В. Каминский, д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НУЗУ им. П.Л. Шупика, г. Киев  
А.И. Жданович, д. мед. н., профессор кафедры неонатологии НУЗУ им. П.Л. Шупика, г. Киев  
Л.И. Воробей, д. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НУЗУ им. П.Л. Шупика, г. Киев  
Т.В. Коломийченко, к. техн. н., главный научный сотрудник кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НУЗУ им. П.Л. Шупика, г. Киев  
О.И. Гервазіук, к. мед. н., старший научный сотрудник кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НУЗУ им. П.Л. Шупика, зав. инфекционным акушерским отделением КНП «КГЦРПМ», г. Киев  
Р.Р. Ткачук, к. мед. н., научный сотрудник кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НУЗУ им. П.Л. Шупика, зав. акушерским отделением КНП «КГЦРПМ», г. Киев  
С.И. Мудрый, к. мед. н., доцент кафедры государственно-правовых дисциплин Университета экономики и права «КРОК», зав. организационно-методическим отделом КНП «КГЦРПМ», г. Киев

**Цель исследования:** изучить клиническую эффективность предложенного комплекса лечения у беременных с коронавирусной болезнью (COVID-19).

**Материалы и методы.** Обследованы 60 беременных со среднетяжелым течением COVID-19, которые проходили лечение в КНП «КГЦРПМ» и были отобраны для оценки эффективности предлагаемого лечения. Беременные были разделены на 2 клинические группы: пациенткам основной группы (n = 30) назначали предложенный лечебный комплекс, включавший прогестини, группу сравнения составили 30 беременных с COVID-19, которые не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела и получали только стандартную медикаментозную терапию. Учитывая иммуномодулирующее действие, микронизированный прогестерон назначали перорально 200 мг три раза в сутки сразу после госпитализации на 2 недели независимо от срока гестации. Для оценки предложенного комплекса анализировали клинические проявления, лабораторные и инструментальные показатели, длительность оксигенотерапии и респираторной поддержки, продолжительность пребывания в стационаре и интенсивной терапии.

**Результаты.** Применение лечебного комплекса с включением прогестерона способствует уменьшению выраженности дыхательных расстройств у беременных с COVID-19, ускоряет улучшение общего состояния беременных и регресс воспалительных изменений в легких. Отмечены положительная динамика показателей пульсоксиметрии, более низкая частота применения дополнительных методов респираторной поддержки и перевода в отделение интенсивной терапии, более быстрая нормализация лабораторных показателей. На фоне лечения с прогестероновою поддержкой наблюдались более низкая частота гестационных осложнений (угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, задержки роста и дистресса плода, маловодия, преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек), лучшее состояние детей при рождении. При назначении прогестерона у беременных с COVID-19 достоверно уменьшались потребность в кислородной терапии, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и общая продолжительность госпитализации.

**Выводы.** Использование прогестерона у беременных с коронавирусной болезнью оказывает стабилизирующий эффект, что в совокупности с отсутствием побочных отрицательных эффектов существенно расширяет границы применения предложенной терапии у беременных на разных сроках гестации.

**Ключевые слова:** коронавирусная болезнь, COVID-19, гестационные осложнения, прогестерон, респираторная поддержка, беременность.