

ВАГІТНІСТЬ І ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ COVID-19 (SARS-COV-2)

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Пандемія хвороби COVID-19, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, стала головною світовою проблемою в галузі охорони здоров'я вже за декілька тижнів після того, як перші випадки захворювання були зареєстровані в м. Ухань у КНР [1]. Попри безпрецедентні зусилля світового співтовариства, пандемія триває, кількість випадків хвороби перевищує чверть мільярда, понад 5 мільйонів із яких летальні, завдано величезних матеріальних збитків – такі невісні результати маємо на сьогодні [1, 2]. Постійна поява нових штамів вірусу потребує продовження ретельного вивчення особливостей інфекційного процесу та ймовірних відмінностей перебігу хвороби. Наразі відомий факт зростання здатності до інфікування штамів COVID-19 (SARS-CoV-2), які є домінуючими у 2021 р. [3]. Одна з найгостріших проблем, спричинених пандемією, – вплив хвороби на репродуктивне здоров'я населення, особливо на перебіг і результати вагітності [2, 3]. Причин для занепокоєння дійсно багато. Так, спровоковані вірусною інфекцією ураження легень і до пандемії були однією зі значущих причин материнської смертності, що зумовлено характерними для вагітності змінами в організмі жінки: зменшення залишкової функціональної ємності (об'єму) легень, підняття діафрагми, набряк слизової респіраторного тракту, зміни імунологічної системи.

ВПЛИВ COVID-19 НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ

Необхідно особливо ретельно подбати про здоров'я вагітних під час цієї дуже мінливої пандемії коронавірусу. У контексті потенційного впливу COVID-19 на вагітність важливо розробити ефективні медичні втручання для вагітних жінок із COVID-19 та реконвалесцентів. Ці розроблені як для матері, так і для плода методики повинні запобігати несприятливим перинатальним наслідкам, що були опрацьовані у світі до появи штамів «дельта» та «омікрон».

Згідно з даними ВООЗ, симптоми COVID-19, ризик їх розвитку, частота тяжкого перебігу хвороби у невагітних та вагітних осіб репродуктивного віку істотно не відрізняються [2, 4]. Остання категорія жінок також, вочевидь,

не має підвищеного ризику тяжкого перебігу хвороби. Пацієнтки найчастіше мають легкі симптоми інфекції, включно з лихоманкою, кашлем, втомою та порушеннями дихання; а деякі можуть бути взагалі безсимптомними [2, 4–6, 7–15]. Водночас існують достатньо потужні дослідження, які продемонстрували, що хоч пандемія і не зумовила більш тяжкого перебігу хвороби у вагітних порівняно із загальною популяцією, є нагальна потреба суттєвого напруження роботи акушерської служби через високу ймовірність драматично тяжкого та блискавичного перебігу захворювання саме у вагітних [3].

У ретроспективному огляді Liu et al. [16] проведено порівняння перебігу хвороби 59 пацієнток, серед яких були як вагітні, так і невагітні дорослі жінки. У результаті не виявлено істотної різниці між цими двома групами щодо розвитку клінічних особливостей SARS-CoV-2.

Н. Akhtar та співавт. проаналізували лікування 156 вагітних із COVID-19 та 108 новонароджених від матерів із COVID-19 (з них 4 випадки двійні та 10 випадків антенатальної загибелі плода) [17]. Вік жінок був від 22 до 42 років. У 66 випадках розродження проведено шляхом кесаревого розтину (КР) і лише в 19 випадках шляхом вагінальних пологів. Було зафіксовано 27 передчасних пологів. Решта 71 вагітна ще не народили на час проведення дослідження. Більшість жінок отримували назальну кисневу підтримку, в 11 вагітних застосовано штучну вентиляцію легень. Найчастішими клінічними проявами хвороби були гіпертермія (53%), кашель (32%), втома/слабкість/погане самопочуття (13%), міалгія (11%), біль у горлі (5%) і тахіпное (8%). При госпіталізації вагітним проведено низькодозову комп'ютерну томографію грудної клітки, у результаті чого в більшості жінок діагностовано одно-/двобічну пневмонію. Також у багатьох вагітних виявлено лімфопенію. Найбільш частими ускладненнями вагітності були дистрес плода (14%), передчасний розрив навколоплідних оболонок (8%). У неонатальному періоді найчастішими проявами COVID-19 були порушення дихання (6%), шлунково-кишкові розлади (4%) та гіпертермія (3%).

Н.В. ГЕРЕВИЧ

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-1750-135X

І.А. ЖАБЧЕНКО

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

Ю.А. КРАВЦОВА

асистент кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне
ORCID: 0000-0001-8561-2847

О.Р. СЮДМАК

молодший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7310-6429

Т.М. КОВАЛЕНКО

к. н. з фізичного виховання і спорту, старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7999-7066

О.М. БОНДАРЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7891-4492

І.С. ЛІЩЕНКО

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

Контакти:

Жабченко Ірина Анатоліївна
ДУ «ІПАГ ім. акад. 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

За даними метаогляду Allotey et al. [18], який відрізняється від більшості інших метааналізів низьким ризиком помилкових висновків, при COVID-19 частота передчасних пологів серед жінок, які народили живих малюків, становила 17% (95% довірчий інтервал (ДІ) 13–21%), що ненабагато вище, ніж у популяції (11%). Причому, коли автори аналізували випадки передчасних пологів у вагітних із COVID-19, частота передчасного розриву плодових оболонок і спонтанних пологів у цих жінок становила відповідно лише 5 та 6% [23]. Це дає змогу зробити припущення, що вища частота передчасних пологів, зафіксована в багатьох інших метаоглядах, має ятрогенне походження. Водночас частота КР у вагітних із COVID-19, за даними Allotey et al. [18], сягала 65% (95% ДІ 57–73%). Це набагато вище, ніж у загальній популяції. Так, згідно з результатами попередніх досліджень, частота КР становила 28,8% у Східній Азії та Тихоокеанському регіоні, 32% у Північній Америці та 26,9% у Східній Європі [19]. Така висока частота КР суперечить даним ВООЗ, відповідно до яких частота КР понад 15% не асоціюється зі зниженням материнської та перинатальної смертності. У дослідженні Allotey et al. частота потреби перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії для новонароджених від вагітних, які хворіли на COVID-19, сягала 25%, проте автори не надали даних щодо частоти застосування штучної вентиляції легень у цієї категорії новонароджених [18].

В інших метаоглядах із вищим ризиком недостовірності даних [20–22] частота необхідності штучної вентиляції легень у новонароджених від вагітних із COVID-19 становила 0,4–1,2%. Хоча в жодному з досліджень не зазначено критерії (причини) переведення цієї категорії новонароджених до відділень інтенсивної терапії. У деяких дослідженнях наведено дані, що значна кількість породіль і новонароджених були ізольовані на 14 діб, що, можливо, частково пояснює такий високий відсоток малюків, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії. В огляді Khalil et al. [23], зробленому за результатами досліджень 2567 вагітних із COVID-19, зафіксовано, що 1,4% новонароджених мали SARS-CoV-2-позитивний статус, що є досить невисоким показником, який, однак, вказує на можливість внутрішньоутробної та інтранатальної вертикальної трансмісії вірусу. Наявність серед анти-SARS-CoV-2-антитіл імуноглобулінів класу G, а не класу M у новонароджених від імунопозитивних матерів свідчить радше на користь трансплацентарної трансмісії антитіл, ніж вертикальної внутрішньоутробної передачі SARS-CoV-2, хоча вірус SARS-CoV-2 був виявлений у таких різних тканинах, як плацента, пуповинний канатик, амніотична рідина, а також ректальних та назофарингеальних зішкрібах у новонароджених [24]. Якщо ми врахуємо, що ймовірність трансплацентарної трансмісії патогенів збільшується при зростанні гестаційного терміну, а позитивна віремія спостерігається тільки в 1% дорослих пацієнтів із COVID-19, то трансплацентарна трансмісія вірусу SARS-CoV-2 видається малоімовірною [25]. Щодо можливості вертикальної трансмісії під час пологів важливо зауважити, що в доступній нам літературі відсутні дані про наявність SARS-CoV-2 у зразках, отриманих із піхви жінок з COVID-19.

Цілком очевидно, що перебіг COVID-19, особливо під час вагітності, може мати певні відмінності залежно від характеристик популяції. Тому особливу зацікавленість викликають результати перших національних досліджень. Так, у Франції проведено ретроспективне когортне національне дослідження акушерських ускладнень та захворюваності вагітних із COVID-19. Встановлено, що серед вагітних із COVID-19 частіше порівняно з контролем реєструються: старший вік ($31,1 \pm 5,9$ проти $30,5 \pm 5,4$ року відповідно, $p < 0,001$), надлишкова маса тіла (0,7 проти 0,3% відповідно, $p < 0,001$), багатоплідна вагітність (0,7 проти 0,4% відповідно, $p < 0,001$), гіпертензивні розлади (0,9 проти 0,3% відповідно, $p < 0,001$). Перші пологи (0,3 проти 0,4% відповідно, $p < 0,03$) були притаманні вагітним із COVID-19 рідше, ніж у контролі. Частка вагітних після лікування безпліддя із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій у вагітних із COVID-19 та в популяції статистично не відрізнялася ($p = 0,28$). Якщо порівнювати з групою неінфікованих вагітних, вагітні з COVID-19 мали набагато вищу частоту переведення до відділень інтенсивного нагляду та лікування (5,9 проти 0,1%, $p < 0,001$), материнської смертності (0,2 проти 0,005%, $p < 0,001$), прееклампсії/еклампсії (4,8 проти 2,2%, $p < 0,001$), гестаційної гіпертензії (2,3 проти 1,3%, $p < 0,03$), післяпологових кровотеч (10,0 проти 5,7%, $p < 0,001$), передчасних пологів на терміні < 37 тижнів гестації (16,7 проти 7,1%, $p < 0,001$), < 32 тижнів гестації (2,2 проти 0,8%, $p < 0,001$), < 28 тижнів гестації (2,4 проти 0,8%, $p < 0,001$), індукованих передчасних пологів (5,4 проти 1,4%, $p < 0,001$), спонтанних передчасних пологів (11,3 проти 5,7%, $p < 0,001$), дистресу плода (33,0 проти 26,0%, $p < 0,001$) та КР (33,0 проти 20,2%, $p < 0,001$) [26]. Частота переривання вагітності до 22 тижнів гестації, мертворожень, гестаційного діабету, передлежання плаценти та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти статистично не відрізнялася між групами вагітних із COVID-19 та без нього. Кількість випадків венозних тромбоемболій була недостатньою для проведення статистичного аналізу. Недоліком цього дослідження є те, що можливі випадки безсимптомного перебігу COVID-19 могли бути не встановлені, а отже, не враховані.

Нещодавно опублікований метааналіз робіт, який включив 28 досліджень, що вивчали ризик розвитку прееклампсії у вагітних із SARS-CoV-2-інфекцією, показав підвищення ризику прееклампсії загалом і тяжкої прееклампсії зокрема, гемолізу, тромбоцитопенії та підвищений рівень печінкових ферментів порівняно з вагітними без інфекції [27].

ВПЛИВ COVID-19 НА ПЛІД

За інформацією Королівського коледжу акушерства та гінекології Великої Британії (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG), недостатньо даних, які свідчили би про підвищення частоти викидня і тератогенний вплив вірусу COVID-19 [28].

Можливість вертикальної трансмісії вірусу від вагітної до плода потребує подальших досліджень, оскільки наявні на сьогодні дані є контраверсійними.

Зокрема, відомо, що вірус SARS-CoV-2 проникає до клітини хазяїна шляхом зв'язування шипоподібного поверхневого

білка вірусу з рецептором, який є на клітинній мембрані. Вважається, що це рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ-2). Для успішного проникнення до клітини також необхідний фермент TMPRSS2 (мембранозв'язана серинова протеаза). Останні дослідження свідчать про незначну коекспресію цих рецепторів та ферменту в плаценті [29–31].

У випадках вагітності з підтвердженою інфекцією COVID-19 найчастішими ускладненнями або такими, які можуть спричинити найбільш негативний вплив на плід і новонародженого, є фетальний і респіраторний дистрес, передчасний розрив плодових оболонок та передчасні пологи [5–8, 10, 13, 19]. Однак існують дані, які свідчать про можливість ятрогенної етіології передчасних пологів у значній кількості випадків, тому необхідні подальші дослідження для отримання чіткої відповіді [28].

За даними RCOG, частота передчасних пологів у разі коронавірусної інфекції зростає до 17,28%, причому до 94% з них ятрогенні (47% – за показаннями з боку матері, близько 15% – з боку плода) [32]. Ризик самовільних абортів у гострий період хвороби становить до 2%, затримки внутрішньоутробного розвитку плода – 10%, дистресу плода – 10,7%, а частота передчасних пологів – 21,3–39% [3]. Водночас зазначено вищу ймовірність антенатальних кровотеч, що призводять до антенатальної загибелі плода.

Популяційне дослідження, проведене у Великій Британії за участю понад 3000 вагітних із лабораторно підтвердженою SARS-CoV-2-інфекцією, показало, що антенатальна загибель плода була статистично достовірно частішою в інфікованих вагітних порівняно з вагітними без інфекції (8,5 випадку на 1000 проти 3,4 на 1000), співвідношення ризиків – 2,21 (95% ДІ 1,58–3,11, $p < 0,001$) [33].

ВПЛИВ COVID-19 НА ЗДОРОВ'Я НОВОНАРОДЖЕНИХ

Чимало досліджень повідомляють про народження в жінок із підтвердженою COVID-19-інфекцією дітей без симптомів хвороби. У дослідженні Zhu та співавт. [6] засвідчено наявність таких найчастіших неонатальних порушень у малюків від матерів із COVID-19, як тахіпное, гіпертермія і шлунково-кишкові розлади, а саме блювання та метеоризм. У дослідженні Fan та співавт. [16] також зафіксовано схожі симптоми. У багатьох дослідженнях отримано достовірні результати щодо ускладнень у новонароджених [5, 6, 13]. Більшість клінічних симптомів, які регулярно спостерігали в новонароджених, вдається подолати за допомогою консервативного лікування з гарними результатами для подальшого здоров'я дітей.

Yu та співавт. [9] до дослідження включили 7 вагітних із підтвердженою SARS-CoV-2-інфекцією, які були розроджені шляхом КР, а всі новонароджені обстежені на наявність SARS-CoV-2. Тільки в однієї дитини була виявлена SARS-CoV-2-інфекція за 36 годин після народження і спостерігалися помірні симптоми порушення дихання (тахіпное). Лікування новонародженого було ефективним, дитину виписано в задовільному стані. Водночас деякі дослідження повідомляють про несприятливі ускладнення в новонароджених від матерів із SARS-CoV-2-інфекцією [6, 7, 19].

Важливо одночасно враховувати результати аналізу крові на антитіла в поєднанні з тестом на нуклеїнову кислоту SARS-CoV-2 через високу частоту хибнонегативних результатів останнього й безсимптомного перебігу інфекції в багатьох новонароджених, що може призвести до неправильно висновку щодо інфекційного статусу новонародженого. Так, Zhu і співавт. [6] повідомили, що серед 10 новонароджених, тести яких на РНК SARS-CoV-2 були негативні, у двох діагностовано тромбоцитопенію та патологічні печінкові функціональні проби, унаслідок чого, попри інтенсивне лікування, один малюк загинув, інший одужав. Смерть цієї дитини стала результатом різних чинників, включаючи знижену імунну функцію, рефрактерний шок через велику віремію і, як наслідок, розвиток поліорганної недостатності та дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Тому автори дійшли висновку, що не можна виключати можливість хибнонегативного результату тесту на нуклеїнову кислоту SARS-CoV-2.

Fan і співавт. [11] повідомили про лімфопенію та помірну пневмонію, діагностовані у двох новонароджених від матерів із SARS-CoV-2, причому жодних інших симптомів малюки не мали. У дослідженні Wang і співавт. [7] підтверджена лімфопенія та аномальні результати печінкових тестів у безсимптомних новонароджених від матерів із SARS-CoV-2-інфекцією. Як зазначають Karami та співавт. [19] і Liu та співавт. [7], випадки неонатальних смертей дітей від вагітних, інфікованих SARS-CoV-2, були спричинені тяжкими порушеннями перебігу вагітності (включно з синдромом поліорганної недостатності у вагітних), які зазвичай асоціюються з поганими неонатальними результатами.

З огляду на вищевказане, необхідні подальші дослідження для вдосконалення методів діагностики й моніторингу впливу коронавірусної інфекції на малюків, народжених інфікованими COVID-19 матерями.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТИ У ВАГІТНИХ ІЗ COVID-19

Серед доступних літературних джерел найбільше дослідження стану плаценти провели S. Moresi та співавт. [34]. У роботі було досліджено 106 плацент від жінок із підтвердженою COVID-19-інфекцією. Основною особливістю цієї групи в аспекті COVID-19 було те, що всі жінки захворіли незадовго до пологів і мали безсимптомний, легкий чи помірний перебіг інфекції. Жінок розподілили на 3 групи: вагітні з безсимптомним перебігом COVID-19 ($n = 60$); вагітні з симптомним перебігом COVID-19, але без пневмонії ($n = 34$); вагітні з симптомним перебігом COVID-19 і пневмонією ($n = 12$). Переважна більшість жінок народили на терміні 37–40 тижнів, вагінальні пологи відбулися у 66% пацієнток. У жодної з вагітних перебіг захворювання не був тяжким, ніхто не перебував у відділенні інтенсивної терапії, що, вочевидь, пояснює відсутність суттєвих материнських та перинатальних ускладнень. Усі породіллі перебували в задовільному стані; маса тіла, оцінка за шкалою Апгар та стан усіх новонароджених були в межах норми. Гістологічне дослідження плацент виявило такі найчастіші патологічні особливості: збільшення синцитіальних вузлів (96,2% випадків), аглютинація ворсин (77,3%), гіперплазія неоінтими плацентарних

судин (76,4%), посилене накопичення фібрину в міжворсинчастому просторі (43,3%). Проте кореляції між цими змінами й такими неонатальними показниками, як-от маса тіла, відповідність антропометричних показників новонароджених гестаційному терміну, оцінка за шкалою Апгар, не виявлено. Автори вважають, що причиною цього був короткий період від інфікування до пологів і легкий перебіг захворювання в цій когорті вагітних.

У дослідженні Shanes et al. [35], на відміну від попереднього, наведено результати вивчення плаценти у 16 вагітних саме з тяжким перебігом COVID-19 (з них 15 випадків живонародження в третьому триместрі вагітності та одні пологи в другому триместрі після внутрішньоутробної загибелі плода). Результати дослідження показали, що вагітні з COVID-19, які народили в третьому триместрі, з більшою ймовірністю мали порушення васкуляризації та перфузії плаценти, а також міжворсинчасті тромби. У цьому дослідженні не було виявлено патогномонічних саме для COVID-19 змін у плаценті, проте діагностовано порушення її перфузії.

На відміну від вищевказаного, результати дослідження S. Moresi та співавт. [34] прямо корелювали з виявленими перинатальними ускладненнями. Такі порушення в плаценті, вочевидь, є наслідком системної запальної реакції та/або гіперкоагуляції, які патогенетично притаманні COVID-19. Shanes і співавт. [35] наголошують, що слід забезпечити поглиблене антенатальне спостереження за вагітними з COVID-19 з огляду на підвищений ризик перинатальних ускладнень.

У нещодавно опублікованому R. Di Girolamo та співавт. [36] огляді робіт, присвячених гістологічному дослідженню плаценти у вагітних із COVID-19, показано, що отримані багатьма різними групами дослідників дані переконливо свідчать, що інфікування COVID-19 при вагітності призводить до істотних змін у плаценті – гіперперфузії та запальних змін. Причинами цих змін більшість дослідників вважають системні запальні та гіперкоагуляційні зміни в організмі вагітної, притаманні COVID-19, що прямо корелюють із тяжкістю перебігу захворювання. Ці зміни зі свого боку спричиняють порушення функції плаценти, що може призводити до розвитку прееклампсії, дистресу, затримки росту та антенатальної загибелі плода, погіршення стану новонародженого, збільшення потреби в перебуванні у відділенні інтенсивної терапії. В аспекті вагітності, окрім тяжкості перебігу COVID-19, дуже важливим є гестаційний термін, коли відбулося інфікування: що він менший, то вища ймовірність тяжких перинатальних ускладнень. Автори роблять особливий наголос на необхідності покращення перинатального спостереження за вагітними цього контингенту, рекомендуючи проводити додаткові УЗД, що збігається з рекомендаціями RCOG [31].

Існує кілька гіпотез патогенезу розвитку порушень фетоплацентарного комплексу у вагітних із COVID-19. Перша полягає в тому, що вірус SARS-CoV-2 потрапляє до клітин хазяїна, взаємодіючи з рецептором АПФ-2, кількість якого збільшується в плаценті. Згодом припущення щодо можливості проникнення вірусу в плаценту було підкріплене повідомленнями про візуалізацію віріона в плаценті за допомогою електронної мікроскопії та про підвищену поширеність ознак децидуальної артеріопатії у вагітних з інфекцією SARS-

CoV-2, що свідчить про потенційний зв'язок між інфекцією і порушенням функції плаценти [9, 19, 28, 32, 36]. Потенційні механізми, що відповідають за підвищений ризик загибелі плода під час вагітності, можна пояснити опосередкованою дією вірусу внаслідок гіперперфузії плаценти, спричиненою погіршеним гемодинамічним статусом матері, оскільки віремія в пацієнтів із SARS-CoV-2 не є поширеною, що робить мало ймовірним пряме пошкодження плаценти вірусом [36–38]. Крім того, збільшення прозапальних медіаторів, індукованих вірусом, може становити собою альтернативну гіпотезу. Інфекція SARS-CoV-2 супроводжується агресивною запальною відповіддю з вивільненням великої кількості прозапальних цитокінів – так званий цитокіновий шторм. Імунна відповідь хазяїна на вірус SARS-CoV-2 є гіперактивною, що призводить до надмірної запальної реакції. У цьому сценарії запалення може спровокувати пошкодження плаценти й подальше виникнення гістопатологічних аномалій, пов'язаних із ним. Крім того, цей прозапальний ефект інфекції може бути зумовлений послабленням регуляції ренін-ангіотензинової системи (РАС), спричиненим зв'язуванням вірусу з рецептором АПФ-2. РАС відіграє важливу роль у регуляції матково-плацентарного кровотоку шляхом балансування судинорозширювальних і судинозвужувальних механізмів. Послаблення регуляції РАС може призвести до зниження рівня ангіотензину I, як наслідок, до вазоконстрикції та порушення матково-плацентарного кровотоку [40, 41].

Також важливо наголосити на зауваженні, яке зробили автори огляду щодо відмінностей в оцінюванні морфологічного стану плаценти в різних дослідженнях, що ускладнило аналіз даних. Багато робіт із цієї причини було виключено з метааналізу. Автори зазначають, що, на думку провідних експертів, найдоцільніше проводити оцінювання морфологічного стану плаценти із застосуванням Амстердамських критеріїв, які є найбільш вдалим щодо кореляції морфологічних і клінічних ознак, це дозволило б уніфікувати результати всіх досліджень [42].

Резюмуючи вищезазначене, можна дійти висновку, що морфологічні порушення в хоріоні/плаценті є, ймовірно, основним патогенетичним чинником розвитку прееклампсії, затримки внутрішньоутробного розвитку, антенатальної загибелі плода й порушеного стану плода та дітей, народжених жінками з COVID-19.

ПЕРСПЕКТИВИ МАЙБУТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Залишається нез'ясованим питання щодо потенційної трансмісії вірусу новонародженому через грудне молоко від інфікованої матері. У доступній літературі немає наукових даних, які б підтверджували таку передачу вірусу. Так, Chen та співавт. [5] визначали наявність вірусу в молоці б інфікованих пацієнток, і в жодному з 11 протестованих зразків (у частині випадків зразки молока були відібрані в однієї й тієї самої жінки кілька разів) не виявили вірусу. Попри те що ці дані можуть свідчити проти можливості трансмісії вірусу через грудне молоко, розв'язання питання потребує проведення потужних (з великою кількістю випадків) досліджень. Також слід виконати дослідження з метою з'ясування, чи

існує і наскільки є великим ризик інфікування плода під час пологів, наявності вірусу в зразках, узятих із піхви під час пологів, у плацентарній тканині, амніотичній рідині та в змивах із міжворсинчастого простору.

Через нестачу та суперечливість даних щодо впливу COVID-19 на новонароджених, вкрай важливим є питання отримання даних про стан здоров'я дітей, народжених від інфікованих матерів. Для цього необхідні тривалі катанестичні дослідження. Їх проведення потребує наявності відповідного наукового й матеріально-технічного забезпечення та тісної співпраці акушерів і педіатрів, що можливо лише в декількох лікувальних установах України, насамперед ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Попередні дані свідчать про можливість негативного впливу на стан плода системної запальної реакції, яка розвивається в організмі вагітних у відповідь на SARS-CoV-2-інфекцію [37]. Для уточнення цих дуже важливих даних необхідні подальші дослідження [38–40]. На сьогодні в доступній літературі недостатньо інформації для підтвердження вертикальної трансмісії вірусу SARS-CoV-2 від вагітної до внутрішньоутробного плода, хоча більшість фахівців не виключають теоретично такої можливості. Тому це питання також потребує подальших досліджень.

Зважаючи на доведені порушення у фетоплацентарному комплексі, нагальною необхідною є розробка алгоритму перинатального спостереження за цим контингентом вагітних, особливо вдосконалення методів антенатального оцінювання стану плацентарної функції. Наявні методи вивчення стану плаценти є малоінформативними, а їх результати слабо корелюють з основними перинатальними ускладненнями. Разом із тим останнім часом отримано цікаві дані щодо можливостей оцінювання фундаментальних біомеханічних властивостей біологічних тканин і рідин за допомогою неінвазивного ультразвукового методу – еластографії. Цей метод досить успішно використовують у діагностиці онкологічних процесів, а також для виявлення патологічних процесів паренхіматозних органів, насамперед печінки. Біомеханічні властивості тканин і судин плаценти дозволяють очікувати, що застосування цього методу буде інформативним також і в діагностиці плацентарних розладів. Перші роботи, проведені в цьому напрямі, підтвердили правильність зазначеної гіпотези та показали, що за допомогою еластографії можна успішно діагностувати морфологічні зміни в плаценті на ранньому етапі їх розвитку, що раніше було недоступним. Метод може бути дуже інформативним і корисним для перинатального спостереження за вагітними цього контингенту з огляду на те, що:

- зміни в плаценті є основним патогенетичним механізмом розвитку перинатальних порушень та пов'язаних із вагітністю станів (пreekлампсія) у вагітних із SARS-CoV-2;
- основними змінами є запальні зміни тканин плаценти та порушення васкуляризації, і саме такі зміни якнайкраще діагностуються за допомогою еластографії [42].

ВИСНОВКИ

Через новизну хвороби COVID-19 дані щодо її впливу на перебіг вагітності, стан плода та новонароджених сьогодні обмежені незначною кількістю досліджень, більшість із яких невисокої якості (дослідження типу «випадок-контроль» із невеликою кількістю спостережень). Однак навіть ці дані дають змогу дійти висновку, що у вагітних, які мали COVID-19, удвічі частіше фіксуються передчасний розрив плодових оболонок та втричі частіше передчасні пологи порівняно з популяцією вагітних, які не хворіли. Вертикальна трансмісія вірусу від матері до плода є ймовірною, однак даних для статистичної впевненості недостатньо.

Аналіз доступних літературних джерел виявив відсутність єдиної класифікації COVID-19-інфекції та пов'язаних із нею ускладнень у вагітних і новонароджених. Також дуже різною є термінологія, яку використовують автори. Це ускладнює не тільки аналіз даних, а, що важливіше, клінічну тактику, насамперед упровадження різних методів лікування та оцінювання їх ефективності. Тому, на нашу думку, розробка єдиної національної термінології та класифікації хвороби COVID-19 при вагітності є важливим завданням для вітчизняної системи охорони здоров'я.

З огляду на вищевказане, вкрай необхідні подальші дослідження впливу COVID-19 на вагітність. Нагальною потребою є створення національного реєстру випадків вагітностей у жінок із COVID-19, розробка та впровадження єдиної класифікації термінології, алгоритмів діагностики й лікування COVID-19 та спричинених ним ускладнень у вагітних і новонароджених. Загальновизнана необхідність поглибленого антенатального спостереження за цим контингентом вагітних диктує потребу створення на базі акушерських стаціонарів найвищого рівня акредитації спеціалізованих відділень для вагітних із COVID-19 та реконвалесцентів.

Найменш вивченим є питання настання та перебігу вагітності в жінок, які перехворіли на COVID-19. Водночас існує багато даних, які свідчать про ймовірні проблеми в таких жінок. З урахуванням поширеності пандемії, яка триває, у недалекому майбутньому цей контингент вагітних може становити більшість серед усіх вагітних, тому дослідження можливих негативних наслідків хвороби та розробка відповідних лікувально-профілактичних заходів, безсумнівно, є завданням № 1 для акушерської науки. Окремим напрямом досліджень має стати вивчення стану здоров'я вагітних, перебіг вагітності та перинатальні наслідки серед вакцинованих жінок.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *Lancet* 395 (2020): 497–506.
- Liu, W., Wang, Q., Zhang, Q., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series (2020).
- Радзинский, В.Е. Прединформативное акушерство / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. — М.: Медиабюро «Статус Презенс», 2021. — 520 с. Radzinsky, V.E., Knyazev, S.A., Kostin, I.N. Predictive obstetrics. Moscow. Status Presence Media Bureau (2021): 520 p.
- Aylward, B., Liang, W., Dong, X., et al. Report of the WHO China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Beijing: World Health Organisation (2020).
- Chen, H., Guo, J., Wang, C., et al. "Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records." *Lancet* 395 (2020): 809–15.
- Zhu, H., Wang, L., Fang, C., et al. "Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia." *Transl Pediatr* 9 (2020): 51–60.
- Wang, X., Zhou, Z., Zhang, J., et al. "A case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery." *Clin Infect Dis* 71.15 (2020): 844–6.
- Liu, D., Li, L., Wu, X., et al. "Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis." *Am J Roentgenol* 215 (2020): 1–6.
- Yu, N., Li, W., Kang, Q., et al. "Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study." *Lancet Infect Dis* 20.5 (2020): 559–64.
- Li, Y., Zhao, R., Zheng, S., et al. "Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China." *Emerg Infect Dis* 26.6 (2020): 1335–6.
- Fan, C., Lei, D., Fang, C., et al. "Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry?" *Clin Infect Dis* 2.5 (2020): 862–4.
- Wang, S., Guo, L., Chen, L., et al. "A case report of neonatal 2019 coronavirus disease in China." *Clin Infect Dis* 71.15 (2020): 853–7.
- Zambrano, L., Fuentes-Barahona, I., Bejarano-Torres, D., et al. "A pregnant woman with COVID-19 in Central America." *Travel Med Infect Dis* 36 (2020): 101639.
- Iqbal, S., Overcash, R., Mokhtari, N., et al. "An uncomplicated delivery in a patient with COVID-19 in the United States." *N Engl J Med* 382.16 (2020): e34.
- Lee, D., Lee, J., Kim, E., et al. "Emergency cesarean section on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) confirmed patient." *Korean J Anesthesiol* 73.4 (2020): 347–51.
- Liu, H., Liu, F., Li, J., et al. "Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: focus on pregnant women and children." *J Infect* 80.5 (2020): e7–13.
- Akhtar, H., Patel, C., Abuelgasim, E., Harky, A. "COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection in Pregnancy: A Systematic Review." *Gynecol Obstet Invest* 85 (2020): 295–306.
- Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., et al. "Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis." *BMJ* 370 (2020): m3320.
- Karami, P., Naghavi, M., Feyzi, A., et al. "Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: a case report with clinical, radiological, and histopathological findings." *Travel Med Infect Dis* (2020): 101665.
- Chen, S., Liao, E., Cao, D., et al. "Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia." *J Med Virol* 92.9 (2020): 1556–61.
- COVID Surg Collaborative. "Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARSCoV-2 infection: an international cohort study." *Lancet* 396.10243 (2020): 27–38.
- Hantoushzadeh, S., Shamshirsaz, A.A., Aleyasin, A., et al. "Maternal death due to COVID-19 disease." *Am J Obstet Gynecol* 223.1 (2020): 109.e1–e16.
- Khalil, A., Kalafat, E., Benioglu, C., et al. "SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and metaanalysis of clinical features and pregnancy outcomes." *Clinical Medicine* 25 (2020): 100446.
- Dong, L., Tian, J., He, S., et al. "Possible vertical transmission of SARS CoV-2 from an infected mother to her newborn." *JAMA* 323.18 (2020): 1846–48.
- Penfield, C.A., Brubaker, S.G., Limaye, M.A., et al. "Detection of SARS-CoV-2 in placental and fetal membrane samples." *Am J Obstet Gynecol MFM* (2020): 100133.
- Cohen, J., Vignaux, O., Jacquemard, F. "Covid-19 in pregnant women: General data from a French National Survey." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 251 (2020): 267–8.
- Conde-Agudelo, A., Romero, R. "SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis." *Am J Obstet Gynecol* 226.1 (2022): 68–89.e3.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Guidance (2020).
- Pique-Regi, R., Romero, R., Tarca, A.L., et al. "Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2?" *Elife* 9 (2020): e58716.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. "SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor." *Cell* 181 (2020): 271–80.
- Lu-Culligan, A., Chavan, A.R., Vijayakumar, P., et al. "Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface." *Med (N. Y.)* 2.5 (2021): 591–610.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Treatment of COVID-19 in pregnant patients (Dec 2021).
- Guro-Urganci, I., Jardine, J.E., Carroll, F., et al. "Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study." *Am J Obstet Gynecol* 225.5 (2021): 522.e1–e11.
- Moresi, S., Dell'Aquila, M., Salvi, S., et al. "SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy: Clinical Signs, Placental Pathology, and Neonatal Outcome – Implications for Clinical Care." *Front Med* 8 (2021): 676870.
- Shanes, E.D., Mithal, L.B., Otero, S., et al. "Placental Pathology in COVID-19." *Am J Clin Pathol* 154.1 (2020): 23–32.
- Di Girolamo, R., Khalil, A., Alameddine, S., et al. "Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis." *Am J Obstet Gynecol MFM* 3.6 (2021): 100468.
- Flores-Pliego, A., Miranda, J., Vega-Torresblanca, S., et al. "Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19." *Cells* 10.2 (2021): 364.
- Bernard, I., Limonta, D., Mahal, L.K., Hobman, T.C. "Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19." *Viruses* 13.1 (2020): 29.
- Chkhaidze, I.Z., Lioznov, D.A., Petrishchev, N.N., Niauri, D.A. "Systemic endotheliitis in terms of novel coronavirus infection COVID-19: gender-related and perinatal risks." *Regional hemodynamics and microcirculation* 20.4 (2021): 4–13.
- Zaim, S., Chong, J.H., Sankaranarayanan, V., Harky, A. "COVID-19 and Multiorgan Response." *Curr Probl Cardiol* 45.8 (2020): 100618. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
- Kermali, M., Khalsa, R.K., Pillai, K., et al. "The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review." *Life Sci* 254 (2020): 117788.
- Антипкін, Ю.Г. Академічні лекції з акушерства та гінекології / За ред. акад. Ю.Г. Антипкіна. — Київ: ТОВ «КРЕЙТИВ МЕДІА», 2021. — 420 с. Antypkin, Y.H. Academic lectures on obstetrics and gynecology. Ed. by acad. Y.H. Antypkin. Kyiv. CREATIVE MEDIA LLC (2021): 420 p.
- Saw, S.N., Dai, Y., Yap, C.H. "A Review of Biomechanics Analysis of the Umbilical-Placenta System With Regards to Diseases." *Front Physiol* 12 (2021): 587635.

ВАГІТНІСТЬ І ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ COVID-19 (SARS-COV-2)

Огляд літератури

Н.В. Геревич, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

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

Ю.А. Кравцова, асистент кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

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

Т.М. Коваленко, к. н. з фізичного виховання і спорту, старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

О.М. Бондаренко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

І.С. Ліщенко, к. мед. н., 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 впливу COVID-19 (SARS-CoV-2) на перебіг вагітності та перинатальні наслідки. Розглянуто вже доведені на сьогодні робочі теорії патогенезу формування акушерських і плодових ускладнень інфекції під час вагітності.

Симптоми COVID-19, ризик їх розвитку, частота тяжкого перебігу хвороби в невагітних та вагітних жінок репродуктивного віку істотно не відрізняються. Проте існують потужні дослідження, які продемонстрували, що ця інфекція саме у вагітних зумовлює високу ймовірність драматично тяжкого та блискавичного перебігу. У вагітних із SARS-CoV-2-інфекцією підвищений ризик преєклампсії, зокрема тяжкої, гемолізу, тромбоцитопенії та підвищений рівень печінкових ферментів порівняно з вагітними без інфекції. У жінок, які мали COVID-19, удвічі частіше реєструють передчасний розрив плодових оболонок та втричі частіше передчасні пологи порівняно з популяцією вагітних, які не хворіли.

Вертикальна трансмісія вірусу від матері до плода є ймовірною, однак даних для остаточної впевненості недостатньо. Також недостатньо даних, що свідчили би про підвищення частоти викидня і тератогенний вплив вірусу COVID-19. Проте антенатальна загибель плода статистично достовірно частіша в інфікованих вагітних порівняно з неінфікованими вагітними. Морфофункціональні порушення в хоріоні/плаценті є основним патогенетичним чинником розвитку преєклампсії, затримки внутрішньоутробного розвитку, антенатальної загибелі плода та порушеного стану плода і дітей, народжених жінками з COVID-19.

Багато досліджень повідомляють про народження в жінок із підтвердженою COVID-19-інфекцією дітей без проявів захворювання. Водночас деякі дослідження свідчать про несприятливі ускладнення в новонароджених від інфікованих матерів. Найчастішими неонатальними порушеннями в малюків, народжених жінками з COVID-19, є тахіпное, гіпертермія і шлунково-кишкові розлади, зокрема блювання та метеоризм.

Наразі вкрай необхідні подальші дослідження впливу COVID-19 на вагітність і перинатальні наслідки.

Ключові слова: коронавірусна інфекція, COVID-19, SARS-CoV-2, вагітність, перинатальні наслідки, новонароджені.

PREGNANCY AND PERINATAL OUTCOMES OF COVID-19 (SARS-COV-2)

Literature review

N.V. Herevych, PhD, senior researcher, Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

I.A. Zhabchenko, MD, professor, chief of the Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

Y.A. Kravtsova, assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Luhansk State Medical University, Rubizhne

O.R. Siudmak, junior researcher, Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

T.M. Kovalenko, PhD in physical education and sport, senior researcher, Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

O.M. Bondarenko, PhD, senior researcher, Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

I.S. Lishchenko, PhD, researcher, Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

This article presents current data on the impact of COVID-19 (SARS-CoV-2) on pregnancy and perinatal consequences. The working theories of the pathogenesis of obstetric and fetal complications due to infection during pregnancy, already proven to date, are considered.

Symptoms of COVID-19 disease, the risk of their development, and frequency of severe disease in non-pregnant and pregnant women of reproductive age do not differ significantly. However, there are powerful studies that have shown that this infection in pregnant women leads to a high probability of a dramatically severe and fulminant course. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection have an increased risk of preeclampsia, incl. severe, hemolysis, thrombocytopenia and increased levels of liver enzymes compared with pregnant women without infection. Women who have COVID-19 are twice as likely to have preterm rupture of the membranes and three times as likely to have a preterm birth compared to the not infected pregnant women.

Vertical transmission of the virus from mother to fetus is likely, but data are insufficient to be certain. There is also insufficient evidence of an increased miscarriage rate and teratogenic effects of the COVID-19 virus. However, antenatal fetal death is statistically significantly more common in infected pregnant women than in uninfected pregnant women. Morphological and functional disorders in the chorion/placenta are the main pathogenetic factor in the development of preeclampsia, intrauterine growth retardation, antenatal fetal death and impaired state of the fetus and children born by women with COVID-19.

Many studies report that mothers with confirmed COVID-19 infection has asymptomatic babies. At the same time, some studies indicate adverse complications in newborns from infected mothers. The most common neonatal disorders in babies from pregnant women with COVID-19 are tachypnea, hyperthermia, and gastrointestinal disorders, in particular vomiting and flatulence.

Further research of the COVID-19 impact on pregnancy and perinatal outcomes is urgently needed.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, perinatal consequences, newborns.