УДК 616.9:618.2-06+618.3-06+ 618.39+618.6-089.168.1-083.94
DOI: 10.32471/umj.1680-3051.140.195550

П.О. Ситнік[1], П.О. Ситнік[2]
[1]Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 1» Одеської міської ради
[2]Комунальне некомерційне підприємство «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) та вагітність: огляд літератури

У статті представлений етіопатогенез коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), аналіз наукових досліджень, що охоплюють симптоматику, методи діагностики, класифікацію тяжкості, можливі ускладнення перебігу COVID-19 з огляду на вагітність та наявні фактори ризику, які можуть впливати на тяжкість перебігу захворювання. Проаналізовано публікації та рекомендації щодо вибору тактики ведення вагітних, що охоплює терміни та методи розродження, противірусну терапію, застосування нестероїдних протизапальних препаратів і кортикостероїдів. Проведено огляд літератури щодо впливу COVID-19 на систему згортання крові, можливості вертикальної передачі SARS-CoV-2 та грудного вигодовування.

Ключові слова: *коронавірусна хвороба 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, фактори ризику, вагітність, терміни і методи розродження, вертикальна передача SARS-CoV-2, грудне вигодовування.*

Вступ

У грудні 2019 р. в Ухані (провінція Хубей, Китай) виявлено вірус невідомого походження, який викликав групу випадків пневмонії. Вірус класифіковано як представник сімейства бетакоронавірусів з оболонкою РНК — коронавірус 2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), а асоційоване з ним захворювання — коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) (Thachil J. et al., 2020; Matar R. et al., 2020; Yu N. et al., 2020). Сьогодні глобальна пандемія, викликана тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) SARS-CoV-2, зростає прискореними темпами і стала однією з найсерйозніших загроз громадському здоров'ю за останній час. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала COVID-19 надзвичайною ситуацією міжнародного значення (Panahi L. et al., 2020; Chen D. et al., 2020; Yu N. et al., 2020; Zaigham M., Andersson O., 2020).

Ранні звіти з Китаю показали наявність двох основних типів геному SARS-CoV-2 — L і S. Хоча передбачається, що S-тип є спадковим, найпоширенішим в Ухані був L-тип. Після глобального поширення в Японії виявлено обидва типи. У квітні 2020 р. в Ісландії опублікований молекулярний епідеміологічний звіт, в якому зазначено, що вірусні підтипи можна визначити у кожного з пацієнтів. У кожній країні переважають декілька типів вірусів: у країнах Східної Азії — переважно типи A і B, на західному узбережжі США — B1a, у Європі — переважно A2a, а в Ісландії є додаткові типи, такі як A2a3a (Hayakawa S. et al., 2020).

Незважаючи на велику і швидко зростаючу кількість випадків COVID-19 і пов'язаних із ним смертей, дані про клінічні характеристики вагітних із цим захворюванням обмежені, тоді як вірусна пневмонія є однією з провідних причин смерті вагітних в усьому світі (Chen L. et al., 2020; Panahi L. et al., 2020; Yu N. et al., 2020).

Етіопатогенез

SARS-CoV-2 проникає в чутливі клітини господаря крізь білок ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)-2. АПФ-2 широко експресується в альвеолярному епітелії типу II нижніх дихальних шляхів, а також верхніх дихальних шляхах, глотці та шлунково-кишковому тракті, особливо в тонкому кишечнику. Вірус досягає слизової оболонки і заражає сприйнятливі клітини. Хоча у більшості інфікованих відзначають легкі симптоми або симптоми взагалі відсутні, пацієнти можуть поширювати вірус через кашель, слину і випорожнення (Hayakawa S. et al., 2020; Lu D. et al., 2020).

Фізіологічні зміни, що відбуваються в період вагітності, роблять жінку більш вразливою для тяжких інфекцій. Взагалі вагітність — стан, що характеризується ослабленим імунітетом, при якому серцево-судинні потреби підвищені. Цей стан компенсованого респіраторного алкалозу з метаболічним ацидозом є вразливим для респіраторних захворювань, таких як COVID-19 (Juusela A. et al., 2020; Liang H., Acharya G. 2020; Zhang L. et al., 2020; London V. et al., 2020; Matar R. et al., 2020). Анатомічні зміни, такі як збільшення поперечного діаметра грудної клітки і підвищений рівень діафрагми, знижують стійкість вагітної до гіпоксії. Зміна обсягу легень і вазодилатація можуть призвести до набряку слизової оболонки і збільшення секреції у верхніх дихальних шляхах. Крім того, зміни клітинного імунітету спричиняють підвищення сприйнятливості вагітних до інфікування внутрішньоклітинними організмами, такими як віруси. Що стосується плода і новонародженого — незрілість вродженої та адаптивної імунної систем робить їх дуже вразливими до інфекцій (Delahoy M.J. et al., 2020; Karimi-Zarchi M. et al., 2020; Zaigham M., Andersson O., 2020).

Через трансформації в ендокринній системі та інші фізіологічні зміни в період вагітності дихальна система зазнає великих змін. Так, підвищений рівень естрогену в період вагітності може викликати застій і надмірну секрецію в респіраторних епітеліальних клітинах, що зумовлює схильність до інфекції та обструкції дихальних шляхів. Щоб адаптуватися до підвищення споживання кисню на 10–20% і збільшити вентиляцію легень приблизно на 40%, підвищений рівень прогестерону у вагітних підвищує дихальну активність і парціальний тиск кисню (Zhang L. et al., 2020). Однак при цьому вагітність модулює імунну систему. Хоріонічний гонадотропін і прогестерон інгібують прозапальний шлях Th1 за рахунок зниження фактора некрозу пухлини (ФНП)-α. Передбачається, що ця модульована імунна система може захистити вагітних від синдрому цитокінового шторму і пов'язаних з ним захворюваності й смертності (Elshafeey F. et al., 2020; Hayakawa S. et al., 2020). Так, у деяких пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 є лабораторні докази сильної запальної реакції, подібної до синдрому вивільнення цитокінів (цитокіновий шторм), що пов'язано із критичними станами і смертністю (Berghella V., Hughes B., 2020). Вважають, що у тяжких випадках COVID-19 цитокіновий шторм пов'язаний із системним руйнуванням тканин і подальшим поганим прогнозом. Однак на сьогодні немає повідомлень про вагітних, які схильні до синдрому вивільнення цитокінів, викликаному COVID-19 (Hayakawa S. et al., 2020).

Вірусні інфекції можуть спричиняти синдром, відомий як вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (вГЛГ). У пацієнтів із вГЛГ спостерігають блискавичну гіперцитокінемію і поліорганну недостатність, яка призводить до смерті. Так, ураження легень, включаючи ГРДС, відзначають у 50% пацієнтів із вГЛГ. Критичні випадки COVID-19 демонструють профіль цитокінів, що нагадує вГЛГ і характеризується підвищеним вмістом прозапальних інтерлейкінів і ФНП-α (Elshafeey F. et al., 2020). Показано, що підвищені рівні інтерлейкіну-6, С-реактивного білка (СРБ) і ФНП-α у запальних факторах пов'язані з пошкодженням маткових артерій

або гладких м'язів матки. Тому вагітні з COVID-19 знаходяться у стані інфекції та гіпоксії з посиленням запальних чинників, слабкою скорочувальною здатністю матки і підвищеним ризиком післяпологової кровотечі. Превентивне застосування маткових контракторів тривалої дії під час операції для зниження частоти післяпологової кровотечі й зменшення терміну операції кесаревого розтину є ефективними заходами в період пандемії SARS-CoV-2 (Zhang L. et al., 2020). Ускладнення інфекції також включають ГРДС, ураження міокарда вагітної та можливе порушення інших систем органів (Berghella V., Hughes B., 2020).

Одна з характерних особливостей COVID-19 у деяких випадках — блискавичне загострення захворювання. Оскільки морфологічно SARS-CoV-2 проліферує в ендотелії судин, передбачається, що можливою причиною швидкого прогресування від відносно легких симптомів, подібних до застуди, до гострої дихальної недостатності є утворення мікротромбів у легенях (Hayakawa S. et al., 2020). На тлі розвитку коагулопатії у пацієнтів із сепсисом більш імовірний розвиток поліорганної недостатності (ThachilJ. et al., 2020).

Тяжкий ГРДС при інфікуванні SARS-CoV-2 у період вагітності не пов'язаний із підвищеним ризиком мимовільного аборту і мимовільних передчасних пологів. Однак лихоманка та гіпоксемія можуть підвищити ризик передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок і аномального серцевого ритму плода. Але передчасні пологи можуть виникати у пацієнток із COVID-19 і без тяжких респіраторних захворювань (Berghella V., Hughes B., 2020; Yan J. et al., 2020).

У більшості вивчених плацент не виявлено ознак інфекції, але вірус ідентифікований у декількох випадках. Вважають, що вхід SARS-CoV-2 у клітину залежить від рецептора АПФ-2 і серинової протеази TMPRSS2, які мінімально коекспресуються у плаценті (Pique-Regi R. et al., 2020). Це може бути причиною нечастого виникнення плацентарної інфекції SARS-CoV-2 і можливої передачі інфекції плоду. Однак плацентарна інфекція COVID-19 може бути вирішальним фактором, який може призвести до ускладнень вагітності. Так, у деяких нових звітах зазначено наявність SARS-CoV-2 у плаценті пацієнток з такими ускладненнями вагітності, як викидень та прееклампсія. Є повідомлення про випадок вагітності у II триместр із симптомами COVID-19, ускладненої прееклампсією і відшаруванням плаценти (Hosier H. et al., 2020). Згідно з даними деяких досліджень, COVID-19 у період вагітності може викликати ускладнення з боку як вагітної, так і плода, включаючи передчасні пологи, ГРДС, дистрес плода, коагулопатію, що супроводжується порушенням функції печінки і може призвести до смерті вагітної (Liang H., Acharya G., 2020; Panahi L. et al., 2020; Savasi V.M. et al., 2020).

У пацієнток із симптомним COVID-19 частота передчасних пологів підвищилася у 3 рази порівняно із безсимптомними пацієнтами (23 та 8% відповідно). Низка випадків серед невагітних пацієнток із COVID-19 у штаті Вашингтон, США, показала, що у 33% пацієнток, яким проводили інтенсивну терапію, розвинулася кардіоміопатія (Juusela A. et al., 2020). Останні дані не свідчать про підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних, як це зазначали при грипі (Chen L. et al., 2020; London V. et al., 2020). Але, згідно з даними Центрів з контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), частота госпіталізацій, пов'язаних із COVID-19, вагітних латиноамериканських жінок та представниць негроїдної раси значно вища, ніж вагітних інших рас та етнічних груп (Ellington S. et al., 2020).

Вважають, що більшість неонатальних інфекцій виникає в результаті потрапляння крапель із дихальних шляхів при контакті новонародженого після пологів із матір'ю чи іншими особами, які здійснюють догляд. Однак SARS-CoV-2 рідко виявляють у вагінальному секреті або навколоплідних водах. У той час як ранні дослідження не показали доказів вертикальної передачі SARS-CoV-2 від матері до дитини на пізніх термінах вагітності, недавні публікації засвідчили декілька задокументованих випадків ймовірної вертикальної передачі. Також про можливу вертикальну передачу повідомляли в декількох випадках у III триместр вагітності (Berghella V., Hughes B., 2020; Fan C. et al., 2020; Hayakawa S. et al., 2020; Vivanti A. et al., 2020; Yan J. et al., 2020; Zamaniyan M. et al., 2020). При цьому наявність імуноглобуліну (Ig) M пуповинної крові є прямим доказом вертикальної передачі. Є повідомлення про випадок, коли антитіло IgM до SARS-CoV-2 було наявне через 2 год після народження. Однак присутність вірусу тільки на плаценті не можна розглядати як вертикальну передачу (Dong L. et al., 2020; Hayakawa S. et al., 2020).

Діагностика

Лихоманка — найчастіший симптом, який спостерігають у 62,9% (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,477–0,759; I^2=47,24%), кашель — у 36,8% (95% ДІ 253–0,500; I^2=29,31%), біль у горлі — у 22,6% (95% ДІ 0,078–0,502; I^2=27,92%) пацієнтів при госпіталізації. Рідше повідомляють про задишку — 15,7% (95% ДІ 0,067–0,328; I^2=23,46%) та діарею — 15,6% (95% ДІ 0,075–0,295; I^2=0%) (Berghella V., Hughes B., 2020). Також спостерігають втрату смаку (15%) та біль у м'язах (10%) (Allotey J. et al., 2020; Panahi L. et al., 2020; Savasi V.M. et al., 2020). У деяких пацієнтів можливі закладеність носа, нежить і кровохаркання (Liang H., Acharya G., 2020).

Деякі клінічні прояви COVID-19 зіставні із симптомами нормальної вагітності, наприклад втома, задишка, закладеність носа, нудота чи блювання, що слід враховувати при обстеженні жінок з лихоманкою. Неврологічними проявами COVID-19 можуть бути головний біль, гострі цереброваскулярні захворювання і судоми. При цьому симптоми COVID-19 можуть збігатися із захворюваннями, пов'язаними з вагітністю, наприклад прееклампсією та еклампсією. Лабораторні відхилення у вагітних, що викликані COVID-19, такі як гемоліз, підвищений рівень ферментів печінки, тромбоцитопенія, аналогічні тим, які виникають при прееклампсії з тяжкими проявами і HELLP-синдромі (Allotey J. et al., 2020). Також на тлі COVID-19 може виникати гостра ниркова недостатність внаслідок акушерських ускладнень, таких як тяжка прееклампсія, відшарування плаценти, шок (Berghella V., Hughes B., 2020). Хоча тахіпное і задишка не є специфічними симптомами COVID-19 або кардіоміопатії, з урахуванням даних літератури, виконання рутинної ехокардіографії у вагітної з COVID-19, що потребує кисневої терапії, слід розглядати, як обов'язкове дослідження для оцінки кардіоміопатії (Juusela A. et al., 2020).

Багато пацієнтів мають безсимптомний перебіг COVID-19, але частка безсимптомних випадків точно не визначена. При цьому безсимптомні вагітні можуть не мати високого ризику тяжкого захворювання (Berghella V., Hughes B., 2020; London V. et al., 2020; Lu D. et al., 2020).

При лабораторному дослідженні відзначають лімфопенію і підвищений рівень СРБ. Крім того, більшість хворих із COVID-19 демонструють «матове скло» на комп'ютерній томографії (КТ) грудної клітки (Matar R. et al., 2020).

У дослідженні, присвяченому аномальним параметрам коагуляції, визначено суттєве підвищення рівня D-димеру як одного з предикторів смертності при COVID-19. Так, середній рівень D-димера у померлих від COVID-19 становив 2,12 (0,77–5,27), а у тих, що вижили, — 0,61 (0,35–1,29) мкг/мл (Tang N. et al., 2020). Також показно, що середній рівень D-димера при госпіталізації був вищий у пацієнтів, які потребували лікування в умовах інтенсивної терапії, — 2,4 (0,6–14,4) мг/л, ніж у пацієнтів, які не потребували, — 0,5 (0,3–0,8) мг/л; p=0,0042 (Huang C. et al., 2020). Тому пацієнтам із підвищеним у 3–4 рази рівнем D-димера слід розглянути питання щодо госпіталізації навіть за відсутності тяжких симптомів, оскільки це свідчить про підвищене утворення тромбіну. Іншими діагностичними тестами, які зазвичай потрібно виконувати у будь-якого пацієнта, є протромбіновий час та кількість тромбоцитів. Метааналіз дев'яти досліджень за участю майже 400 пацієнтів із COVID-19 з тяжким перебігом показав, що тромбоцитопенія пов'язана з більше ніж 5-кратним підвищенням ризику тяжкого перебігу захворювання (відношення шансів (ВШ) 5,1; 95% ДІ 1,8–14,6) (Lippi G. et al., 2020). Тому, ґрунтуючись на наявних на сьогодні даних, рекомендовано вимірювати рівень D-димера, протромбіновий час і кількість тромбоцитів в усіх пацієнтів із COVID-19. Це може допомогти у сортуванні пацієнтів, яким може знадобитися госпіталізація і ретельне спостереження (Thachil J. et al., 2020).

Сьогодні для діагностики COVID-19 використовують виявлення:

- вірусної РНК;
- специфічних антитіл у крові;

- за допомогою КТ патологічної картини у легенях на кшталт «матового скла»;
- вірусних антигенів.

Для виявлення вірусних нуклеїнових кислот у реальному часі найбільш поширеними і чутливими методами є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) і петлева ізотермічна ампліфікація, але обидва потребують багато часу, великих зусиль і мають високий рівень помилково негативних результатів. Аналіз на виявлення специфічних антитіл у крові на сьогодні не рекомендують у зв'язку із проблемами з надійністю, зокрема тому що конверсія антитіл займає >1 тиж після зараження. До того ж антитіла IgM не виявляються на ранніх стадіях захворювання (Hayakawa S. et al., 2020; Kalafat E. et al., 2020).

Якщо нуклеїнова кислота SARS-CoV-2 не виявлена у зразках із дихальних шляхів, взятих два рази поспіль з інтервалом не менше 24 год, COVID-19 можна виключити. Серологічну діагностику слід використовувати лише у тому разі, якщо ПЛР недоступна. Зразки також повинні бути перевірені на інші віруси для скринінгу інших респіраторних інфекцій, наприклад вірус грипу A і B, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус, риновіруси, метапневмовірус людини, SARS-CoV, бактеріальна пневмонія, хламідіоз, мікоплазмова пневмонія.

КТ грудної клітки без контрасту — найбільш інформативне дослідження для підтвердження або виключення вірусної пневмонії і повинно виконуватись у підозрюваних випадках, оскільки ризик радіаційного впливу на плід дуже низький. У недавньому звіті показано, що чутливість КТ грудної клітки при діагностиці COVID-19 вища, ніж ПЛР (98 та 71% відповідно) (Liang H., Acharya G., 2020). Так, зі 136 КТ грудної клітки, виконаних при госпіталізації пацієнток із COVID-19, у 98% випадків виявили аномальні результати. Найчастіше на КТ грудної клітки спостерігають «матове скло», яке наявне у 81,7% пацієнтів із COVID-19 (95% ДІ 0,701–0,895; I^2=0%). Другою за частотою ознакою на КТ грудної клітки є інфільтраційні тіні, які спостерігають у 42,5% (95% ДІ 0,126–0,791; I^2=29,55%) випадках (Matar R. et al., 2020). При цьому до 93% пацієнтів отримають результати КТ грудної клітки, що відповідають COVID-19, ще до того, як результати ПЛР визначаються позитивними (Kalafat E. et al., 2020).

Чутливість і специфічність КТ високі, але все ж КТ не рекомендується вагітним з огляду на радіаційний вплив і тератогенність. Крім того, КТ не може відрізнити COVID-19 від інших вірусних пневмоній (Hayakawa S. et al., 2020; Qi H. et al., 2020). Портативної рентгенограми грудної клітки вистачає для первинної оцінки легеневих ускладнень і ступеня ураження легень у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Згідно з даними Американського коледжу радіології (American College of Radiology) та Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists — ACOG), при одноразовому рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки вагітної доза опромінення плода є дуже незначною — 0,0005–0,01 мГр (ISUOG, 2020). Також деякі авторитетні фахівці рекомендують ультразвукове дослідження (УЗД) легень, яке можна проводити водночас з акушерським дослідженням для швидкої діагностики пневмонії у вагітних із симптомами COVID-19 (Berghella V., Hughes B., 2020).

УЗД легень — новий метод виявлення запального осередку у легенях та ознак вірусної пневмонії, що добре корелює з результатами КТ грудної клітки. Міжнародне товариство ультразвуку в акушерстві та гінекології (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology — ISUOG) зазначає користь проведення УЗД легень при діагностиці COVID-19. УЗД легень легке у виконанні й відіграє важливу роль у сортуванні вагітних із підозрою на COVID-19 (Kalafat E. et al., 2020). Так, коли щільність периферичної (субплевральної) паренхіми легені підвищена, як це відбувається при ГРДС, УЗД виявляє білу ділянку — «ультразвукову білу легеню». Під час пневмонії або ателектазу легені майже повністю зруйновані. За цих обставин уражена ділянка легеневої тканини втрачає пневматизацію і стає щільним органом, який можна оцінити за допомогою ультразвуку (Moro F. et al., 2020).

Національні інститути охорони здоров'я США (National Institutes of Health — NIH) класифікують тяжкість захворювання на COVID-19 у невагітних, як:

- безсимптомну інфекцію — тест на SARS-CoV-2 позитивний, але симптоми відсутні;
- легке захворювання — будь-які ознаки і симптоми (наприклад лихоманка, кашель, біль у горлі, нездужання, головний біль, біль у м'язах) без задишки або відсутність патологічних змін при візуалізації грудної клітки;
- помірну хворобу — ознаки захворювання нижніх дихальних шляхів згідно із клінічною оцінкою або наявність патологічних змін при візуалізації грудної клітки і насичення киснем (SaO_2)>93%;
- тяжке захворювання — частота дихання >30 вдихів за 1 хв, SaO_2⩽93%, відношення парціального тиску кисню в артеріальній крові до фракції вдихуваного кисню (PaO_2/FiO_2) <300 мм рт. ст. або інфільтрація легень >50%;
- критичне захворювання — дихальна недостатність, септичний шок і/або поліорганна недостатність;

Перебіг захворювання також класифікують, як:

- легкий — відсутність або легкі симптоми (лихоманка, втома, кашель і/або менш поширені ознаки COVID-19);
- тяжкий — тахіпное (частота дихання >30 вдихів за 1 хв), гіпоксія (SaO_2⩽93% або PaO_2/FiO_2<300 мм рт. ст.) або> 50% ураження легень при візуалізації грудної клітки;
- критичний стан (дихальна недостатність, шок, поліорганна недостатність).

Факторами ризику, які впливають на тяжкість перебігу COVID-19, є вік вагітної >35 років, індекс маси тіла >30 кг/м^2, супутні захворювання вагітної, потреба у кисневій терапії під час госпіталізації, патологічна картина на рентгенограмі чи КТ грудної клітки під час госпіталізації, тютюнопаління, передчасні пологи, а також цукровий діабет, що передує прееклампсії та гестаційній артеріальній гіпертензії (Berghella V., Hughes B., 2020; Savasi V.M. et al., 2020).

Тактика і лікування

Показано, що інфекція COVID-19 особливо не впливає на перебіг вагітності у пізні терміни, проте вагітні у I та II триместри потребують більшої уваги (Jiao J. et al., 2020). Вагітність і пологи зазвичай не підвищують ризику зараження SARS-CoV-2, але можуть погіршити клінічний перебіг захворювання порівняно з невагітними аналогічного віку. Однак >90% інфікованих вагітних одужують до настання пологів (Allotey J. et al., 2020).

Клінічна допомога вагітним із COVID-19 залежить від тяжкості захворювання. Принаймні у 86% вагітних перебіг захворювання відбувається у легкій формі. За відсутності акушерських проблем ці пацієнтки не потребують стаціонарного лікування. Однак вагітні з легким перебігом COVID-19 із супутніми захворюваннями (наприклад погано контрольована артеріальна гіпертензія, гестаційний або передгестаційний цукровий діабет, хронічні захворювання нирок, хронічна серцева недостатність, імуносупресивний стан) можуть бути госпіталізовані (Berghella V., Hughes B., 2020; Huntley B.J.F. et al., 2020).

Вагітних, які госпіталізовані з тяжким перебігом COVID-19 із супутніми захворюваннями або у критичному стані, повинна лікувати багатопрофільна команда в умовах клініки III або IV рівня з акушерськими службами у відділенні інтенсивної терапії для дорослих (Donders F. et al., 2020). Вагітні з підозрою на COVID-19 повинні бути ізольовані та обстежені. Однак COVID-19 не є показанням для зміни маршруту пацієнта (Berghella V., Hughes B., 2020). Пацієнтки, в яких діагностовано інфекцію, повинні бути негайно поміщені в ізолятор із негативним тиском, переважно у спеціалізовану клініку з відповідними приміщеннями та багатопрофільним досвідом для ведення акушерських пацієнток у критичному стані. Їх слід впорядкувати і розподілити на пацієнток із легким і тяжким перебігом COVID-19. Вагітні з вищою імовірністю потребують лікування в умовах відділення інтенсивної терапії порівняно з невагітними жінками репродуктивного віку із COVID-19 і вагітними без COVID-19 (Allotey J. et al., 2020). Серед пацієнтів із COVID-19 у критичному стані переважаючою ознакою є гостра гіпоксемічна дихальна недостатність внаслідок ГРДС. Загальна підтримувальна терапія тяжкохворого із пневмонією на фоні COVID-19 аналогічна такій пацієнтів із ГРДС внаслідок інших причин. Тому мають бути забезпечені адекватний відпочинок, гідратація, нутритивна підтримка, водно-електролітний баланс.

Важливо стежити за життєвими показниками і насиченням крові киснем. ВООЗ пропонує підтримувати $SpO_2 \geqslant 92–95\%$ після стабілізації стану вагітної. Залежно від тяжкості захворювання додаткову інгаляцію кисню (концентрація 60–100% зі швидкістю 40 л/хв) слід вводити через носову канюлю з високим потоком залежно від тяжкості гіпоксемії. Для підтримки оксигенації можуть знадобитись інтубація і механічна вентиляція чи навіть екстракорпоральна мембранна оксигенація. Однак метааналіз R.C. Boelig та співавторів (2020) показав, що надання кисню під час пологів не приносить користі плоду і може заподіяти шкоду. Підвищене споживання кисню і зниження функціональної залишкової ємності легень, які є нормальними в період вагітності, можуть призводити до погіршення стану вагітної із пневмонією (Stephens A.J. et al., 2020).

Загальні ускладнення ГРДС, що пов'язані з COVID-19, включають гостре ураження нирок, підвищення активності печінкових ферментів, ураження серця, наприклад кардіоміопатію, перикардит, випіт у перикард, аритмію, раптову серцеву смерть. Інші ускладнення можуть включати септичний шок та вірусне ураження серця. Отже, важливо перевіряти газовий склад артеріальної крові, рівень лактату, функцію нирок та печінки і рівень серцевих ферментів відповідно до клінічної ситуації (Chen D. et al., 2020; Liang H., Acharya G., 2020; WHO, 2020*b*).

Так, при госпіталізації у 50% пацієнтів мала місце лімфоцитопенія (95% ДІ 0,331–0,669; I^2=39,44%), при цьому випадків лейкопенії не виявлено. Однак підвищені рівні нейтрофілів зареєстровані у 67,8% пацієнтів (95% ДІ 0,478–0,829; I^2=0%). Більше ніж у половини (57%) був підвищений рівень СРБ (95% ДІ 0,454–0,678; I^2=0%) — 2,975–32,28 мг/л. Рідше відзначали підвищення рівнів аланінамінотрансферази — 22,3% (95% ДІ 0,123–0,369; I^2=0%), аспартатамінотрансферази — 23,3% (95% ДІ 0,128–0,386; I^2=0%). Середній рівень аланінамінотрансферази становив 48,345 Од./л (95% ДІ –3,293–99,984; I^2=99,94%), аспартатамінотрансферази — 34,114 Од./л (95% ДІ 22,972–45,256; I^2=95,53). Співвідношення D-димерів знаходилося у діапазоні 840–1710 мкг/л. Рівень інтерлейкіну-6 був вище норми у >50% пацієнтів (Matar R. et al., 2020).

Піднімається питання про те, чи необхідна противірусна терапія вагітним із COVID-19, оскільки слід оцінювати потенційні ризики для плода, враховуючи як токсичність препарату, так і вірусну інфекцію (Liu D. et al., 2020).

Інгібітори протеази (лопінавір/ритонавір) протестовані в перших клінічних випробуваннях у Китаї, ґрунтуючись на їх ефективності проти Близькосхідного респіраторного синдрому (Middle East respiratory syndrome — MERS) *in vitro* та на тваринах. Однак вони виявилися неефективними у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Рандомізоване контрольоване дослідження не показало істотної різниці, ні у клінічному поліпшенні, ані у 28-денній смертності (RECOVERY Collaborative Group, 2020).

Фавіпіравір — селективний інгібітор вірусної РНК-полімерази. Є дані, що він може зумовлювати дію проти SARS-CoV-2 (Cai Q. et al., 2020). Однак фавіпіравір протипоказаний вагітним, а також жінкам і чоловікам, які планують вагітність у зв'язку з його тератогенною дією.

Ремдесивір — РНК-залежний інгібітор РНК-полімерази, що активний проти широкого спектра РНК-вірусів. Він розроблений для лікування інфекції, викликаної вірусом Ебола, а також показав хорошу активність проти COVID-19 *in vitro*. Ремдесивір може бути ефективним проти COVID-19, але при його застосуванні часті серйозні побічні ефекти, включаючи тяжке порушення функції печінки, діарею, висипи на шкірі та порушення функції нирок. Рандомізоване контрольоване дослідження ремдесивіру в Китаї було припинено (Li Z. et al., 2020).

Гідроксихлорохін у поєднанні з азитроміцином у нерандомізованому контрольованому дослідженні значно знижував вірусне навантаження (Gautret P. et al., 2020), але інші дослідження не показали цього ефекту. Дані рандомізованих досліджень зазвичай свідчать про відсутність користі від застосування гідроксихлорохіну та хлорохіну. Несприятливі наслідки для вагітної включають порушення серцевого ритму — подовження інтервалу *Q–T*, шлуночкову тахікардію (Berghella V., Hughes B., 2020).

Циклесонід — інгаляційний стероїд, призначений для лікування пацієнтів із бронхіальною астмою. На додаток до протизапального ефекту є повідомлення про його специфічну противірусну активність (Matsuyama S. et al., 2020).

Тоцилізумаб — гуманізоване моноклональне антитіло проти людського рецептора інтерлейкіну-6, яке застосовують при ревматоїдному артриті та системному ювенільному ідіопатичному артриті. При його застосуванні відзначено кращу виживаність пацієнтів із тяжкою пневмонією при COVID-19 (Xu X. et al., 2020).

Є дані про успішне застосування плазми крові осіб, які видужують після COVID-19, зокрема в поєднанні з лікуванням стероїдами, ремдесивіром, лопінавіром/ритонавіром та азитроміцином (Berghella V., Hughes B., 2020).

Ураження легень при COVID-19 істотно підвищує ризик вторинної бактеріальної пневмонії. Антибіотики показані лише за наявності ознак вторинної бактеріальної інфекції. Однак при підозрі на бактеріальний сепсис слід без зволікання починати антибіотикотерапію. Так, цефтріаксон можна вводити внутрішньовенно до отримання результатів посіву та визначення чутливості. При цьому буває важко визначити, чи підвищення температури тіла у матері під час пологів є наслідком хоріоамніоніту, чи викликане COVID-19. З огляду на досвід лікування пацієнтів із COVID-19 рекомендоване призначення антибіотиків, як при лікуванні хоріоамніоніту. Але оптимально — перед початком протимікробної терапії провести бактеріальний посів крові.

Є повідомлення про побічні ефекти, пов'язані із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у пацієнтів із COVID-19, однак ретроспективне когортне дослідження, проведене в Ізраїлі, не виявило зв'язку між застосуванням ібупрофену і погіршенням стану пацієнтів порівняно із парацетамолом (Rinott E. et al., 2020). ACOG, ВООЗ та Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency) рекомендують не уникати застосування НПЗП у пацієнтів із COVID-19 за наявності клінічних показань, за можливості надаючи перевагу парацетамолу як пріоритетному жарознижувальному і знеболювальному засобу (Berghella V., Hughes B., 2020). Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration — FDA) не обмежує застосування НПЗП при COVID-19 (U.S. Food and Drug Administration, 2020).

Однією з важливих особливостей COVID-19 є вплив на систему згортання крові. Королівський коледж акушерів та гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists — RCOG) повідомляє, що COVID-19 може підвищити ризик венозної тромбоемболії. Цей ризик може бути спричинений вагітністю, обмеженою рухливістю, зневодненням та проліферацією SARS-CoV-2 в ендотелій судин, що може призвести до утворення мікротромбів у легенях. RCOG рекомендує рутинну фармакопрофілактику венозної тромбоемболії у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, за відсутності протипоказань (Hayakawa S. et al., 2020).

Застосування кортикостероїдів асоціюється з гіршими результатами у пацієнтів із COVID-19, тому потрібний консиліумний підхід для прийняття рішень щодо призначення кортикостероїдів у період вагітності терміном >32 тиж COVID-19-позитивним жінкам із ризиком передчасних пологів, оскільки необхідно прийняти до уваги як ризик для вагітної, так і користь для плода (McIntosh J., 2020). Однак можливе короткочасне (до 5 днів) введення метилпреднізолону (1–2 мг/кг маси тіла на добу), особливо при тяжкій задишці та гіпоксемії, у спробі вплинути та запалення легень та запобігти розвитку ГРДС. Це дозування також рекомендується вагітним із COVID-19, хоча дані про його ефективність і безпеку потребують подальшої оцінки. Також слід розглянути можливість введення 12 мг бетаметазону внутрішньом'язово з подальшим введенням ще однієї дози через 24 год для сприяння дозріванню легень плода, якщо очікуються передчасні пологи (Liang H., Acharya G., 2020; Saad A.F. et al., 2020). За відсутності призначення кортикостероїдів токоліз також не слід проводити, оскільки кінцевою точкою токолізу є введення стероїдів. При проведенні токолізу необхідно враховувати ризики і переваги кожного з токолітиків. На сьогодні найефективнішим токолітиком для досягнення стероїдного ефекту є індометацин. Також було б правильно застосовувати інші токолітики, такі як ніфедипін, оскільки є деякі припущення про те, що ніфедипін може бути корисним у пацієнтів із COVID-19 внаслідок його ефективності у лікуванні високогірного набряку легень, який

має клінічну схожість із легеневими проявами COVID-19. Однак, якщо у жінки наявна гіпотензія чи тахікардія, ніфедипін застосовувати не слід. Магній — менш ефективний токолітик, ніж індометацин та ніфедипін, та, враховуючи рекомендації щодо інфузійної терапії, не є ідеальним вибором. Однак сульфат магнію показаний для нейропротекції, якщо очікуються пологи у термін <32 тиж або для профілактики еклампсії.

Не слід застосовувати агоністи β-адренорецепторів, оскільки вони можуть викликати значну гіпотензію, тахікардію і набряк легень, чого слід уникати у інфікованих COVID-19 (Boelig R.C. et al., 2020).

Саме по собі захворювання на COVID-19 не є показанням для переривання вагітності. Рішення щодо терміну пологів необхідно приймати індивідуально. Для більшості жінок із недоношеною вагітністю і нетяжким перебігом COVID-19, у яких немає екстрагенітальних і акушерських показань для розродження, пологи не показані і в ідеалі повинні відбутися після отримання негативного результату тесту на COVID-19 або зняття статусу ізоляції, що зводить до мінімуму ризик постнатальної передачі інфекції новонародженому. Навпаки, якщо вагітна перебуває у критичному стані й клінічне погіршення може призвести до внутрішньоутробної загибелі плода чи втрати матері й дитини, можливе проведення екстреного розродження (Berghella V., Hughes B., 2020; Chen D. et al., 2020; Zhang L. et al., 2020). Для жінок із недоношеною вагітністю і нетяжким перебігом COVID-19 з екстрагенітальними/акушерськими ускладненнями термін розродження, як правило, визначається звичайними протоколами для конкретного екстрагенітального/акушерського захворювання (Berghella V., Hughes B., 2020; Donders F. et al., 2020). При лікуванні жінок із тяжким перебігом COVID-19 слід враховувати безліч факторів, і час розродження підбирати індивідуально. Терміни пологів повинні бути індивідуалізовані залежно від тяжкості захворювання, наявних супутніх захворювань, таких як прееклампсія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання тощо.

У термін до 30–32 тиж, якщо стан вагітної залишається стабільним або поліпшується, зазвичай пропонується продовження підтримувальної терапії з моніторизацією плода, щоб уникнути неонатальної захворюваності, смертності та можливої материнської захворюваності в результаті ятрогенних передчасних пологів (Webster C.M. et al., 2020). Визначення термінів розродження госпіталізованої вагітної з COVID-19 у критичному стані на тлі інтубації є складним завданням. Деякі автори рекомендують проводити розродження вагітним із COVID-19 у стабільному стані на 32–34 тиж, щоб уникнути ускладнень, якщо стан вагітної згодом погіршиться (Tolcher M. C. et al., 2020). Слід розглянути можливість пологів у термін >34 тиж у вагітних у критичному стані. Пологи можуть допомогти поліпшити респіраторний статус пацієнтки. Це повинно бути збалансовано з потенційним ризиком викиду катехоламінів, аутотрансфузії та втрати рідини, які потенційно можуть погіршити стан матері. Пік тяжкості COVID-19 припадає на 2-й тиждень, тож може бути оптимальним пришвидшити пологи при доношеній вагітності й легких симптомах COVID-19 до початку погіршення (Boelig R.C. et al., 2020).

Відповідно до ранніх повідомлень із Китаю, всі доношені вагітності та випадки передчасних пологів на тлі COVID-19 із гострим дистрессом і/або тяжкими материнськими захворюваннями завершилися розродженням шляхом кесаревого розтину. Ці рекомендації ґрунтувалися на дуже малій кількості вагітних із COVID-19, що не привело до значного підвищення загальної частоти кесаревого розтину (Hayakawa S. et al., 2020; Qi H. et al., 2020). Частота кесаревого розтину у вагітних із COVID-19, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії, зростає з підвищенням ступеня тяжкості захворювання. Але в багатьох випадках у III триместр вагітності планове розродження здійснюється шляхом кесаревого розтину у зв'язку з упередженістю щодо втручання, викликану переконанням в тому, що лікування вагітної із тяжким респіраторним захворюванням можна поліпшити шляхом розродження, однак ця гіпотеза не доведена (Berghella V., Hughes B., 2020). Спосіб пологів в основному визначається акушерськими показаннями. У разі необхідності розродження шляхом кесаревого розтину слід ретельно продумати вибір анестезії. Оскільки достовірних даних про вагінальне виділення SARS-CoV-2 та його вертикальну передачу відсутні, у стабільних пацієнток можна розглянути питання щодо вагінальних пологів (Liang H., Acharya G., 2020; Lu D. et al., 2020). Втручання, які можуть статися під час вагінальних пологів, такі як розрив плодових оболонок, епізіотомія, відіграють важливу роль у вертикальній передачі деяких материнських інфекцій, а саме тих, що передаються через кров: вірус імунодефіциту людини, віруси гепатиту B і C (Berghella V., Hughes B., 2020). При цьому кесарів розтин не знижує ризику неонатальної інфекції і виконується за стандартними акушерськими протоколами. Однак у дослідженні 37 випадків кесаревого розтину і 41 — вагінального розродження у вагітних із COVID-19 проведення кесаревого розтину було пов'язане з підвищеним ризиком клінічного погіршення (21,6 та 4,9% відповідно) (Martínez-Perez O. et al., 2020). Тому, навіть якщо вертикальна передача буде підтверджуватися у міру надходження додаткових даних, це не буде показанням для кесаревого розтину, оскільки це підвищить ризик для матері й навряд чи поліпшить результат для новонародженого (Matar R. et al., 2020). Доцільно вибрати кесарів розтин, щоб зменшити можливість передачі вірусу від вагітної із COVID-19 іншим пацієнтам та медичному персоналу, однак слід вибирати вагінальні пологи, якщо жінка повторно народжує і шийка матки повністю відкрита (Hayakawa S. et al., 2020).

Більшість пацієнток із COVID-19, в яких розвивається післяпологова кровотеча, отримують лікування відповідно до стандартних протоколів. Однак деякі автори пропонують уникати застосування транексамової кислоти у пацієнток із COVID-19, оскільки її антифібринолітичні властивості можуть підвищувати ризик тромбозу у пацієнток із гіперкоагуляцією, наприклад із тяжким або критичним захворюванням (Ogawa H., Asakura H., 2020). Деякі автори пропонують уникати застосування метилергометрину, оскільки це пов'язано з окремими випадками респіраторної недостатності й тяжкої вазоконстрикції у тяжкохворих (Donders F. et al., 2020). Однак немає єдиної думки і даних, на яких можна було б засновувати рекомендації. Тому, крім стандартного окситоцину, слід розглянути питання щодо профілактичного застосування транексамової кислоти і мізопростолу (400 мкг буккально) (Boelig R.C. et al., 2020).

У 17 дослідженнях, в яких повідомляли про 84 випадки живонародження, виявлено такі несприятливі факти: мертвонародження — 1,2%, неонатальна смерть — 1,2%, передчасні пологи — 21,3%, недостатня маса тіла при народженні (<2500 г) — 5,3%, дистрес плода — 10,7%, асфіксія новонароджених — 1,2% випадків (Yang Z. et al., 2020). У зв'язку із ризиком неонатальної інфекції COVID-19 рекомендується раннє перетискання пуповини і тимчасове відокремлення новонародженого на термін не менше 2 тиж, щоб звести до мінімуму ризик передачі вірусу, при цьому уникати тривалих і тісних контактів з інфікованою матір'ю. За новонародженим слід доглядати в ізоляторі та ретельно контролювати наявність будь-яких ознак інфекції. У цей період не рекомендується годування грудьми, однак мати може зціджувати грудне молоко, яким здоровий вихователь годуватиме дитину (Liang H., Acharya G., 2020).

Проте ризик зараження COVID-19 новонародженого від матері низький, і дані свідчать про відсутність різниці у ризику неонатальної інфекції SARS-CoV-2, незалежно від того, чи перебуває новонароджений в окремій кімнаті, чи залишається з матір'ю. Однак мати повинна носити маску і дотримуватися гігієни рук під час контакту з немовлям. ВООЗ вважає, що матері, як із ймовірним, так і з підтвердженим COVID-19, повинні мати можливість залишатися разом зі своїми немовлятами і практикувати контакт шкіра до шкіри (WHO, 2020*a*).

Ризик передачі SARS-CoV-2 при ковтанні грудного молока нез'ясований. Хоча повідомлялося, що всі зразки грудного молока від матерів із COVID-19 дали негативний результат на SARS-CoV-2, інші дослідники згодом повідомили про ідентифікацію зразків грудного молока, позитивних на SARS-CoV-2, за допомогою ПЛР. Так, зразки грудного молока від 43 матерів дали негативний, а від трьох — позитивний результат на SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР (WHO, 2020*a*). Однак зразки, які є позитивними при ПЛР на SARS-CoV-2, не обов'язково містять життєздатний і трансмісивний вірус (Chambers C. et al., 2020).

При веденні таких пацієнток слід застосовувати міждисциплінарний командний підхід.

Профілактика

Інкубаційний період COVID-19 становить близько 2–14 днів, але інфіковані можуть передавати вірус при тісному контакті, можливо, навіть до появи симптомів. Тому вагітним слід дотримуватися тих самих рекомендацій, що і невагітним: утримуватися від необов'язкових поїздок, уникати скупчення людей, громадського транспорту, контактів із хворими та підтримувати належну особисту й соціальну гігієну. При появі лихоманки, кашлю, втоми, міалгії, болю у горлі або задишки слід своєчасно звернутися за медичною допомогою. У деяких вагітних може розвинутися сильне занепокоєння і депресія, що вимагають професійної психологічної підтримки для запобігання несприятливих наслідків.

Висновки

Вагітні з COVID-19 мають такі самі клінічні характеристики і тяжкість захворювання, як і загальна популяція. В інфікованих жінок, особливо тих, у кого розвивається пневмонія, підвищується частота передчасних пологів і кесаревого розтину. Ці ускладнення, ймовірно, пов'язані з тяжким перебігом захворювання.

Вагітність не підвищує сприйнятливості до інфекції, більшість інфікованих вагітних одужують до настання пологів. Однак у вагітних може бути підвищений ризик розвитку тяжкого захворювання, що потребує госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. Фактори ризику тяжкого захворювання включають вік ⩾35 років, ожиріння, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет.

Зазвичай ведення пологів не змінюється у жінок, які народжують під час пандемії COVID-19 та жінок із підтвердженим або підозрюваним COVID-19. SARS-CoV-2 достовірно не виявлений у вагінальному секреті або навколоплідних водах.

Поліорганна недостатність більш імовірна у пацієнток із сепсисом, якщо у них розвивається коагулопатія, і інгібування утворення тромбіну може мати перевагу у зниженні смертності.

Вагітним слід дотримуватися тих самих рекомендацій і заходів профілактики, що і невагітним, щоб уникнути контакту з SARS-CoV-2.

COVID-19 не є показанням для зміни маршруту пацієнта.

Список використаної літератури

Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. (2020) Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ, 370: m3320. DOI:10.1136/bmj.m3320.

Berghella V., Hughes B. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): pregnancy issues and antenatal care (https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues).

Boelig R.C., Manuck T., Oliver E.A. et al. (2020) Labor and delivery guidance for COVID-19. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM, 2(2): 100110. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100110.

Cai Q., Yang M., Liu D. et al. (2020) Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing), 6(10): 1192–1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.

Chambers C., Krogstad P., Bertrand K. et al. (2020) Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women. JAMA, 324(13): 1347–1348. DOI:10.1001/jama.2020.15580.

Chen D., Yang H., Cao Y. et al. (2020) Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. Int. J. Gynecol. Obstet., 149: 130–136. DOI:10.1002/ijgo.13146.

Chen L., Li Q., Zheng D. et al. (2020) Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. N. Engl. J. Med., 382: e100. DOI: 10.1056/NEJMc2009226.

Delahoy M.J., Whitaker M., O'Halloran A. et al. (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. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep., 69(38): 1347–1354 (http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6938e1).

Donders F., Lonnée-Hoffmann R., Tsiakalos A. et al.; Isidog Covid-Guideline Workgroup (2020) ISIDOG Recommendations Concerning COVID-19 and Pregnancy. Diagnostics (Basel), 10(4): 243. doi: 10.3390/diagnostics10040243.

Dong L., Tian J., He S. et al. (2020) Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA, 323(18): 1846–1848. doi: 10.1001/jama.2020.4621.

Ellington S., Strid P., Tong V.T.et al. (2020) Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22–June 7, 2020. Weekly, 69(25): 769–775.

Elshafeey F., Magdi R., Hindi N. (2020) A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. Int. J. Gynaecol. Obstet., 150(1): 47–52. doi: 10.1002/ijgo.13182.

Fan C., Lei D., Fang C. et al. (2020) Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? Clin. Infect. Dis., ciaa226. doi: 10.1093/cid/ciaa226.

Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int. J. Antimicrob. Agents, Mar. 20: 105949.

Hayakawa S., Komine-Aizawa S., Mor G.G. (2020) Covid-19 pandemic and pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. Res., 46: 1958–1966. DOI:10.1111/jog.14384.

Hosier H., Farhadian Sh.F., Morotti R.A. et al. (2020) SARS-CoV-2 infection of the placenta. J. Clin. Invest., 130(9): 4947–4953. doi: 10.1172/JCI139569.

Huang C., Wang Y., Li X. et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

Huntley B.J.F., Huntley E.S., Di Mascio D. et al. (2020) Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review. Obstet. Gynecol., 136(2): 303–312. doi: 10.1097/AOG.0000000000004010.

ISUOG (2020) ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirusinfection during pregnancy and puerperium: informationfor healthcare professionals (https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.22013).

Jiao J. (2020) Under the epidemic situation of COVID-19, should special attention to pregnant women be given? J. Med. Virol., 92: 1371–1372. DOI:10.1002/jmv.25771.

Juusela A., Nazir M., Gimovsky M. (2020) Two cases of coronavirus 2019-related cardiomyopathy in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM, 2: 100113. DOI:10.1016/j.ajogmf.2020.100113.

Kalafat E., Yaprak E., Cinar G. et al. (2020) Lung ultrasound and computed tomographic findings in pregnant woman with COVID-19. Ultrasound Obstet. Gynecol., 55: 835–837. DOI:10.1002/uog.22034.

Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S.A. et al. (2020) Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. Fetal. Pediatr. Pathol., 39(3): 246–250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120.

Liang H., Acharya G. (2020) Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: what clinical recommendations to follow? Acta Obstet. Gynecol. Scand., 99: 439–442. DOI:10.1111/aogs.13836.

Lippi G., Plebani M., Henry B.M. (2020) Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. Clin. Chim. Acta, 506: 145–148.

Li Z., Wang X., Cao D. et al. (2020) Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. Drug Discov. Ther., 14: 73–76.

Liu D., Li L., Wu X. et al. (2020) Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. AJR Am. J. Roentgenol., 215(1): 127–132. doi: 10.2214/AJR.20.23072.

London V., McLaren R.Jr., Atallah F. et al. (2020) The Relationship between Status at Presentation and Outcomes among Pregnant Women with COVID-19. Am. J. Perinatol., 37(10): 991–994. DOI:10.1055/s-0040-1712164.

Lu D., Sang L., Du S. et al. (2020) Asymptomatic COVID-19 infection in late pregnancy indicated no vertical transmission. J. Med. Virol., 92: 1660–1664. DOI:10.1002/jmv.25927.

Martínez-Perez O., Vouga M., Cruz Melguizo S. et al. (2020) Association Between Mode of Delivery Among Pregnant Women With COVID-19 and Maternal and Neonatal Outcomes in Spain. JAMA, 324: 296. DOI:10.1001/jama.2020.10125.

Matar R., Alrahmani L., Monzer N. et al. (2020) Clinical Presentation and Outcomes of Pregnant Women with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin. Infect. Dis., ciaa828. doi: 10.1093/cid/ciaa828.

Matsuyama S., Kawase M., Naganori N. et al. (2020) The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. bioRxiv 2020.

McIntosh J.J. (2020) Corticosteroid Guidance for Pregnancy during COVID-19 Pandemic. Am. J. Perinatol., 37(8): 809–812. doi: 10.1055/s-0040-1709684.

Moro F., Buonsenso D., Moruzzi M.C. et al. (2020) How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19. Ultrasound Obstet. Gynecol., 55: 593–598. DOI:10.1002/uog.22028.

Ogawa H., Asakura H. (2020) Consideration of Tranexamic Acid Administration to COVID-19 Patients. Physiol. rev., 100(4): 1595–1596. DOI:10.1152/physrev.00023.2020.

Panahi L., Amiri M., Pouy S. (2020) Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. Arch. Acad. Emerg. Med., 8(1): e34.

Pique-Regi R., Romero R., Tarca A.L. et al. (2020) Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? Elife, 9: e58716. DOI: 10.7554/eLife.58716.

Qi H., Luo X., Zheng Y. et al. (2020) Safe delivery for pregnancies affected by COVID-19. BJOG, 127: 927–929. DOI:10.1111/1471-0528.16231.

RECOVERY Collaborative Group (2020) Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet, 396(10259): 1345–1352.

Rinott E., Kozer E., Shapira Y. et al. (2020) Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. Clin. Microbiol. Infect., 26(9): 1259.e5–1259.e7.

Saad A.F., Chappell L., Saade G.R., Pacheco L.D. (2020) Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). Obstet. Gynecol., 136(4): 823–826. doi: 10.1097/AOG.0000000000004103.

Savasi V.M., Parisi F., Patanè L. et al. (2020) Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Obstet. Gynecol., 136(2): 252–258. DOI:10.1097/AOG.0000000000003979.

Stephens A.J., Barton J.R., Bentum N.A. et al. (2020) General Guidelines in the Management of an Obstetrical Patient on the Labor and Delivery Unit during the COVID-119 Pandemic. Am. J. Perinatol., 37(8): 829–836. DOI:110.1055/s-0040-1710308.

Tang N., Li D., Wang X. (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost., 18(4): 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.

Thachil J., Tang N., Gando S. et al. (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J. Thromb. Haemostas., 18(5): 1023–1026. DOI:10.1111/jth.14810.

Tolcher M.C., McKinney J.R., Eppes C.S. et al. (2020) Prone Positioning for Pregnant Women With Hypoxemia Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Obstet. Gynecol., 136(2): 259–261. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004012.

U.S. Food and Drug Administration (2020) FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19 (https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19).

Vivanti A., Vauloup-Fellous C., Prevot S. et al. (2020) Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28884/v1.

Xu X., Han M., Li T. et al. (2020) Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc. Natl. Acad. Sc. USA, 117: 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.

Webster C.M., Smith K.A., Manuck T.A. (2020) Extracorporeal membrane oxygenation in pregnant and postpartum women: a ten-year case series. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM, 2: 100108. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100108.

WHO (2020*a*) Breastfeeding and COVID-19 (https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19).

WHO (2020*b*) Clinical management of COVID-19 (https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19).

Yan J., Guo J., Fan C. et al. (2020) Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. Am. J. Obstet. Gynecol., 223(1): 111.e1–111.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.014.

Yu N., Li W., Kang Q. et al. (2020) 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): 559–564. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6.

Zaigham M., Andersson O. (2020) Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 99(7): 823–829. doi: 10.1111/aogs.13867.

Zamaniyan M., Ebadi A., Aghajanpoor S. et al. (2020) Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. Prenat. Diagn., 10.1002/pd.5713. doi: 10.1002/pd.5713.

Yang Z., Wang M., Zhu Z., Liu Y. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med., 1–4. doi: 10.1080/14767058.2020.1759541.

Zhang L., Jiang Y., Wei M. et al. (2020) Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 55(3): 166–1171. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111.

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и беременность: обзор литературы

П.А. Ситник, П.А. Ситник

Резюме. *В статье представлен этиопатогенез коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), анализ научных исследований, охватывающих симптоматику, методы диагностики, классификацию тяжести, возможные осложнения течения COVID-19 с учетом беременности и существующие факторы риска, которые могут влиять на тяжесть течения заболевания. Проанализированы публикации и рекомендации по выбору тактики ведения беременных, охватывающие сроки и методы родоразрешения, противовирусную терапию, применение нестероидных противовоспалительных препаратов и кортикостероидов. Проведен обзор литературы о влиянии COVID-19 на систему свертывания крови, возможности вертикальной передачи SARS-CoV-2 и грудного вскармливания.*

Ключевые слова: *коронавирусная болезнь 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, факторы риска, беременность, сроки и методы родоразрешения, вертикальная передача SARS-CoV-2, грудное вскармливание.*

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy. Literature review

P.O. Sytnik, P.O. Sytnik

Summary. *The article presents the etiopathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19), an analysis of scientific studies covering the symptoms, methods for diagnosing, severity classifications, possible complications of the course of COVID-19 taking into account pregnancy and existing risk factors that may affect on the severity of the course of the disease. The publications and recommendations on the choice of tactics of management of pregnant women were analyzed, covering the timing and methods of delivery, antiviral therapy, the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. A literature review on the impact of COVID-19 on the blood coagulation system, the possibility of vertical transmission of SARS-CoV-2 and breastfeeding was carried out.*

Key words: *coronavirus disease 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, risk factors, pregnancy, timing and methods of delivery, vertical transmission of SARS-CoV-2, breastfeeding.*

Адреса для листування:
Ситнік Павло Олексійович
65005, Одеса, вул. Степова 32, к. 21
Комунальне некомерційне підприємство
«Міська клінічна лікарня № 1»
Одеської міської ради
E-mail: pasha_si@ukr.net

Одержано 21.11.2020