

В.С. Копча¹, В.П. Малий²

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА У ВАГІТНИХ

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,

²Харківська медична академія післядипломної освіти

Наукові дані про вплив COVID-19 на вагітність продовжують накопичуватися. Ще на початку пандемії COVID-19 достеменний ступінь ризику під час вагітності був невизначеним, що впливало на психічне здоров'я таких жінок. Багато досліджень демонстрували відсутність впливу SARS-CoV-2 на перебіг вагітності. Але наявність шкідливих ефектів інших коронавірусних інфекцій під час вагітності, зокрема SARS і MERS, примусило фахівців ставитися до цієї проблеми досить обережно. Тому інфікування SARS-CoV-2 навіть теоретично в цьому плані не може бути винятком. Широкомасштабні дослідження, що тривають й досі, значно розширили уявлення про цю важливу проблему.

Розглянуті клінічна картина COVID-19 у вагітних, патологія вагітності та плода, асоційовані з цією хворобою, перинатальне інфікування новонароджених SARS-CoV-2, плацентарне зараження плода вірусом, відповідь материнських антитіл на SARS-CoV-2 та пасивний імунітет при COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, вагітність, плід, акушерські та неонатальні висліди.

Вагітні, хворі на гострі респіраторні вірусні захворювання, є унікальною та однією з найскладніших категорій пацієнтів. З урахуванням фізіологічних змін імунітету, сприйнятливості вагітної до респіраторних інфекцій, підвищеної потреби у кисні та ризиків, які виникають за необхідності медикаментозного лікування, перебіг COVID-19 у цієї категорії осіб може бути пов'язаний з ризиком несприятливих акушерських і неонатальних вислідів [1, 2].

Інформація про перебіг COVID-19 у вагітних лише накопичується. Попри наявність значної кількості досліджень, які демонструють відсутність впливу коронавірусної хвороби на перебіг вагітності [3], є відомості, які демонструють вкрай тяжкий перебіг COVID-19 у цієї категорії жінок, особливо в третьому триместрі, з летальним вислідом [4, 5].

Дані літератури свідчать, що частота виявлення клінічно значущих форм COVID-19 серед вагітних не відрізняється від показників у загальній популяції, проте є певні відмінності частоти реєстрації окремих клінічних проявів. При скринінговому обстеженні вагітних, ушпиталених у пологовий будинок, показано, що 15,7 % (33 із 210) були інфіковані COVID-19, при цьому клінічні прояви коронавірусної хвороби було виявлено лише у 20 % (7 із 33) позитивних на SARS-CoV-2 [6].

Аналіз клінічних проявів COVID-19 у 116 вагітних показав переважно наявність гарячки (50,9 %) та кашлю (28,4 %). При цьому ознаки пневмонії, за даними методів візуалізації, було зафіксовано у 96,3 %, а розвиток ураження легень тяжкого ступеня – у 6,9 % без материнської смертності [4].

У результаті лабораторних досліджень було відзначено лейкоцитоз (31,5 %), лімфопенію (43,0 %), підвищення рівня С-реактивного протеїну (63,0 %). При цьому симптоми COVID-19 не залежали від терміну гестації на момент маніфестації хвороби.

Звертається увага, що деякі особливості, які виникають у вагітних на пізніх стадіях гестації, на думку авторів, можуть маскувати прояви COVID-19. Наприклад, гестаційний риніт, обумовлений естроген-опосередкованою гіперемією носоглотки, виникає у 20 % здорових вагітних в III триместрі та призводить до утруднення носового дихання і ринореї, а також фізіологічна задишка, яка має місце у 18 % здорових вагітних в III триместрі через підвищену потребу матері в кисні внаслідок активізації метаболізму та гестаційної анемії вагітної [4, 7]. Крім того, інтерпретація окремих лабораторних показників, які мають вже визначене чітке прогностичне значення при COVID-19, у вагітних утруднена.

Наприклад, відомо, що рівень D-димеру >1 мкг/мл при госпіталізації дозволяє стверджувати про підвищений ризик летального вислідку [8]. Проте підвищення рівня D-димеру у вагітних майже неможливо адекватно застосовувати як прогностичний критерій, оскільки він зазвичай підвищений у період вагітності таким чином,

що лише 84 %, 33 % та 1 % вагітних в першому, другому та третьому триместрах відповідно мають нормальний рівень цього показника [9].

COVID-19 у вагітних характеризується спектром симптомів, які бувають і в невагітних жінок: гарячка (40 %), кашель (39 %), нежить (13 %), міалгії (10 %), діарея (7 %), біль у горлі (3,4 %), головний біль (40 %), озноб (28 %), втрата смаку і запаху (16 %). У вагітних хворих на COVID-19 рідше реєструються такі клінічні прояви, як гарячка та міалгії [4].

Однак вагітні, хворі на COVID-19, мають більшу ймовірність ушпиталення у відділення інтенсивної терапії, порівняно з невагітними жінками репродуктивного віку. За результатами узагальнення досліджень доведено, що вік вагітної жінки та наявність певної коморбідної патології впливають на тяжкість коронавірусної хвороби, а саме у вагітних старшого віку (4 дослідження, 1 058 жінок), у вагітних з високим індексом маси тіла (3 дослідження, 877 жінок), хронічною гіпертензією (2 дослідження, 858 жінок), діабетом (2 дослідження, 858 жінок) частіше розвивається тяжкий ступінь COVID-19.

Зазначена супутня патологія, яка мала місце ще до вагітності, вважається факторами ризику ушпиталення у відділення інтенсивної терапії (2 дослідження, 320 жінок) та виникнення показань для штучної вентиляції легень (1 дослідження, 313 жінок) [10].

Слід зазначити, що на сьогодні в літературі є й інші висновки щодо визначення зазначених факторів ризику несприятливого перебігу COVID-19 у вагітних. Так, за даними порівняння демографічних показників, перебігу COVID-19 та частоти коморбідної патології у 252 вагітних, хворих на COVID-19, і 3 122 вагітних без інфікування SARS-CoV-2, не встановлено статистично значущої різниці [3, 4].

Відсутність різниці в перебігу коронавірусної інфекції у вагітних і невагітних жінок була продемонстрована на підставі порівняння показника летальності серед вагітних і невагітних пацієнток з COVID-19. А саме було доведено однаковий показник летальності серед вагітних з COVID-19 та невагітних, хворих на коронавірусну хворобу, який склав 0,2 % (16 із 8 207) та 0,25 % (208 із 83 205) відповідно. До того ж автори зазначають, що в цьому дослідженні саме серед вагітних частіше були виявлені такі коморбідні стани, як хронічні захворювання легень (21,8 % проти 10,3 %), цукровий діабет (15,3 % проти 6,4 %), серцево-судинні захворювання (14 % проти 7,1 %), проте це не мало впливу на перебіг COVID-19 у вагітних [11].

При узагальненні результатів 13 досліджень з включенням 462 вагітних, хворих на коронавірусну хворобу, було доведено, що частота госпіталізацій у відділення реанімації склала 3 %. 1,4 % вагітних мали критичний

перебіг COVID-19, проте випадків материнської смертності не було [12].

Отже теперішні дані літератури про вплив коронавірусної хвороби на перебіг вагітності дуже суперечливі. З одного боку, це можна частково пояснити різними критеріями включення вагітних у дослідження (з урахуванням результату скринінгу всіх вагітних на етапі госпіталізації або аналізу перебігу вагітності в інфікованих SARS-CoV-2 лише з клінічними проявами COVID-19). З другого боку, це демонструє необхідність ретельного накопичення клінічних даних щодо впливу COVID-19 на перебіг вагітності.

Результати дослідження [3] 252 вагітних, хворих на COVID-19, та 3 122 вагітних без інфікування SARS-CoV-2 продемонстрували відсутність впливу цієї інфекції на вагітність, а вирішення питання про спосіб розродження було обґрунтоване тільки акушерськими показаннями, зокрема спонтанні пологи (71 та 65 % відповідно) або кесарів розтин (27 і 33 %), та за частотою не відрізнялися.

Проте в іншому огляді на підставі узагальнення 30 досліджень із включенням 1 872 вагітних з COVID-19 було встановлено, що частота передчасних пологів у цілому склала 17 %, а частота спонтанних передчасних пологів – 6 %. У вагітних, хворих на COVID-19, ймовірність будь-яких передчасних пологів вища, проте не було встановлено різниці у материнських наслідках [10]. Подібні дані були отримані іншими дослідниками [12], які продемонстрували, що частота передчасних пологів у вагітних, хворих на коронавірусну хворобу, склала 20,1 % за відсутності материнської смертності. Частота передчасних пологів в термін гестації <37 тиж склала 21,2 % (21 з 99), з яких 26,8 % (6 із 21) були пов'язані з передчасним розривом навколоплідних оболонок [4].

Особливе занепокоєння викликають вагітні в II та III триместрі, які мають клінічні прояви COVID-19, оскільки саме в перинатальний період або одразу ж після розродження спостерігається підсилення симптомів захворювання [13]. Так, серед 241 вагітної, інфікованої SARS-CoV-2, 61,4 % не мали ніяких симптомів COVID-19 на момент госпіталізації в пологове відділення Нью-Йорку.

Однак у період пологів у 26,5 % розвилися легкі клінічні прояви, у 26,1 % – тяжкі симптоми, а у 5 % – критичні прояви COVID-19. Кесарів розтин було проведено 52,4 % жінкам з тяжкими симптомами та 91,7 % пацієнткам з критичними проявами коронавірусної хвороби. При цьому материнської смертності не було [13].

У літературі з'явилися публікації, які демонструють значне погіршення перебігу COVID-19 з швидким про-

гресуванням гострої дихальної недостатності та поліорганної недостатності в перинатальний або післяпологовий період [4]. У публікації іранських дослідників [5] продемонстровано 9 клінічних випадків розвитку вкрай тяжкого ступеня COVID-19 у вагітних в термін II-III триместру вагітності, 7 з яких після розродження померли внаслідок швидкого прогресування гострої дихальної недостатності, одна пацієнтка на момент подання статті продовжувала перебувати на штучній вентиляції легень у критичному стані і лише 1 жінка одужала.

Клінічне спостереження китайських дослідників продемонструвало вкрай тяжкий ступінь COVID-19 у 31-річній вагітній без супутньої патології в термін гестації 35 тиж. У цьому випадку після екстреного кесаревого розтину новонароджений помер через 2 год, а стан пацієнтки різко погіршився за рахунок прогресування системної запальної відповіді (підтверджено поглибленням лімфопенії, підвищенням рівня С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-6), синдрому поліорганної недостатності, дихальної недостатності та септичного шоку, що призвело до летального висліду. На думку авторів, системна запальна відповідь, яка виникає у вагітної з тяжким ступенем недуги, може розповсюджуватися й на органи плода, обумовлюючи розвиток несприятливого висліду [14].

Наведене клінічне спостереження американських дослідників щодо несприятливого перебігу COVID-19 у вагітної 41 року в термін гестації 33 тиж з наявністю в акушерському анамнезі 2 кесаревих розтинів. У цьому випадку у вагітної мала місце й супутня патологія, а саме ожиріння з індексом маси тіла 35 кг/м^2 та діабет, з приводу якого пацієнтка отримувала лікування метформіном та інсуліном. Дихальна недостатність, яка потребувала проведення штучної вентиляції легень, розвинулася на 5-у добу хвороби. У цей же період почалися передчасні пологи, екстрено був проведений кесарів розтин. Тяжкий ступінь COVID-19 у вагітної був обумовлений системною запальною відповіддю, що було підтверджено лімфопенією, підвищенням рівня С-реактивного протеїну, феритину та D-димеру [15].

Клінічне спостереження інших американських дослідників також продемонструвало вкрай тяжкий перебіг COVID-19 у вагітної 36 років у термін гестації 37 тиж. Різка погіршення стану вагітної за рахунок розвитку та швидкого прогресування гострої дихальної недостатності відбулося через тиждень від появи перших клінічних проявів інфекції, що потребувало екстреного кесаревого розтину та штучної вентиляції легень. Проте, незважаючи на лікувальні заходи, через 36 год настав летальний вислід внаслідок прогресування синдрому поліорганної недостатності, сепсису та септичного шоку [4, 16].

Клініка COVID-19 у вагітних

Клінічно у цілому >40 % вагітних переносять COVID-19 безсимптомно. Тому ризик ускладнень у цієї групи хворих мінімальний. Аналіз клінічних проявів COVID-19 продемонстрував наявність підвищення температури тіла у 70 % вагітних та кашель майже у 35 %, водночас частота пневмонії досягала 96 % [17]. ВООЗ на підставі великого когортного дослідження (147 вагітних із COVID-19) повідомила, що тяжкий ступінь хвороби реєструвався у 8 %, а критичний – в 1 % [18], що свідчить про відносно легкий перебіг порівняно із загальною популяцією.

В інших дослідженнях тяжкий ступінь хвороби реєструвався майже у 7 % без смертельних вислідів у матерів [19]. Слід відзначити, що ранні симптоми у вагітних часом можуть залишатися непомітними, адже їх сприймають за звичайний стан, зумовлений періодом вагітності.

У III триместрі вагітності та після розродження симптоми COVID-19 нерідко посилюються [19]. Якщо на час ушпиталення основної маси інфікованих SARS-CoV-2 вагітних симптомів хвороби не було, то одразу після пологів у більш як $\frac{1}{4}$ випадків розвинулась клініка тяжких проявів, а у 5 % – вкрай тяжких. Це вимагало кесаревого розтину у більше, ніж половини пацієнтів з тяжким і майже в усіх – з украй тяжким ступенем хвороби. Хоча необхідно зазначити, що високий рівень кесаревого розтину у вагітних, хворих на COVID-19, часто необґрунтований при нетяжкому ступеню хвороби. Спосіб розродження повинен залежати від акушерських показань, а не від COVID-19. В окремих випадках, якщо є ускладнення, то час і спосіб розродження визначається в індивідуальному порядку відповідно до стану матері, строку вагітності і акушерських умов. При неускладненому перебігу COVID-19 кесарів розтин невиправданий [20]. Крім того, саме переривання вагітності пов'язане з певними ризиками, а перебування у стаціонарі збільшує загрозу інфікування.

Ближче до III триместру вагітності значно зростає навантаження на дихальну і серцево-судинну системи. Це може зумовлювати розвиток серйозних ускладнень, передусім дихальної недостатності [21]. Крім того, у вагітних з клінічними симптомами COVID-19 ускладнення пов'язані з вищим рівнем летальності. Порівняно з вагітними, в яких COVID-19 не було, відзначався суттєвий ризик наступних тяжких ускладнень вагітності:

- синдром прееклампсії (HELLP),
- передчасні пологи,
- низька маса тіла новонароджених тощо [22].

Але все ще невідомо, чи пов'язаний COVID-19 із синдромом прееклампсії? Невизначеність зберігається, оскільки плаценти жінок, інфікованих SARS-CoV-2, де-

монструють судинні зміни, що відповідають преекламписії [23]. Але системне запалення та гіперкоагуляція, виявлені у невагітних пацієнток з тяжкими захворюваннями та COVID-19, також є особливістю преекламписії.

Слід зазначити й те, що на пізніх стадіях гестації можуть виникати симптоми, пов'язані з фізіологічними змінами, які виникають в організмі матері (гестаційний риніт, фізіологічна задишка тощо), що маскують прояви COVID-19.

Патологія вагітності та плода, асоційована з COVID-19

Наукові дані про вплив COVID-19 на вагітність продовжують накопичуватися. Ще на початку пандемії COVID-19 достеменний ступінь ризику під час вагітності був невизначеним, що впливало на психічне здоров'я таких жінок. Багато досліджень демонстрували відсутність впливу SARS-CoV-2 на перебіг вагітності. Але наявність шкідливих ефектів інших коронавірусних інфекцій під час вагітності, зокрема SARS і MERS, примусило фахівців ставитися до цієї проблеми досить обережно. Тому інфікування SARS-CoV-2 навіть теоретично в цьому плані не може бути винятком. Широкомасштабні дослідження, що тривають й досі, значно розширили уявлення про цю важливу проблему.

Крім того, враховуючи зміни імунних функцій матері під час вагітності, такі жінки можуть мати вищий ризик зараження SARS-CoV-2 та тяжких клінічних наслідків. При цьому відзначають підвищені потреби серцево-судинної системи на фоні ослабленого імунітету [24]. Очікуваний стан компенсованого респіраторного алкалозу з метаболічним ацидозом створює сприятливе підґрунтя для SARS-CoV-2. Є ризик надмірної секреції і застою в респіраторних епітеліальних клітинах і обструкції ДШ при підвищеному рівні естрогену в період вагітності. Підвищений рівень прогестерону активує дихальну активність і парціальний тиск кисню для підвищення його споживання до необхідних рівнів і збільшення вентиляції легень. Є докази того, що при тяжкому ступеню COVID-19 розвивається сильна запальна реакція, подібна до синдрому цитокінового шторму [25].

За даними Центру контролю та профілактики захворювань (CDC), у США на підставі близько 49 000 випадків вагітних із COVID-19 встановлено [26], що такі жінки:

- частіше переносять недугу тяжче, ніж невагітні,
- ушпиталюються до ВРІТ частіше,
- потребують більшої дотації кисню,
- частіше помирають.

У багатонаціональному дослідженні на підставі курації 2 100 вагітних з COVID-19 із 18 країн з високим і низьким рівнем доходів показано, що ризик пологових

ускладнень був на 50 % вищим [27], серед яких домінували:

- передчасні пологи,
- високий титр антитіл з ризиком ураження внутрішніх органів,
- необхідність детоксикаційної терапії,
- і, навіть, летальні висліди.

Незважаючи на те, що випадків материнської смертності було дуже мало, тим не менше ризик смерті під час вагітності і в післяпологовий період був у 22 рази вищим, ніж у невагітних. А новонароджені від інфікованих матерів також у 2 рази частіше наражалися на ризик серйозних медичних ускладнень, що потребувало інтенсивної терапії у зв'язку з передчасними пологами.

Про вплив COVID-19 на вагітність свідчить можливість виникнення передчасних пологів. Спостереження за такими хворими (біля 2 000 вагітних) виявили зазначений ризик у 17 %, а мимовільні передчасні пологи – у 6 % [10]. Незважаючи на те, що ризик передчасних пологів був вищим, їх наслідки не відрізнялися від неінфікованих вагітних. В інших дослідженнях показник зазначеного ускладнення був ще вищим за відсутності материнської смертності.

CDC на підставі аналізу спостереження, яке охопило біля 600 вагітних осіб з лабораторно підтвердженим COVID-19, виявив, що 12,6 % пологів були недоношеними (<37 тиж) [28]. Це вище, ніж рівень передчасних пологів у США за рік до пандемії (близько 10 %). Крім того, було підраховано, що передчасні пологи частіше втричі у матерів з клінічно маніфестним COVID-19, ніж у тих, хто переносив хворобу безсимптомно.

COVID-19 негативно впливала на частоту слабого розвитку судин і відкладення фібрину у судинній системі плода, розташованій у плаценті [29]. Також повідомляється про збільшення передчасного розриву плодової оболонки у таких хворих, що призводить до передчасних пологів [30]. Ці ускладнення вагітності були віднесені до позалегеневої патології COVID-19.

Вагітність також підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень через зростаючий рівень факторів згортання крові [31]. Підвищена концентрація D-димеру у таких пацієнтів є продуктом деградації фібрину, індуктором підсиленого утворення тромбу, що корелює з гіршими вислідами хвороби [32]. Отже COVID-19 може значно посилити гіперкоагуляцію у вагітних, наражаючи їх на ще більший ризик тромбоемболії [31]. Водночас важливо зазначити, що підвищений рівень D-димеру у вагітних неможливо розглядати як прогностичний критерій, адже в I, II та III триместрах нормальний рівень показників реєструється всього лише у 84, 33 та 1 % випадків відповідно [9].

Прееклампсія як ускладнення вагітності, що виникає у приблизно 6–8 %, має декілька особливостей, пов'язаних з COVID-19, включаючи високий артеріальний тиск, тромбоцитопенію, порушення імунної регуляції тощо. Як гіпертонія, так і тромбоцитопенія є сильними предикторами захворюваності та смертності пацієнток із COVID-19 [32, 33]. В обсерваційному дослідженні було виявлено, що вагітні особи з тяжким ступенем COVID-19 мають симптоми, подібні до прееклампсії, але без підвищених рівнів інших маркерів прееклампсії (fms-подібна тирозинкіназа-1 та фактор росту плаценти), припускаючи, що індуковане COVID-19 системне запалення може призвести до подібних клінічних проявів прееклампсії, але без характерної аномальної плацентатії [34, 35].

Типовою відповіддю на вірусну інфекцію під час вагітності є індукція синтезу прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF α), які активують імунну систему матері та можуть долати плацентарний бар'єр [36]. Автори відзначають, що імунна активація матері та запалення обумовлюють спектр несприятливих коротко- та довгострокових наслідків у немовлят. Але до цього коронавіруси активують транскрипційну програму, яка у свою чергу викликає прозапальну бурю зазначених цитокінів, в основному IL-6 [37].

Показано, що підвищення рівнів запальних факторів (IL-6, TNF α та інших) у вагітних призводять до пошкодження артерій матки або гладких її м'язів, гіпоксії, порушення скоротливої здатності і підвищеного ризику післяпологової кровотечі [36].

Але при цьому слід відзначити, що прозапальний і протизапальний рівень цитокінів у сироватці крові матері жорстко регулюється під час вагітності. Так, I триместр вагітності схильний до прозапального стану, тоді як останні два триместри – до протизапального. Системні прозапальні цитокіни (CXCL10, TNF α , IL-18, IL-6, CXCL8) залишаються стабільними протягом II і III триместрів вагітності, тоді як рівень протизапальних цитокінів з часом зростає [38]. Високий рівень IL-6 у крові, що свідчить про системне запалення, характерний для тяжкого ступеня COVID-19 і корелює з гострою дихальною недостатністю [39]. Як видно з прееклампсії, порушення імунної регуляції, що призводить до системного запалення, стимулює вагітність до ризику загибелі плода та смерті матері. Слід зазначити, що IL-6 також є маркером, пов'язаним з прееклампсією, і ще раніше був запропонований як медіатор патогенезу прееклампсії [40]. Підвищений рівень IL-6 у сироватці новонароджених встановлювали на момент народження від матерів навіть із легким ступенем COVID-19 [41].

Наводимо випадок вкрай тяжкого ступеня COVID-19 у вагітної, а також вплив прозапальних цитокінів на

перебіг вагітності та на плід за відсутності коморбідної патології в термін гестації 35 тиж [14]. За станом здоров'я був проведений кесарів розтин, після чого стан пацієнтки ще більше погіршився за рахунок прогресування системної запальної відповіді. При цьому різко підвищився рівень IL-6 та інших лабораторних показників системного запалення. Розвинулися синдром поліорганної недостатності, дихальної недостатності та септичний шок, що призвело до летального висліду. Новонароджений помер через декілька годин після кесаревого розтину. Несприятливий вислід, на думку авторів, пов'язаний із системною запальною відповіддю, що перекинулася й на органи плода.

Зареєстровані й інші випадки підвищеного рівня запальних цитокінів у сироватці новонароджених після пологів COVID-позитивних матерів. Підвищений їх вміст у сироватці крові встановили у 6,4 % новонароджених [42]. Не зайвим буде повідомити й про те, що ще до пандемії COVID-19 вже був встановлений вплив IL-6 на мозок плода [43]. Йдеться про материнську імунну активацію, що асоціюється з порушеннями розвитку нервової системи. Тому наступні дослідження слід присвятити вивченню стану когнітивної функції у нащадків матерів, які перенесли тяжкий COVID-19 під час вагітності.

Втрати плода, що є ускладненнями вагітності при інфікуванні SARS-CoV-2, відбуваються при передчасних пологах через дистрес плода [44]. Процент недоношених вищій, ніж у вагітних без COVID-19. Вважається, що внутрішньоутробна інфекція може спричиняти до 40 % передчасних пологів [45].

Передчасні пологи та низька маса тіла при народженні, що є провідними глобальними причинами смертності новонароджених і дітей віком до 5 років, є також фактором ризику порушення розвитку дітей і дорослих у подальшому житті. Тому недоношених дітей, народжених від матерів із COVID-19, слід ретельно контролювати на предмет як короточасних, так і довгострокових ускладнень.

Одним із багатьох ризиків передчасних пологів є некротизуючий ентероколіт. Це запальне захворювання травного каналу є важливою причиною захворюваності та смертності новонароджених [46]. Патогенезу цього ускладнення сприяє, імовірно, запалення у новонароджених і матерів. Зокрема, при обстеженні 51 новонародженого від інфікованих SARS-CoV-2 матерів у III триместрі вагітності, середній рівень IL-6 у сироватці крові становив 10,82 пг/мл (у контрольній групі – 0,1–2,9 пг/мл) [47]. При цьому у немовляти з надзвичайно високим рівнем IL-6 (109,42 пг/мл) на 22-у добу після народження розвинувся некротизуючий ентероколіт. Імовірно, це відобразило процес імунної активації ма-

тері та плода і його слід тлумачити як фактор ризику таких захворювань, як некротизуючий ентероколіт.

Є вагомі докази й того, що COVID-19 у матері може призвести до довгострокового ризику нервово-психічних розладів у дітей. Взаємозв'язок з імунною активністю матері та розладом аутичного спектра і шизофренією добре встановлений епідеміологічними дослідженнями.

Хворі на COVID-19 вагітні мають більше шансів бути ушпиталеними у ВПІТ, порівняно з невагітними того ж віку. Ризик материнської смертності при цьому досягає 1,6 % [48]. Серед померлих у 36,3 % був тяжкий гестоз (нашарований на хронічну гіпертензію або кардіоміопатію) з ДН, яка вимагала ШВЛ. У 45,4 % ДН розвинулась перед пологами, частина з них перенесла кесарів розтин. У решти 18,3 % жінок, які померли протягом 7 днів після невдалих пологів, незважаючи на допомогу у ВПІТ, були встановлені підвищення температури тіла, кашель, задишка. У групі жінок без COVID-19 (контрольна група) зафіксований 1 летальний випадок через зляккісне новоутворення печінки. Таким чином, ризик смерті вагітних з діагнозом COVID-19 зростав у 22 рази.

В інших дослідженнях показано, що жінки з діагнозом COVID-19, які вже мають високий рівень гестозу через надмірну вагу, діабет, гіпертонію, серцеві та хронічні респіраторні захворювання, майже в 4 рази більш схильні до розвитку гестозу/еклампсії, що відображає відому асоціацію з цими супутніми захворюваннями та/або гострим ураженням нирок, яке могло виникнути у пацієнтів з COVID-19 [49]. Зазначена коморбідна патологія вважається фактором ризику ушпиталення у ВПІТ та потреби ШВЛ [10].

Перинатальне інфікування новонароджених SARS-CoV-2

Є повідомлення про виявлення віріонів SARS-CoV-2 у синцитіотрофобластах ворсин плаценти за допомогою електронної мікроскопії та полімеразної ланцюгової реакції. Дослідження стало одним з перших, в якому було описано наявність РНК SARS-CoV-2 на фетальній стороні плаценти у двох випадках, в яких матері були хворі на коронавірусну хворобу, а новонароджені мали позитивний тест на SARS-CoV-2 [50].

Проте залишається нез'ясованим питання: чи здатний SARS-CoV-2 до реплікації у плаценті, чи є «невинуватим свідком»? У клітинах плаценти встановлено стійку експресію ангіотензинперетворювального рецептора 2 (ACE2), який необхідний для зв'язування спайк-білка вірусу з клітиною-мішенню, проте було встановлено відсутність експресії трансмембранної серинової протеази 2 (TMPRSS2), необхідної для проникнення вірусу в клітину та подальшої реплікації [4, 51].

За результатами узагальнення даних 435 новонароджених від жінок, хворих на COVID-19, не було зафік-

совано вертикальної передачі SARS-CoV-2, рівень неонатальної смертності склав 0,3 % (1 із 313) [12]. В іншому дослідженні також було показано, що всі 86 новонароджених від інфікованих матерів мали негативний ПЛП-тест носоглоткового слизу на SARS-CoV-2 [4].

Проведений аналіз носоглоткового слизу методом ПЛП в перші 48 год життя у 201 новонародженого від матерів, хворих на COVID-19, показав позитивний результат у 2,4 %, проте у них не було ознак пневмонії, за результатами методів візуалізації, а через тиждень було зафіксовано негативний ПЛП-тест [52].

Проте в узагальненому аналізі 30 досліджень із включенням 936 новонароджених від матерів, хворих на COVID-19, було зафіксовано виділення методом ПЛП SARS-CoV-2 із носоглоткового слизу у 3,2 % новонароджених. Тестування на наявність РНК SARS-CoV-2 показало позитивний результат також у пуповинній крові новонароджених (2,9 %), плаценті (7,7 %), калі (9,7 %) та негативний результат в амніотичній рідині та сечі. При серологічному дослідженні в крові 3,7 % новонароджених було виявлено позитивні IgM проти SARS-CoV-2, що підтверджувало вертикальну передачу збудника [53].

Систематичний огляд демонструє низький ризик вертикальної передачі SARS-CoV-2 в третьому триместрі вагітності без суттєвих наслідків для новонароджених, що на сьогодні пояснюється дуже низьким рівнем коекспресії ACE2 та TMPRSS2 у плацентарних клітинах, які необхідні для проникнення збудника [4, 54].

Натепер залишається багато нез'ясованих питань стосовно вертикальної передачі SARS-CoV-2, а саме: чи здатний вірус проникати через плаценту та викликати інфекцію у тканинах плода? Якщо так, то чи залежить ризик інфікування плода від терміну вагітності, чи є тератогенні та нетератогенні ефекти вірусу для плода? З'ясування цих питань потребує подальших досліджень [4].

Плацентарне зараження плода SARS-CoV-2

Плід, що розвивається, може зазнати безпосереднього впливу вірусної інфекції в результаті вертикальної передачі, або опосередковано через плаценту. Остання, як відомо, формує фізичний та імунний бар'єр між матір'ю та плодом, захищаючи його від зараження та відторгнення, одночасно полегшуючи обмін поживними речовинами. Судинна система плода всередині ворсин хоріона оточена шаром одноядерних цитотрофобластів, за якими розміщені багатоядерні синцитіотрофобласти (SYN), які є фізичним бар'єром для збудників інфекцій [55]. Ворсинки хоріона або плавають у материнській крові, або прикріплені до базальної децидуї вздовж стінки матки. Строма ворсин хоріона також містить фібробласти та макрофаги, відомі як клітини Гофбауера.

Є безліч вроджених імунних механізмів взаємодії матері та плода, які цей плід захищають. Близько 30 % клітин в децидуї є імуніцитами, значна частина яких представлена природними клітинами-кілерами [56]. SYN, які утворюють зовнішній шар ворсин хоріона і безпосередньо контактують з материнською кров'ю, виділяють антимікробні молекули, цитокіни та мікроРНК, що обмежують активність збудників. Крім того, SYN містять неонатальні рецептори (FcRN), які транспортують материнські IgG до плода, тим самим забезпечуючи гуморальний імунітет [55].

Відмінною рисою захисту плаценти від вірусів є високий рівень ІФН III типу (IFN- λ), що секретується SYN. Лікування цим типом IFN обмежує SARS-CoV-2-інфекцію у первинних культурах епітелію дихальних шляхів людини [57].

Важливо зазначити, що у жодному експерименті не вдалося виявити ані проникнення SARS-CoV-2 у клітини плаценти через зв'язування з ACE2, ані реплікації вірусу в них.

Та на сприйнятливості плаценти до SARS-CoV-2 можуть впливати її ураження. Повідомляється, що експресія ACE2 збільшується при плацентитах у результаті внутрішньоутробної бактерійної інфекції, відомої як хоріоамніоніт [58]. Лікування експлантатів плаценти ліпополісахаридами призводило до посилення експресії ACE2 *in vivo*. У світлі цих висновків автори припустили можливість вертикальної передачі SARS-CoV-2 [59].

Про можливість плацентарного зараження свідчить випадок спонтанних пологів у 26-річної вагітної та загибель плода на 19-у тижні вагітності [60]. При цьому SARS-CoV-2 вдалося виявити на плодовій поверхні плаценти у той час, як тканина плода була стерильною. ПЛР на SARS-CoV-2 материнської крові, вагінальних виділень та сечі була негативною. Подібні зміни описуються і в іншому дослідженні з позитивними результатами ПЛР як новонароджених, так і матерів [44]. У плаценті відслідковувалися S-білки SARS-CoV-2 у шарі SYN обох зразків.

У вагітної, якій був проведений терміновий кесарів розтин на фоні коагулопатії, після розродження ПЛР-тест материнської та фетальної плаценти, вагінального мазка, грудного молока, крові та носоглотки новонароджених дав позитивний результат на SARS-CoV-2 [61]. В усіх зразках плаценти відзначали дифузне запалення та ранні інфаркти. Новонароджена дитина потребувала надання термінової допомоги у зв'язку з гіпоглікемією та гіпотермією.

Повідомляється про випадок інфікування SARS-CoV-2 вагітної із безсимптомним перебігом недуги, в якій був діагностований дистрес плода [62]. ПЛР-тест плаценти на SARS-CoV-2 був позитивним. Гібридизація *in*

situ візуалізувала частки вірусу у SYN, який також мав ознаки пошкодження та запальні інфільтрати. У новонародженого була діагностована поліорганна недостатність, але ПЛР на SARS-CoV-2 була негативною.

В іншому випадку у SARS-CoV-2-позитивної жінки у II триместрі були діагностовані прееклампсія та відшарування плаценти. У той же час новонароджений був негативним стосовно SARS-CoV-2, але вірус вдалося виявити у плаценті [63].

Отримані дані свідчать про те, що плід може інфікуватися через плаценту. В інших випадках інфікування плода відбувається за відсутності інфікування плаценти. Ці розбіжності можуть бути наслідком швидкої деградації РНК після пологів і, як варіант, імунна функція плаценти може запобігти зараженню SARS-CoV-2 деяких новонароджених [64].

SARS-CoV-2 викликає не тільки запальні, але й судинні зміни в плаценті [65]. Вони включають гіпертрофію артеріол амніотичної оболонки плаценти у SARS-CoV-2-позитивних жінок, значне збільшення міжворсинчастих тромбів, а дефект судин плода був зареєстрований в 45 % випадків [59]. Альтернативно SARS-CoV-2-інфекція може спричинити гіперкоагуляцію плаценти та інших органів [66]. Незалежно від механізму, зазначені зміни в плаценті можуть мати негативний вплив як на матір, так і на плід.

Ще на початку пандемії, коли наш рівень знань щодо COVID-19 у вагітних був досить мізерним, припускалося про цілком ймовірну можливість вертикальної передачі SARS-CoV-2. Пізніше були зареєстровані повідомлення про випадки, які можна було б вважати «підтвердженими» або «можливими» щодо вертикальної передачі цього збудника [63, 67]. мРНК SARS-CoV-2 була виявлена за допомогою ПЛР в амніотичній рідині до розриву мембрани під час розродження за допомогою кесаревого розтину [67, 68], в пуповині [63] та в сироватці новонароджених після пологів протягом перших 12 год від народження [68]. Біля 10 % новонароджених від матерів, у яких був позитивний тест на вірус, дали позитивний результат протягом перших декількох післяпологових днів [48].

Є повідомлення про випадки, коли у новонародженого тест на ПЛР виявився позитивним із мазка з носоглотки при пологах, але без мазка з плаценти чи будь-якого іншого підтверджувального тесту. Попри це, такі випадки трактувалися як можливе інфікування дитини [15, 61]. Водночас були виявлені IgM в сироватці крові новонароджених, але з негативними мазками на SARS-CoV-2 з носоглотки [41, 68]. Оскільки IgM не можуть проникати крізь плаценту і зазвичай виробляються вже через кілька днів після зараження, досягаючи максимуму через приблизно 2 тиж, наявність їх у пуповинній

крові або у новонародженого незабаром після пологів свідчить про те, що ця дитина наразилася на вплив вірусу ще внутрішньоутробно і синтезувала власні IgM. Однак для підтвердження цього можливого випадку все ж необхідні докази наявності SARS-CoV-2.

Стосовно вірогідної передачі SARS-CoV-2 також заслуговує уваги узагальнений аналіз широкомасштабного обстеження біля 1 000 новонароджених від інфікованих матерів. У 3,2 % новонароджених із носоглоткового слизу методом ПЛР був виділений SARS-CoV-2 [53]. Крім того, він був виділений із крові (2,9 %), плаценти (7,7 %) та випорожнень (9,7 %), але в жодному випадку – із амніотичної рідини та сечі. При цьому у 3,7 % виявлялися IgM проти SARS-CoV-2.

Проведені мета-аналізи з малими розмірами когорт повідомляють про випадки вертикальної передачі SARS-CoV-2, що склали від 3 до 8 % [53, 69]. мРНК SARS-CoV-2 у новонароджених виявляли під час пологів або протягом 48 год після народження за допомогою ПЛР, що є визначальним фактором вертикальної передачі в цих мета-аналізах [70].

Отже, більшість народжених немовлят від SARS-CoV-2-позитивних матерів, або які вже одужали, не мають вірусемії, вродженої інфекції або реплікації вірусу в носоглотці [20]. Навіть за відсутності вірусної інфекції плода або серйозних симптомів у матері, інфікування плаценти може викликати запальну реакцію плода, що призводить до пошкодження поліорганної системи та схильності до негативних наслідків розвитку.

Відповідь материнських антитіл на SARS-CoV-2

Доцільно нагадати, що нейтралізуючі антитіла є важливими складовими імунної відповіді проти COVID-19, а основним антигеном, який бере участь в опосередкованій антитілами нейтралізації, є S-білок SARS-CoV-2. Титри IgM у сироватці крові до S-білка досягають максимуму через близько 14 діб після появи симптомів з подальшим зниженням їх вмісту. І навпаки, титри IgG досягають максимуму через 21-28 діб і зазвичай зберігаються протягом декількох місяців. Рецептор-зв'язувальний домен (RBD) є структурним елементом білка S, який зв'язується з рецептором ACE2 на клітинах. RBD є основною мішенню нейтралізуючих антитіл, і було показано, що титри антитіл до RBD корелюють з титрами нейтралізуючих антитіл до SARS-CoV-2 [71]. Нейтралізуючі антитіла утворюються відносно швидко. Їх можна виявити у більшості гостро інфікованих осіб через приблизно 8 діб після появи симптомів [71]. Зараз моноклональні антитіла проти білка S використовуються як противірусні препарати для лікування хворих, а при детальному дослідженні встановлено, що вони генерують антитіла, спрямовані проти S-білка [68].

Вагітні з COVID-19 порівняно з невагітними генерують той самий рівень IgG-протеїну, але нижче рівня IgG-анти-RBD [72]. Крім того, у вагітних з COVID-19 рідше виявляються нейтралізуючі антитіла проти SARS-CoV-2, ніж у невагітних, що, як припускають автори, свідчить про нижчу якість реакції антитіл проти SARS-CoV-2 під час вагітності.

Пасивний імунітет при COVID-19

Починаючи з приблизно 10-12-го тиж вагітності, материнські IgG, як повідомлялося, переносяться через плаценту до плода з метою захисту його від інфекцій. Це процес пасивної імунізації, який досягає максимуму в III триместрі вагітності, коли більшість IgG передаються в останні 4 тиж [73]. Fc-рецептори новонароджених (FcRn), що розташовані на синцитіотрофобластах, зв'язуються з материнськими IgG і сприяють їх транспортуванню у ворсинки хоріона. IgG, специфічні до білка-S SARS-CoV-2, виявляються у новонароджених за відсутності IgM або ПЛР-позитивного мазка з носоглотки, що вказує на те, що вони отримували ці антитіла пасивно від інфікованої матері [41, 74, 75].

На перенесення специфічних материнських IgG до плода впливає кілька факторів, включаючи їх рівень та термін вагітності [73]. Причому рівні специфічних до RBD антитіл у пуповинній крові зростали лінійно з їх титрами у матері [74]. Титри IgG проти RBD SARS-CoV-2 зростали із збільшенням ступеня тяжкості захворювання матері як у материнській, так і в пуповинній крові. Тяжкість COVID-19 у матерів не впливає на коефіцієнт передачі IgG, тобто на відношення загального IgG немовляти до материнського IgG, отриманого з пуповинної та материнської крові відповідно [74, 75]. У новонароджених від матерів, інфікованих SARS-CoV-2 за 14 діб або більше до пологів, частіше спостерігають сероконверсію і, навіть, вищий титр IgG під час пологів [74, 75], що, ймовірно, є результатом збільшення часу на вироблення IgG у матері. Але хоча рівень S-білка SARS-CoV-2 IgG однаковий у сироватці матері порівняно з пуповинною кров'ю, рівень нейтралізуючих антитіл знижений у пуповинній крові [72].

Довготривалість специфічних для SARS-CoV-2 IgG, пасивно перенесених під час вагітності, залишається незрозумілою. Водночас повідомляється, що за відсутності грудного вигодовування рівень специфічних для SARS-CoV-2 IgG у немовлят зменшується у 10 разів за перші 2 міс. після пологів [75]. Також повідомлялося, що титри IgG, специфічних для SARS-CoV-2, наближалися до початкового рівня за аналогічний проміжок часу, але при цьому не враховувалося грудне вигодовування. Встановлено, що стійкість інших материнських антитіл у немовлят коливається від 2 до 12 міс., і на це впливає їх специфічність або вакцинація

[76]. У зв'язку з цим важливі подальші дослідження з метою вивчення стійкості вакцин та індукованих інфекцією антитіл до SARS-CoV-2 у немовлят після народження та їх ефективність у захисті від COVID-19. Крім того, важливо встановити оптимальний графік імунізації для захисту матері проти COVID-19 під час вагітності та немовляти після пологів.

Висновки

Для клініки COVID-19, зумовленої базовим штамом «Альфа», властива етапність: перший етап – вірусемія, яка може проявлятися звичайною застудою (7-10 днів). Однак з кінця вказаного строку (до приблизно 14-ї доби) ситуація може якісно змінитися у зв'язку з формуванням в цей період вірусної пневмонії, різким підвищенням рівня цитокінів та, можливо, автоантитіл. Якщо ситуація залишається неконтрольованою, то хвороба прогресує, настає серйозніший етап хвороби – у вигляді ГРДС, шоку, дихальної недостатності з можливим летальним вислідом.

COVID-19 у вагітних і породіль, як і в загальній популяції, перебігає переважно безсимптомно. Маніфестні форми у >85 % випадків характеризуються легким ступенем, у 10 % – тяжким і біля 5 % – критичним. Отже, вагітні жінки наражаються на інфікування SARS-CoV-2 не більше, ніж інші категорії населення, проте, враховуючи зміни фізіологічних та імунних функцій в організмі вагітної, можна очікувати вищий ризик їх зараження та значніший ступінь тяжкості. Водночас, у зв'язку з високим ризиком ускладнень, COVID-19 для вагітних та їх новонароджених становить більшу загрозу, ніж для інших груп людей. Тому їх відносять до групи ризику. Це зобов'язує проводити необхідний ретельний моніторинг як матері, так і плода, а потім і новонародженого, а також заходи для запобігання їх інфікуванню.

Дані про перебіг COVID-19 у вагітних демонструють, з одного боку, відсутність суттєвого впливу коронавірусної хвороби на перебіг вагітності, з другого – нерідко тяжкий та вкрай тяжкий її ступінь, переважно в II-III триместрі з можливим летальним вислідом. Хворі на COVID-19 вагітні частіше ушпиталюються у ВПІТ, порівняно з невагітними жінками репродуктивного віку, і ще більше за наявності коморбідної патології.

Ускладнення вагітності, скомпрометованої COVID-19, насамперед зводяться до преєклампсії, еклампсії, негативного впливу на плода та новонародженого тощо.

Частота тяжкого перебігу вагітності та ускладнень у новонароджених найвища серед жінок, в яких є гарячка та задишка, що відображає системний характер захворювання. Гарячка та гіпоксія можуть підвищувати ризик передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок й аномального серцевого ритму плода.

У вагітних з COVID-19 рівень ускладнень залежить від терміну вагітності. Незважаючи на те, що у I триместрі даних про ускладнення у вигляді викиднів практично немає, його ризик у цей період вагітності виключити не можна. У III триместрі вагітності основними ускладненнями є передчасні пологи, що настають у строк від 22 до 37 повних тижнів, і при масі плода більше 500 г.

Новонароджені від жінок з діагнозом COVID-19 мають значно вищий індекс тяжкої неонатальної захворюваності та серйозний перинатальний індекс захворюваності й смертності, порівняно з новонародженими від жінок без зазначеного діагнозу. Водночас в інших дослідженнях повідомляється, що немовлята та маленькі діти страждають лише на легкі форми цієї інфекції.

Безпосередній вплив SARS-CoV-2 на плід, що розвивається, незважаючи на швидкі глобальні дослідження, до кінця залишається невизначеним. Звіти про наукові дослідження вказують на те, що випадки вертикальної передачі збудника вже зареєстровані. В одних випадках вони вважаються «підтвердженими», а в інших – «можливими». Повідомляється про ймовірність зараження плаценти з наявністю запальних, тромботичних та судинних змін, а також плода, що може спричинити несприятливі акушерські та неонатальні ефекти. Докази присутності SARS-CoV-2 у плаценті підтвержені різними лабораторними методами, але при цьому реплікацію збудника ще не встановлено. Крім того, незрозуміло, яким чином ці вірусні антигени або їх частки отримують доступ до плаценти. Зафіксовані випадки COVID-19 у новонароджених ставлять перед лікарями питання: дитина інфікується під час народження чи в утробі матері? Питання актуальні через відомий несприятливий вплив інших коронавірусних інфекцій під час вагітності.

Вагітні з COVID-19, порівняно з невагітними, генерують той самий рівень IgG-протеїну, але нижчий від рівня IgG-анти-RBD. При цьому також рідше виявляють нейтралізувальні антитіла проти SARS-CoV-2, ніж у невагітних, причому якість реакції антитіл проти SARS-CoV-2 під час вагітності залишається нижчою. Тож зберігається актуальність дослідження їх рівня захисту, який забезпечують вагітним особам ковідні вакцини.

Материнські IgG від хворої на COVID-19 вагітної переносяться крізь плаценту до плода задля його захисту від інфекції. Попри те, що рівень IgG до S-білка SARS-CoV-2 однаковий у сироватці матері та пуповинній крові, рівень нейтралізувальних антитіл у пуповинній крові залишається зниженим.

Література

- Racicot, K., & Mor, G. (2017). Risks associated with viral infections during pregnancy. *The Journal of Clinical Investigation*, 127 (5), 1591-1599.
- Madjunkov, M., Dviri, M., & Librach, C. (2020). A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *Journal of Ovarian Research*, 13 (1), 1-18. – Retrieved from: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00737-1>.
- Adhikari, E.H., Moreno, W., Zofkie, A.C., MacDonald, L., McIntire, D.D., Collins, R.R., & Spong, C.Y. (2020). Pregnancy outcomes among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Network Open*, 3 (11), e2029256-e2029256.
- Ryabokon, O.V., Cherkasky, V.V., Ryabokon, Yu.Yu. (2021). Coronavirus disease in pregnant women: the current state of the issue. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 1 (103), 45-52.
- Hantoushzadeh, S., Shamshirsaz, A.A., Aleyasin, A., Seferovic, M.D., Aski, S.K., Arian, S.E., ... & Agaard, K. (2020). Maternal death due to COVID-19. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223 (1), 109-e1.
- Sutton, D., Fuchs, K., D'alton, M., & Goffman, D. (2020). Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *New England Journal of Medicine*, 382 (22), 2163-2164.
- Dashraath, P., Wong, J.L.J., Lim, M.X.K., Lim, L.M., Li, S., Biswas, A., ... & Su, L.L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222 (6), 521-531.
- Dashraath, P., Wong, J.L.J., Lim, M.X.K., Lim, L.M., Li, S., Biswas, A., ... & Su, L.L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222 (6), 521-531.
- Kovac, M., Mikovic, Z., Rakicevic, L., Srzentic, S., Mandic, V., Djordjevic, V., ... & Elezovic, I. (2010). The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 148 (1), 27-30.
- Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., Kew, T., ... & PregCOV-19 Living systematic review consortium. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370.
- Ellington, S., Strid, P., Tong, V.T., Woodworth, K., Galang, R.R., Zambrano, L.D., ... & Gilboa, S.M. (2020). Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status – United States, January 22–June 7, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69 (25), 769.
- Huntley, B.J., Huntley, E.S., Di Mascio, D., Chen, T., Berghella, V., & Chauhan, S.P. (2020). Rates of maternal and perinatal mortality and vertical transmission in pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 136 (2), 303-312.
- Khoury, R., Bernstein, P.S., Debolt, C., Stone, J., Sutton, D.M., Simpson, L.L., ... & Dolan, S.M. (2020). Characteristics and outcomes of 241 births to women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection at five New York City medical centers. *Obstetrics & Gynecology*, 136 (2), 273-282.
- Li, J., Wang, Y., Zeng, Y., Song, T., Pan, X., Jia, M., ... & Chen, D. (2020). Critically ill pregnant patient with COVID-19 and neonatal death within two hours of birth. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 150 (1), 126-128.
- Alzamora, M.C., Paredes, T., Caceres, D., Webb, C.M., Valdez, L.M., & La Rosa, M. (2020). Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *American Journal of Perinatology*, 37 (08), 861-865.
- Vallejo, V., & Ilagan, J.G. (2020). A postpartum death due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstetrics & Gynecology*, 136 (1), 52-55.
- Zaigham, M., & Andersson, O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 99 (7), 823-829.
- Imai, N., Cori, A., Dorigatti, I., Baguelin, M., Donnelly, C. A., Riley, S., & Ferguson, N. M. (2020). Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV. *Imperial College London*, 1-6.
- Pierce-Williams, R. A., Burd, J., Felder, L., Khoury, R., Bernstein, P. S., Avila, K., ... & Berghella, V. (2020). Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2 (3), 100134.
- Prochaska, E., Jang, M., & Burd, I. (2020). COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *American Journal of Reproductive Immunology*, 84 (5), e13306.
- Norfitri, R., & Alkai, S. (2021). Ooucome Kehamilan Pada Masa Pandemi COVID-19 Di Wilayah Kerja Puskesmas Panyipatan Tahun 2020. *Journal Ilmu Kesehatan Insan Sehat*, 9 (2), 91-96.
- Sterne, J.A., Murthy, S., Diaz, J.V., Slutsky, A.S., Villar, J., Angus, D.C., ... & Marshall, J.C. (2020). Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *Jama*, 324 (13), 1330-1341.
- Shanes, E.D., Mithal, L.B., Otero, S., Azad, H.A., Miller, E.S., & Goldstein, J.A. (2020). Placental pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*, 154 (1), 23-32.
- Rasmussen, S.A., Smulian, J.C., Lednicki, J.A., Wen, T.S., & Jamieson, D.J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222 (5), 415-426.
- Elshafeey, F., Magdi, R., Hindi, N., Elshebiny, M., Farrag, N., Mahdy, S., ... & Nabhan, A. (2020). A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 150 (1), 47-52.
- Stokes, E.K., Zambrano, L.D., Anderson, K.N., Marder, E.P., Raz, K.M., Felix, S.E.B., ... & Fullerton, K.E. (2020). Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States, January 22–may 30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69 (24), 759.
- Hegaard, H.K., Rom, A.L., Christensen, K.B., Broberg, L., Høgh, S., Christiansen, C.H., ... & Damm, P. (2021). Lifestyle habits among pregnant women in Denmark during the first COVID-19 lockdown compared with a historical period – a hospital-based cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (13), 7128.
- Delahoy, M.J., Whitaker, M., O'Halloran, A., Chai, S.J., Kirley, P.D., Alden, N., ... & COVID-NET Surveillance Team. (2020). Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 – COVID-NET, 13 States, March 1–August 22, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69 (38), 1347.
- Smithgall, M.C., Liu-Jarin, X., Hamele-Bena, D., Cemic, A., Mourad, M., Debelenko, L., & Chen, X. (2020). Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*, 77 (6), 994-999.
- Gajbhiye, R. K., Modi, D.N., & Mahale, S.D. (2020). Pregnancy outcomes, newborn complications and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in women with COVID-19: A systematic review of 441 cases. *MedRxiv*.
- Benhamou, D., Keita, H., Ducloy-Bouthors, A.S., & Critical Care Club Working Group. (2020). Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, 39 (3), 351.

32. Figliozzi, S., Masci, P.G., Ahmadi, N., Tondi, L., Koutli, E., Aimo, A., ... & Georgiopoulos, G. (2020). Predictors of adverse prognosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, 50 (10), e13362.
33. Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 506, 145-148.
34. Mendoza, M., Garcia-Ruiz, I., Maiz, N., Rodo, C., Garcia-Manau, P., Serrano, B., ... & Suy, A. (2020). Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127 (11), 1374-1380.
35. Rolnik, D. L. (2020). Can COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127 (11), 1381-1381.
36. Al-Haddad, B.J., Oler, E., Armistead, B., Elsayed, N.A., Weinberger, D.R., Bernier, R., ... & Waldorf, K.M.A. (2019). The fetal origins of mental illness. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 221 (6), 549-562.
37. Pierce-Williams, R.A., Burd, J., Felder, L., Khoury, R., Bernstein, P.S., Avila, K., ... & Berghella, V. (2020). Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2 (3), 100134.
38. Graham, C., Chooniedass, R., Stefura, W.P., Becker, A.B., Sears, M.R., Turvey, S.E., ... & HayGlass, K.T. (2017). In vivo immune signatures of healthy human pregnancy: Inherently inflammatory or anti-inflammatory?. *PLoS One*, 12 (6), e0177813.
39. Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B.J., Hellmuth, J.C., von Bergwelt-Baildon, M., ... & Weinberger, T. (2020). Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146 (1), 128-136.
40. Lockwood, C.J., Yen, C.F., Basar, M., Kayisli, U.A., Martel, M., Buhimschi, I., ... & Schatz, F. (2008). Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells. *The American Journal of Pathology*, 172 (6), 1571-1579.
41. Zeng, H., Xu, C., Fan, J., Tang, Y., Deng, Q., Zhang, W., & Long, X. (2020). Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *Jama*, 323 (18), 1848-1849.
42. Fenizia, C., Biasin, M., Cetin, I., Vergani, P., Mileto, D., Spinillo, A., ... & Savasi, V. (2020). Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nature Communications*, 11 (1), 1-10.
43. Rudolph, M.D., Graham, A.M., Feczko, E., Miranda-Dominguez, O., Rasmussen, J.M., Nardos, R., ... & Fair, D.A. (2018). Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. *Nature neuroscience*, 21 (5), 765-772.
44. Patanè, L., Morotti, D., Giunta, M.R., Sigismondi, C., Piccoli, M.G., Frigerio, L., ... & Cornolti, G. (2020). Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*, 2 (3), 100145.
45. Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Iams, J.D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371 (9606), 75-84.
46. Rees, C.M., Pierro, A., & Eaton, S. (2007). Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 92 (3), F193-F198.
47. Elgin, T.G., Kern, S.L., & McElroy, S.J. (2016). Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis. *Clinical Therapeutics*, 38 (4), 706-715.
48. Villar, J., Ismail, L.C., Victora, C.G., Ohuma, E.O., Bertino, E., Altman, D.G., ... & Kennedy, S. H. (2014). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*, 384 (9946), 857-868.
49. Savasi, V.M., Parisi, F., Patanè, L., Ferrazzi, E., Frigerio, L., Pellegrino, A., ... & Cetin, I. (2020). Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology*, 136 (2), 252-258.
50. Patanè, L., Morotti, D., Giunta, M.R., Sigismondi, C., Piccoli, M.G., Frigerio, L., ... & Cornolti, G. (2020). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019 – positive mothers and neonates at birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2 (3), 100145.
51. Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., ... & Barnes, J. L. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, 26 (5), 681-687.
52. Yoon, S.H., Ha, S.M., Kwon, S., Lim, J., Kim, Y., Seo, H., & Chun, J. (2017). Introducing EzBioCloud: a taxonomically united database of 16S rRNA gene sequences and whole-genome assemblies. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 67 (5), 1613.
53. Kotlyar, A.M., Grechukhina, O., Chen, A., Popkhadze, S., Grimshaw, A., Tal, O., ... & Tal, R. (2021). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224 (1), 35-53.
54. Pique-Regi, R., Romero, R., Tarca, A.L., Luca, F., Xu, Y., Alazizi, A., ... & Gomez-Lopez, N. (2020). Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife*, 9, e58716.
55. Robbins, J.R., & Bakardjiev, A.I. (2012). Pathogens and the placental fortress. *Current Opinion in Microbiology*, 15 (1), 36-43.
56. Arora, N., Dar, M.I., Hinderhofer, A., Pellet, N., Schreiber, F., Zakeeruddin, S.M., & Grätzel, M. (2017). Perovskite solar cells with CuSCN hole extraction layers yield stabilized efficiencies greater than 20%. *Science*, 358 (6364), 768-771.
57. Vanderheiden, A., Ralfs, P., Chirkova, T., Upadhyay, A.A., Zimmerman, M.G., Bedoya, S., ... & Suthar, M.S. (2020). Type I and type III interferons restrict SARS-CoV-2 infection of human airway epithelial cultures. *Journal of Virology*, 94 (19), e00985-20.
58. Lye, P., Dunk, C. E., Zhang, J., Wei, Y., Nakpu, J., Hamada, H., ... & Lye, S. J. (2021). ACE2 is expressed in immune cells that infiltrate the placenta in infection-associated preterm birth. *Cells*, 10 (7), 1724.
59. Baergen, R.N., & Heller, D.S. (2020). Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatric and Developmental Pathology*, 23 (3), 177-180.
60. Baud, D., Qi, X., Nielsen-Saines, K., Musso, D., Pomar, L., & Favre, G. (2020). Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 20 (7), 773.
61. Kirtsman, M., Diambomba, Y., Poutanen, S.M., Malinowski, A.K., Vlachodimitropoulou, E., Parks, W.T., ... & Shah, P.S. (2020). Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *Cmaj*, 192 (24), E647-E650.
62. Been, J.V., Ochoa, L.B., Bertens, L.C., Schoenmakers, S., Steegers, E.A., & Reiss, I.K. (2020). Impact of COVID-19 mitigation measures on the incidence of preterm birth: a national quasi-experimental study. *The Lancet Public Health*, 5 (11), e604-e611.
63. Hosier, H., Farhadian, S.F., Morotti, R.A., Deshmukh, U., Lu-Culligan, A., Campbell, K. H., ... & Lipkind, H.S. (2020). SARS-CoV-2 infection of the placenta. *The Journal of Clinical Investigation*, 130 (9).
64. Prochaska, E., Jang, M., & Burd, I. (2020). COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *American Journal of Reproductive Immunology*, 84 (5), e13306.

65. Shanes, E.D., Mithal, L.B., Otero, S., Azad, H. A., Miller, E.S., & Goldstein, J. A. (2020). Placental pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*, 154 (1), 23-32.
66. Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., ... & Kluge, S. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 173 (4), 268-277.
67. Zamaniyan, M., Ebadi, A., Aghajanpoor, S., Rahmani, Z., Haghshenas, M., & Azizi, S. (2020). Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenatal Diagnosis*, 40 (13), 1759-1761.
68. Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., & Yang, J. (2020). Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *Jama*, 323 (18), 1846-1848.
69. Bwire, G.M., Njiro, B.J., Mwakawanga, D.L., Sabas, D., & Sunguya, B.F. (2021). Possible vertical transmission and antibodies against SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19: A living systematic review. *Journal of Medical Virology*, 93 (3), 1361-1369.
70. Shah, P.S., Diambomba, Y., Acharya, G., Morris, S.K., & Bitnun, A. (2020). Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 99 (5), 565.
71. Suthar, M.S., Zimmerman, M.G., Kauffman, R.C., Mantus, G., Linderman, S.L., Hudson, W. H., ... & Wrammert, J. (2020). Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Reports Medicine*, 1 (3), 100040.
72. Sherer, M.L., Lei, J., Creisher, P., Jang, M., Reddy, R., Voegtline, K., ... & Burd, I. (2020). Dysregulated immunity in SARS-CoV-2 infected pregnant women. *medRxiv*.
73. Palmeira, P., Quinello, C., Silveira-Lessa, A. L., Zago, C.A., & Carneiro-Sampaio, M. (2012). IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012.
74. Flannery, D.D., Gouma, S., Dhudasia, M.B., Mukhopadhyay, S., Pfeifer, M.R., Woodford, E.C., ... & Puopolo, K.M. (2020). Transplacental transfer of SARS-CoV-2 antibodies. *medRxiv*.
75. Wang, X., Yang, P., Zheng, J., Liu, P., Wei, C., Guo, J., ... & Zhao, D. (2020). Maternal SARS-CoV-2 IgG provides limited protection for their infants. *Research Square*. Retrieved from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-60621/v1>
76. Niewiesk, S. (2014). Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Frontiers in Immunology*, 5, 446.

CORONAVIRUS DISEASE IN PREGNANT WOMEN

V.S. Kopcha¹, V.P. Maly²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University,

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

SUMMARY. *Scientific data on the effects of COVID-19 on pregnancy continue to accumulate. At the beginning of the COVID-19 pandemic, the degree of risk during pregnancy was uncertain, affecting the mental health of such women. Many studies have shown no effect of SARS-CoV-2 on pregnancy. However, the harmful effects of other coronavirus infections during pregnancy, including SARS and MERS, have led professionals to be cautious. Therefore, infection with SARS-CoV-2, even theoretically, in this regard can not be an exception. Large-scale research, which is still ongoing, has greatly broadened the understanding of this important issue. The clinical picture of COVID-19 in pregnant women, pathology of pregnancy and fetus associated with this disease, perinatal infection of newborns with SARS-CoV-2, placental infection of the fetus with virus, maternal antibody response to SARS-CoV-2 and passive immunity with COVID-19 are considered.*

Key words: COVID-19; pregnancy; fetus; obstetric and neonatal consequences.

Відомості про авторів:

Копча Василь Степанович – д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Малий Василь Пантелейович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти; e-mail: infection@med.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2548-2467>

Information about the authors:

Kopcha V. S. – MD, Professor at the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Diseases Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Maly V. P. – MD, Professor, Head at the Infectious Diseases Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: infection@med.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2548-2467>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 20.10.2021 р.