

## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 618.3-06:616.98:578.834

DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.16

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ  
У ЖІНОК, ХВОРИХ НА COVID-19

**В.Д. Москалюк, О.М. Юзько,  
Л.В. Дубик, Н.В. Чернецька**

Буковинський державний медичний університет  
(м. Чернівці, Україна)

**Резюме.** Однією з актуальних проблем сучасної медицини в теперішній час є вірусна інфекція, викликана коронавірусом SARS-CoV-2, яка набула не тільки медичного, а й, безумовно, соціального значення. Пандемія COVID-19 кинула виклик системам охорони здоров'я в усьому світі.

Найбільш вразлива категорія людей, поряд з особами старшого віку, – вагітні жінки. Через низьку імунну реактивність вони більше за інших схильні до тяжких ускладнень, що зумовлює актуальність проблеми перебігу вагітності у хворих на COVID-19.

Успішна вагітність вимагає змін в імунній системі вагітної жінки, щоб переносити генетично чужорідний плід. Ці зміни в імунній, а також в серцевій, легеневій та інших системах можуть призвести до підвищеної сприйнятливості або збільшення захворюваності та смертності від інфекції під час вагітності. Розглядаючи фізіологічну адаптацію, пов'язану з вагітністю, ми встановили, що високий метаболічний попит для підтримки нормального внутрішньоутробного розвитку збільшує тягар окисного стресу під час вагітності. Внутрішньоклітинні окиснювально-відновні зміни, переплетені з реакціями гострої фази на материнсько-фетальному інтерфейсі, можуть посилюватися під час вагітності. Цікаво, що передача SARS-CoV-2 від матері до плода не була виявлена у більшості випадків вагітності з COVID-19. Ця відносна відсутність вертикальної передачі може бути пов'язана з наявністю лактоферину в плаценті, амніотичній рідині та секреті молочних залоз. Однак цитокіновий шторм, викликаний під час вагітності, асоційованої з COVID-19, може спричинити серйозне запальне ураження плода, а якщо його не контролювати, згодом може призвести до розладів аутистичного спектру та аномалій розвитку мозку у новонароджених. Враховуючи цю серйозну загрозу здоров'ю для росту та розвитку дитини, профілактика COVID-19 під час вагітності має бути пріоритетною.

Ми поставили за мету вивчити фактори ризику та оцінити перебіг вагітності у жінок, хворих на COVID-19.

Робота виконана в рамках НДР «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування поєднаної патології внутрішніх органів» (№0122U002209).

**Ключові слова:** вагітність; COVID-19; SARS-CoV-2; вакцина SARS-CoV-2; внутрішньоутробна передача; лактоферин; D-димер; цитокіновий шторм; коагулопатія; коагуляція; тромбоз.

Коронавірусна хвороба (COVID-19), викликана коронавірусом SARS-CoV-2, була оголошена ВООЗ пандемією 11 березня 2020 року [1]. У 2020 році кількість випадків тяжкого гострого респіраторного синдрому зростає в геометричній прогресії. Станом на грудень 2022 року зареєстровано близько 650 млн. випадків і понад 6 млн. смертей, спричинених COVID-19 [2].

Стало зрозуміло, що цей вірус становить особливу загрозу для вразливих осіб, включаючи людей похилого віку, людей з ослабленим імунітетом, тих, хто має певні супутні захворювання та вагітних жінок, особливо в третьому триместрі [3]. Загалом вагітні жінки особливо сприйнятливі до респіраторних патогенів через імунологічні та фізичні зміни, які включають зміни в імунітеті Т-лімфоцитів, зменшення ємності легень і зменшення функціональної залишкової ємності [4]. Високий метаболічний попит для підтримки нормального розвитку плоду збільшує тягар окисного стресу під час вагітності.

Розуміння сприйнятливості до інфекції під час вагітності є складним, враховуючи, що кількість спостережуваних інфекцій залежить не тільки від чутливості, але й від рівня впливу збудника. Вагітні можуть бути більш обережними щодо ризику, що призведе до нижчого рівня впливу, що може вигля-

дати як зниження сприйнятливості. Щоб адекватно вирішити це питання, необхідно порівняти частоту випадків між вагітними особами та жінками того ж віку з однаковими рівнями впливу SARS-CoV-2 [5].

Наразі відомо, що в більшості вагітних жінок, інфікованих SARS-CoV-2, спостерігається безсимптомний перебіг. Проте, симптоми COVID-19 під час вагітності можуть варіюватися від легких до тяжких і критичних захворювань, які викликають гострий респіраторний дистрес-синдром та інші ускладнення, такі як емболія легеневої артерії та гострий коронарний синдром. Тяжкі захворювання, спричинені COVID-19, відображаються збільшенням госпіталізації вагітних жінок. У червні 2020 року Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) повідомили, що серед хворих на COVID-19 31,5 % вагітних жінок потребували госпіталізації порівняно з 5,8 % невагітних жінок [6]. Хоча можливо, що це свідчить про більшу обережність під час ведення вагітних жінок, а не про серйозніші захворювання.

Консорціум PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium повідомив, що вагітні жінки на COVID-19 частіше потрапляють у відділення інтенсивної терапії і потребують інвазивної вентиляції порівняно з невагітними жінками на COVID-19.

Оцінюючи наслідки COVID-19 під час вагітності, важливо відрізнити дослідження, у яких порівнюють вагітних жінок на COVID-19 і невагітних жінок на COVID-19 від досліджень, у яких порівнюють вагітних жінок із та без COVID-19. Перші стосуються питання про те, чи підвищує вагітність ризик несприятливих наслідків у жінок із захворюванням. Останнє стосується питання про те, чи підвищує ризик несприятливих наслідків зараження хворобою під час вагітності.

Ранні звіти з Китаю, епіцентру пандемії, спочатку припускали, що вагітні жінки не мають підвищеного ризику ускладнень, пов'язаних з COVID-19, порівняно з населенням у цілому [7]. У подальших дослідженнях було припущено, що вагітні жінки особливо сприйнятливі до інфекції SARS-CoV-2, а COVID-19 може збільшити ризики для здоров'я матерів і немовлят під час вагітності [8]. Також було встановлено, що клінічні результати інфекції SARS-CoV-2 у вагітних жінок можуть відрізнитися від таких у загальній популяції, тому вагітність вважається потенційним фактором ризику сприйнятливості до COVID-19, а також захворювання та смерті [9].

Плацента – єдиний орган, що складається з клітин двох різних індивідів – матері та плоду, призначений для взаємодії між ними. Основними функціональними одиницями плаценти є ворсинки хоріона плодового походження з плодово-плацентарними судинами. Материнською частиною плаценти є децидуальна оболонка з материнськими судинами. Між цими двома ділянками знаходиться міжворсинчастий простір, заповнений материнською кров'ю, яка збагачена «материнським лактоферином» (LF). Експресія LF під час вагітності регулюється кількома факторами транскрипції та стероїдними гормонами, присутніми під час вагітності, такими як прогестерон, естроген і кортикостероїди [10].

Рівні LF змінюються під час патологічної вагітності (передчасна вагітність, преeklampsія, затримка росту та інфекція). Імуногістологічні дослідження нормальної плаценти показали LF-позитивні клітини в міжворсинчастих просторах і стовбурових судинах плода. Плацентарні цитотрофобласти експресують унікальні епітопи LF, і така експресія посилюється в присутності активованих макрофагів. Ця експресія може бути екстраембріональною відповіддю на запалення та материнське алогенне розпізнавання, як спроба захистити трофобластичні клітини. LF, очевидно, відіграє роль у запаленні плаценти та імунній патології інфекцій під час вагітності [11].

Через фізіо-анатомічні зміни, пов'язані з вагітністю, жінки сприйнятливі до мікробних інфекцій. Крім того, материнський лактоферин та інші амніотичні захисні фактори спрямовані на захист плода та роблять матір вразливою до вірусних інфекцій. Цитокіни, що виробляються лімфоцитами Т-хелперами (Th), регулюють як імунні, так і запальні реакції. Цитокіни типу Th1 є прозапальними медіаторами, які включають гамма-інтерферон (IFN- $\gamma$ ), інтерлейкін IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-12. І навпаки, цитокіни типу Th2 є протизапальними факторами, що складаються з IL-4, IL-10, IL-13 і  $\beta$ -трансформуючого фактора росту (TGF- $\beta$ ). Під

час вагітності пригнічення прозапальних клітин Th1 змінює фізіологічне середовище на домінуючу протизапальну фазу Th2 для захисту плода. Цей зсув у каскаді запальних клітин сприяє загальній інфекційній захворюваності через підвищення сприйнятливості матері до вірусних збудників, таких як SARS-CoV-2 [12].

Незважаючи на цей потужний бар'єр, деякі вірусні патогени здатні долати захист хазяїна; до них належать вірус Зіка, вірус Varicella Zoster (VZV), вірус імунодефіциту людини (БІЛ), вірус краснухи, цитомегаловірус (HCMV) і вірус простого герпесу (HSV). Навпаки, і особливо в контексті вагітності COVID-19, вертикальна передача SARS-CoV-2, не відбувається з будь-якою клінічно значущою частотою. Враховуючи роль LF у функції плацентарного бар'єру, ми аналізували взаємодію між матір'ю та плодом, щоб зрозуміти потенційну взаємодію вроджених факторів захисту для запобігання та контролю вагітності на тлі COVID-19.

Серія з 68 випадків плацентиту SARS-CoV-2, пов'язаного з мертвородженням або смертю новонародженого, виявила, що причинами смерті, швидше за все, були гіпоксично-ішемічні ушкодження плода в результаті серйозного пошкодження плаценти, а не інфекція плода SARS-CoV-2. Дійсно, плацентарна інфекція SARS-CoV-2 не обов'язково прирівнюється до внутрішньоутробної інфекції; у цій серії випадків інфікування плода було підтверджено лише у 2 із 68 випадків [13].

Рівні в профілях цитокінів між інфекціями SARS та COVID-19 у невагітних пацієнтів є основою для оцінки та екстраполяції прогресування та тяжкості захворювання у хворих вагітних жінок. Пацієнти з SARS демонструють переважну активацію імунітету Th1, що призводить до помітного підвищення рівня прозапальних цитокінів (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-12) протягом принаймні двох тижнів після початку захворювання, що призводить до значного ураження легень [14]. Навпаки, пацієнти на COVID-19 демонструють активацію імунітету як Th1, так і Th2 протягом однакового періоду перебігу захворювання, кульмінацією якого є наявність IFN- $\gamma$  та IL-1 $\beta$  на додаток до IL-4 та IL-10 [15]. Крім того, підвищений рівень IL-6 (переважаючий респондер Th1) пов'язаний із підвищеним ризиком смертності у пацієнтів на COVID-19 [16].

Однак при COVID-19 рання адаптивна імунна відповідь є прогностичною для менш тяжкого наслідку захворювання [17]. Зміни гормонального статусу під час вагітності можуть впливати на імунні відповіді проти вірусних патогенів [18]. Тому у сукупності перехід до експресії Th2 з протизапальними цитокінами (IL-4 та IL-10) та інші імунні адаптації можуть слугувати імунною відповіддю на SARS-CoV-2, що може призвести до легшого перебігу COVID-19 порівняно з невагітними особами [19].

Вагітність – це фізіологічний стан, що супроводжується високою потребою енергії для забезпечення багатьох фізіологічних функцій із підвищеною необхідністю кисню та підвищеним окиснювальним стресом. Плацентарний окиснювальний стрес із подальшим пошкодженням синцитіотрофобласту, вторинним відносно до раннього початку материнського кровообігу, викликає викидні.

Спричинене інфекцією запалення та інші фактори ризику можуть спричинити окисно-відновний дисбаланс, збільшити вивільнення вільних радикалів та інших окиснювачів і швидко послабити антиоксидантний захист. У свою чергу, окиснювальний стрес може ініціювати внутрішньоклітинні сигнальні каскади, які збільшують виробництво прозапальних медіаторів. Оксидативний стрес викликає дисфункцію плаценти і призводить до неправильного розвитку плода. Профілактика плацентарного окисного стресу важлива для забезпечення позитивних результатів пологів. Окиснювальний стрес і сильна запальна відповідь («цитокіновий шторм») беруть участь у патогенезі COVID-19 [20]. Таким чином, моніторинг окисно-відновної активності під час вагітності COVID-19 може забезпечити швидку прогностичну перевагу.

Вірусні інфекції під час вагітності можуть призвести до несприятливих клінічних результатів. Вірусні патогени на контакті мати-плід можуть впливати на функцію плаценти та спричинити такі ускладнення вагітності, як викидень, затримка внутрішньоутробного розвитку або передчасні пологи. Плацента функціонує як фізіологічний та імунологічний бар'єр для запобігання передачі вірусу від матері до плода. Однак імунологічна реакція на інфекцію може негативно вплинути на кровообіг плода або схилити матір до аномальної реакції. Вірусна інфекція децидуальної оболонки та/або плаценти може призвести до вироблення розчинних імунних факторів, які можуть досягти плода та вплинути на його розвиток. Віруси рідко проникають через плацентарний бар'єр; однак, коли патоген досягає, це може спричинити серйозні вроджені дефекти, такі як мікроцефалія або навіть смерть.

Нещодавними дослідженнями вивчено плаценти вагітних із SARS-CoV-2 і порівняли гістопатологічні результати з контрольною групою. Плаценти матерів, хворих на COVID-19, значно частіше виявляли аномальні або пошкоджені материнські судини та міжворсинчасті тромби. Варто зазначити, що усі аналізи амніотичної рідини, пуповинної крові та зразків мазків із горла новонароджених при народженні дали негативний результат на SARS-CoV-2. Були розроблені критерії для оцінки внутрішньоутробної передачі, які включають документацію про інфекцію матері, ідентифікацію SARS-CoV-2 у перші 24 год життя та докази персистенції інфекції у новонародженого [21]. Початкові результати показали, що незважаючи на те, що вірусні інфекції є поширеним явищем під час вагітності, трансплацентарний шлях інфікування плода є скоріше винятком, ніж правилом [22].

У численних дослідженнях вивчали пуповинну кров, щоб точніше ідентифікувати новонароджених, інфікованих шляхом вертикальної передачі. Хоча плід починає виробляти як IgG, так і IgM між 12 і 20 тижнями вагітності, материнський IgG може проникати через плаценту, тому лише наявність IgM сигналізує про вплив антигену на плід. Під час вагітності, ураженої інфекцією SARS-CoV-2, виявлення Spike-специфічного IgM у пуповинній крові повідомлялося від 0 до 7,7 % випадків [23].

Систематичний огляд досліджень, що вивчали наявність вірусного геному в пуповинній крові, виявив його у 2,9 % випадків, хоча з того часу більша серія випадків із 64 пологів не змогла виявити вірусний геном у пуповинній крові жодного немовляти.

Варто зазначити, що підвищення рівня запальних цитокінів спостерігалось в пуповинній крові новонароджених навіть за відсутності плацентарної інфекції [24]. Незрозуміло, чи ці цитокіни вироблялися локально плодом, чи відображають цитокіни матері, які пройшли через плаценту. Однак виявлення того, що імунні клітини в пуповинній крові демонструють більшу продукцію цитокінів, якщо вагітність була вражена інфекцією SARS-CoV-2, і що концентрації IL-8, як правило, вищі в пуповинній крові, ніж у крові матері, свідчать про те, що принаймні деякі з цитокінів можуть вироблятися новонародженим.

Інфекція SARS-CoV-2 у період вагітності вражає в основному дихальну систему, викликаючи легкі або помірні респіраторні симптоми у 85,0 % випадків. Також повідомлялося про серцево-судинні, ниркові, неврологічні, психіатричні, дерматологічні та шлунково-кишкові прояви [25-29].

Дослідження позитивних випадків SARS-CoV-2 у вагітних жінок узагальнило клінічні ознаки COVID-19 при вагітності. Середній вік вагітних коливався від 29 до 32 років, недуга виникала переважно у 3-му триместрі вагітності. 20,0 % вагітних на ранніх тижнях гестації були вписані без пологів та без значних ускладнень. Середній термін вагітності був різним, і народження дитини до 37-го повного тижня вагітності становило 42,0 %. Ці пацієнтки також мали інші супутні захворювання або ускладнення під час вагітності, такі як прееклампсія, гестаційний діабет, гіпотиреоз, передлежання плаценти, попередні операції на матці тощо [30].

Guan та ін. науковці повідомили про гарячку у вагітних (88,7 %), кашель (67,8 %), втому (38,0 %), виділення мокротиння (33,7 %), задишку (18,7 %), міалгію або артралгію (14,9 %), біль у горлі (13,9 %), біль голови (13,6 %), озноб (11,5 %), нудоту або блювання (5,0 %), закладеність носа (4,8 %) та діарею (3,85 %) як провідні симптоми.

У 5-30,0 % пацієнтів вірус викликав тяжкий гострий респіраторний синдром (ГРДС), що призводив до застосування методів ШВЛ і прогресував до поліорганної недостатності. ГРДС представлений гіпоксемічною дихальною недостатністю з двобічними легневими інфільтратами. Майже у 5,0 % пацієнтів на COVID-19 розвивалася тяжка форма розладу, що потребувала лікування у відділенні інтенсивної терапії [31-32].

Кесарів розтин припадав на 92,0 % усіх пологів, пов'язаних з COVID-19-вагітністю, однак про успішні вагінальні пологи повідомлялося у 8,0 % випадків. Дистрес плода був загальним показанням для кесарського розтину. Лімфоцитопенія (59,0 %) з підвищенням С-реактивного білка (70,0 %) відзначена у 91,0 % вагітних на COVID-19, народжених шляхом кесарського розтину. Більшість матерів були вписані без серйозних ускладнень, хоча було зареєстровано два випадки госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

Таким чином, під час вагітності, пов'язаної з COVID-19, не можна виключити тяжкої материнської захворюваності [33].



Також нами проаналізовано ретроспективне одноцентрове дослідження, проведене у відділенні акушерства та гінекології Центральної клінічної лікарні Міністерства внутрішніх справ та адміністрації у Варшаві (Польща). Контрольну групу становили невагітні жінки репродуктивного віку, які були випадково відібрані з числа призначених на лікування COVID-19 у відділеннях лікарні. З 15 травня 2020 року по 26 квітня 2021 року на лікування поступило 52 вагітні та 53 невагітні жінки з інфекцією COVID-19. Критеріями включення були температура тіла  $> 39^{\circ}\text{C}$  (незважаючи на використання парацетамолу), тахіпноє  $> 30/\text{хв}$ ,  $\text{SaO}_2 < 95\%$  або критичний перебіг хвороби. Діагноз COVID-19 підтверджено позитивним результатом ПЛР-тесту, проведеним не пізніше ніж за 13 днів до госпіталізації. Дослідники розділили пацієнтів на 4 групи на основі класифікаційних вказівок Польської асоціації епідеміологів та інфекціоністів, визначених тяжкістю симптомів і результатами аналізів. Легкий (безсимптомний або наявність кашлю, гарячки, задишки, втоми, головного болю, болю у м'язах, нудота, блювання, діарея), помірний (клінічні та рентгенологічні ознаки ураження легень), тяжкий (дихальна недостатність, низький периферичний  $\text{SpO}_2 < 90\%$ ), або критичний (ГРДС, гіпотензивний шок, поліорганна недостатність, втрата свідомості). Усім жінкам при госпіталізації проводили дослідження крові, сечі, коагулограми, біохімічний аналіз крові, а також комп'ютерну томографію (без контрастування) при підозрі на COVID-19 середнього, важкого та критичного ступеня [34].

За результатами досліджень були проаналізовані наступні дані: вік пацієнта, вага, зріст, індекс маси тіла (ІМТ), наявні захворювання (цукровий діабет, гіпертонія, гіпотиреоз, бронхіальна астма), симптоми, результати фізичного обстеження, стан вагітності та термін вагітності на момент поступлення. Середній термін вагітності становив 30 тижнів у діапазоні від 17 до 37 тижнів. Середній вік пацієнтів становив  $31,9 \pm 4,79$  року, медіана маси тіла – 77 кг, медіана індексу маси тіла –  $28,36 \text{ кг/м}^2$ . Основними клінічними симптомами були задишка (92,3 %), кашель (90,3 %), гарячка (63,4 %), втома (42,3 %) та біль у м'язах (42,3 %).

У групі вагітних частіше спостерігалися задишка та кашель, рідше – діарея. Супутні захворювання включали діабет (17,6 %), гіпертензію (10,0 %), астму (3,8 %) та гіпотиреоз (35,2 %), останній був більш поширеним у когортах вагітних. Дев'ять (17,3 %) випадків кваліфіковано як легкий перебіг COVID-19. На COVID-19 середньої тяжкості припадало 25 (48,0 %), 17 (32,6 %) та 1 (1,9 %) випадків COVID-19 відповідно.

Середній термін вагітності при госпіталізації становив 30 тижнів. Середня тривалість госпіталізації становила 8 діб. Середній відсоток ураження легень на КТ становив 20,0 %. Сорок дві (80,7 %) вагітні на COVID-19 потребували кисневої терапії. Госпіталізація у відділення інтенсивної терапії була необхідна для 2 (3,8 %) випадків, у групі вагітних показань до ШВЛ не було. Було 6 (11,5 %) випадків пологів на 29, 32, 35, 36, і 37 тижнях вагітності. Порівняння лабораторних результатів хворих з такими у групі невагітних вия-

вило вищий рівень лейкоцитів, нейтрофілів, СРБ, прокальцитоніну, IL-6, D-димеру та фібриногену та значно нижчий рівень гемоглобіну, лімфоцитів, тромбоцитів, NT, про-BNP, кальцію, феритину, креатиніну, сечовини, магнію, натрію та протромбінового часу в когорті вагітних [35].

Згідно з наявними даними, тяжкий і критичний перебіг захворювання на COVID-19 є в основному гіперзапальним, імуноопосередкованим розладом, який викликається вірусом. Через свої імунологічні особливості вагітні жінки є особливо сприйнятливими до внутрішньоклітинних інфекцій, а також до імунологічних порушень, особливо в кінці другого та третього триместру. Протягом другого триместру ці зміни характеризуються здебільшого підвищенням гуморальних імунних відповідей і пригніченням клітинно-опосередкованого імунітету, що називається зсувом T-хелперних лімфоцитів (Th1-Th2).

Таким чином, імунітет, опосередкований клітинами Th1, порушується, що підвищує сприйнятливості вагітних жінок до вірусних і внутрішньоклітинних бактеріальних інфекцій. Протягом третього триместру в крові матері виявляється підвищена кількість моноцитів і гранулоцитів порівняно з невагітними жінками, що вивільняє запальні цитокіни, наприклад, IL-8, TNF- $\alpha$  та IL-6. Крім того, патофізіологічні процеси, відповідальні за розвиток гіпертензії, діабету або серцево-судинних захворювань, посилюються протягом 3-го триместру, і вагітні жінки з супутніми захворюваннями та вагітні жінки похилого віку мають особливо підвищений ризик несприятливих наслідків для матері [36].

Вагітність є складним станом імунологічної дихотомії. Інтерфейс матері та плода децидуальної оболонки забезпечує імунну толерантність до «чужого» аlogenного плода, одночасно зберігаючи імунну здатність відбиватися від проникаючих патогенів. Інтерфейс також сприяє передачі  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  і поживних речовин для підтримки синтезу різних гормонів, ферментів і цитокінів [37]. Ця унікальна імунна дихотомія під час вагітності досягається за допомогою запрограмованого перемикання цитокінів з Th1 на Th2. Прогестерон, естрадіол, простагландин D2 і лейкоцитарний інгібуючий фактор під час вагітності покращують профіль цитокінів Th2 і відповідають за зміщення Th2, пов'язане з нормальною вагітністю. Ця імунна зміна, пов'язана з Th2, є головним фактором схильності до інфікування COVID-19 у вагітних жінок. Підвищена чутливість викликає пригнічення клітинно-опосередкованого імунітету, оскільки вагітність переходить від прозапального імунного середовища Th1 до Th2 [38].

Імунологія вагітності – це поєднання сигналів і відповідей імунної системи матері та фетально-плацентарної імунної системи. Сигнали, що виникають у плаценті, модулюють імунну відповідь матері у присутності потенційного збудника. Трофобласт, клітинна одиниця плаценти, вивільняє антимікробні пептиди, такі як  $\beta$ -дефензини людини, інгібітор секреторної протеази лейкоцитів (SLPI) і експресують толл-подібні рецептори (TLR-3, TLR-7, TLR-8 і TLR-9)). Плацентарні синцитіотрофобласти експресують «материнський

лактоферин» (LF), позаембріональну відповідь на запалення та материнське алогенне розпізнавання для захисту трофобластичних клітин. Плацентарний-LF, IFN- $\beta$  та SLP. Вироблення І клітинами трофобласта у відповідь на вірусну інфекцію на материнсько-фетальному поєднанні може являти собою потенційний механізм, за допомогою якого плацента помітно пригнічує передачу вірусної інфекції плоду під час вагітності. Разом із факторами трофобласту в плаценті LF може бути критично важливим у забезпеченні першої лінії захисту від вірусних інфекцій [39].

Інтерфейс матері та плода являє собою імунологічно унікальний сайт, призначений для сприяння толерантності до алогенного плода та підтримки захисту хазяїна від різноманітного спектру можливих патогенів. Вроджені імунні відповіді на віруси на материнсько-фетальному інтерфейсі можуть мати значний вплив на результати вагітності. Цитотоксичні адаптивні імунні відповіді зменшуються, обходяться або навіть скасовуються, тоді як регуляторний адаптивний імунітет посилюється під час вагітності. Навпаки, вроджений (природний) імунітет залишається недоторканим, слугуючи двом цілям: 1) продовжувати забезпечувати захист організму від інфекції та 2) взаємодіяти з тканинами плода для сприяння успішній плаценталії та вагітності.

Наразі відомо, що багато факторів можуть впливати на захворюваність, тривалість і тяжкість вірусної інфекції на контакті мати-плід. Віруси отримують доступ до клітин децидуальної оболонки та плаценти, піднімаючись із нижніх репродуктивних шляхів або гематогенним шляхом [40].

Після доступу до верхніх репродуктивних шляхів вірусний тропізм до децидуальної оболонки та/або плаценти залежить як від експресії рецептора входу вірусу цими тканинами, так і від специфічної імунної відповіді матері проти вірусу. Ці фактори змінюються залежно від типу клітин та гестаційного віку та залежать від змін внутрішньоутробного середовища та імунітету матері. Взаємодія вірус-хазяїн під час вагітності є складною та дуже різноманітною. Вроджені імунні клітини, включаючи NK-клітини, DC, макрофаги та гуморальна реакція матері, відіграють вирішальну роль в інфекції, що, отже, визначає тяжкість перебігу COVID-19. На відміну від невагітних жінок, на функцію вродженої імунної системи під час вагітності впливає одиниця плода/плаценти [41].

Тяжкі випадки COVID-19 включають «цитокіновий шторм» із підвищеними рівнями IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IFN- $\gamma$ -індуцибельного білка-1, моноцитарного хемоатрактантного білка-1, макрофагального запалення протеїн-1 $\alpha$  та TNF- $\alpha$ , що є результатом ADE [42]. Оскільки вагітні жінки перебувають у стані Th2 протягом 1-го та 3-го триместру, цитокіновий шторм, спричинений SARS-CoV-2, може призвести до серйозного запального ураження. Підвищена реакція цитокінів на вірусні інфекції під час вагітності може пізніше спричинити розлади аутистичного спектру та аномалії розвитку мозку у дітей.

У мета-аналізі, проведеному Zambrano et al., який включав понад 23 000 вагітних жінок і понад 386 000 невагітних жінок репродуктивного віку з

симптоматичною лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, вагітні пацієнтки мали вищий ризик госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, проходження інвазивної вентиляції легень та смерть. Результати лабораторних тестів, проведених у групі вагітних під час надходження, порівнюючи маркери запалення з групою невагітних, показали, що кількість лейкоцитів, кількість нейтрофілів, рівні CRP, рівні прокальцитоніну та IL-6 були вищими, за винятком рівнів феритину.

Деякі висновки узгоджуються з подібними дослідженнями і можуть бути пояснені гіперіндукцією імунної системи, спричиненої вагітністю та інфекцією SARS-CoV-2 [43]. Тим не менш, аналіз даних, наведених Liu et al., показує, що кількість лейкоцитів знаходиться на верхній межі норми діапазону значень для вагітних жінок. Крім того, легкий лейкоцитоз фізіологічно виникає в третьому триместрі. Рівень феритину в сироватці крові не був значно вищим, ймовірно, через більшу частоту залізодефіцитної анемії у групі вагітних [44].

При дослідженні стану гіперкоагуляції, що проявляється підвищенням рівня D-димеру та фібриногену та зниженням протромбінового часу, могло бути частково спричинено вагітністю. Це свідчить про підвищений ризик венозної тромбоемболії, пов'язаної з COVID-19, у інфікованих вагітних пацієнток порівняно з неінфікованими вагітними пацієнтками [45].

Нижчі рівні гемоглобіну, тромбоцитів, креатиніну та сечовини типові для вагітності внаслідок гемоділюції, збільшення швидкості ниркового кровотоку та пов'язаної з вагітністю тромбоцитопенії.

Зміни в рівнях іонів відбуваються через фізіологічні зміни під час вагітності, а саме зниження рівня магнію, кальцію та натрію.

Систематичний огляд і мета-аналіз показали підвищені шанси на госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії, потребу в інвазивній вентиляції та потребу в екстракорпоральній мембранній оксигенації для вагітних і нещодавно вагітних осіб порівняно з невагітними жінками репродуктивного віку [46]. Кілька досліджень показали, що інфекція SARS-CoV-2 під час вагітності підвищує ризик ускладнень вагітності. У систематичному огляді та мета-аналізі, який включав 42 дослідження за участю 438 548 вагітних, COVID-19 асоціювався з підвищеним ризиком прееклампсії, передчасних пологів і мертвородженням порівняно з відсутністю інфекції SARS-CoV-2 під час вагітності. Тяжкий перебіг COVID-19 був пов'язаний з прееклампсією, гестаційним діабетом, кесарським розтином, передчасними пологами, низькою вагою при народженні та надходженням до відділення інтенсивної терапії новонароджених порівняно з легким перебігом захворювання (визначається як позитивний тест на SARS-CoV-2 без серйозних симптомів) [47].

Дослідження, проведене в Колумбії, також показало значно підвищений ризик смерті серед вагітних порівняно з невагітними жінками репродуктивного віку. Встановлено, що ризик післяпологових ускладнень (гарячка, гіпоксія або необхідність повторної госпіталізації) був вищим серед пацієнток з COVID-19 (12,9 %) у порівнянні з тими, хто не мав COVID-19. Крім того, було ви-

значено декілька факторів ризику тяжких захворювань під час вагітності, у тому числі старший вік матері, високий індекс маси тіла та супутні екстрагенітальні захворювання до вагітності, такі як діабет і гіпертонія [48, 49].

Аналіз, зосереджений на впливі інфекції SARS-CoV-2 під час вагітності та прееклампсії, показали підвищені шанси на прееклампсію, еклампсію, гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів і синдром низької кількості тромбоцитів (HELLP-синдром) у вагітних з інфекцією SARS-CoV-2 порівняно з тими, хто не інфікований SARS-CoV-2. Підвищена ймовірність прееклампсії спостерігалася у пацієнтів як з безсимптомною, так і з симптоматичною інфекцією SARS-CoV-2, однак шанси були вищими серед пацієнтів із симптомами COVID-19 [50]. Різні дослідження виявили фактори ризику, пов'язані з поширеністю COVID-19 і тяжкими захворюваннями у вагітних жінок [51].

**Результати дослідження** демонструють зв'язок COVID-19 із гемостатичними та тромбоемболічними ускладненнями. Вагітність – протромботичний стан. Ймовірно, що COVID-19 посилює і без того підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень під час вагітності. При нещодавньому огляді, який включав 1630 вагітних жінок із підтвердженням COVID-19, встановлено, що у 15 жінок діагностовано коагулопатію, тромбоемболію, тромбоз глибоких вен або дисеміновану внутрішньосудинну коагулопатію, що свідчить про те, що COVID-19 підвищує ризик цих патологій [52].

Інше дослідження показало, що рівень венозної тромбоемболії та інфаркту міокарда був вищим у вагітних жінок на COVID-19, ніж у вагітних без COVID-19 [53]. Це може пояснити можливе підвищення рівня материнської смертності, пов'язаної з COVID-19, і підкреслює важливість ранньої тромбoproфілактики.

Дослідження, яке порівнює наслідки, пов'язані з кровотечею, у вагітних жінок із та без COVID-19, показало, що крововтрата та частота акушерських кровотеч не були вищими у вагітних із COVID-19 [54].

Дослідженнями в Ухані, які порівнювали вагітних жінок із підтвердженою COVID-19 і вагітних без COVID-19, встановлено, що існує підвищений ризик кесарського розтину у вагітних із COVID-19. Показання до кесарського розтину включали погіршення симптомів COVID-19, таких як задишка у матері [55].

Збільшення частоти кесарського розтину можна пояснити прямим впливом COVID-19 на здоров'я матері, а також підвищенням частоти патологій, опосередковано спричинених COVID-19 [53]. Результати дослідження демонструють, що частота кесарського розтину є вищою у жінок із підтвердженням COVID-19, однак ці показники значно відрізняються в різних країнах. Це може бути пов'язано з періодом часу, протягом якого проводилися ці дослідження, особливо якщо збір даних відбувався під час піку пандемії або на початку пандемії, коли акушери, які швидко

навчалися, могли мати нижчий поріг для положорозрішення шляхом кесарського розтину. Хоча абсолютний рівень передчасних пологів різниться між країнами, американські дослідження продемонстрували нижчі показники (12,0%), ніж європейські (19,0%) і китайські дослідження (17,0%), вплив COVID-19 є послідовним [56].

Робота виконана в рамках НДР кафедри «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування поєднаної патології внутрішніх органів» (№0122U002209).

## Висновки

Чутливість вагітних до інфекцій і стан гіперкоагуляції ставить їх у групу ризику щодо інфікування COVID-19 і підвищеного ризику ускладнень, пов'язаних з вагітністю, таких як викидні, передчасні пологи, прееклампсія та затримка розвитку плода.

Вагітні жінки особливо сприйнятливі до респіраторних інфекцій через фізіологічну адаптацію до вагітності (високе положення діафрагми, збільшення потреби в кисні, набряк дихальних шляхів, непереносимість гіпоксемії) та імунологічну модуляцію від прозапального стану (сприятливий для кліренсу клітин ангіогенез і ріст плода) протягом першого триместру до протизапального стану в поєднанні зі змищенням у бік гуморального імунітету (сприятливий для росту плода) у другий триместр, і, нарешті, досягнення другого прозапального стану протягом третього триместру (початок пологів).

Материнський лактоферин є вродженим регулятором імунно-відновних переходів на материнсько-фетальному інтерфейсі з багатофункціональними значеннями у противірусному захисті, імуномодуляції, регуляції запалення та окисно-відновному контролю метаболічних синдромів. Таким чином він може слугувати потужним вродженим фактором захисту від COVID-19 при вагітності та в післяпологовому періоді.

Лабораторні дані та результати візуалізації загальною є подібними як у вагітних, так і в групах невагітних. Результати тесту на коагуляцію, морфологію або рівень іонів у сироватці крові можна пояснити нормальними фізіологічними процесами, пов'язаними з вагітністю. Помірний і тяжкий клінічний перебіг COVID-19 у вагітних жінок пов'язаний з вищим рівнем маркерів запалення, крім сироваткового феритину, ніж у невагітних жінок.

Раннє виявлення та лікування COVID-19 у вагітних може допомогти запобігти негативним наслідкам для новонароджених і зменшити потенційні акушерські ускладнення, такі як переривання вагітності та передчасні пологи.

Важливо застосовувати мультидисциплінарний підхід при догляді за вагітними та породіллями з COVID-19 та надавати конкретні поради для зниження ризику ускладнень та госпіталізації у реанімацію.

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**Джерела фінансування:** самофінансування



## Література

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020[cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2023[cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 07];62:e62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458076/pdf/1678-9946-rimtsp-62-S1678-9946202062062.pdf> doi: 10.1590/s1678-9946202062062
4. Tang P, Wang J, Song Y. Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of 12 cases and a literature review. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 10];18(1):434. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215647/pdf/12884\\_2018\\_Article\\_2070.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215647/pdf/12884_2018_Article_2070.pdf) doi: 10.1186/s12884-018-2070-0
5. Dawood FS, Varner M, Tita A, Newes-Adeyi G, Gyamfi-Bannerman C, Battarbee A, et al. Incidence, clinical characteristics, and risk factors of SARS-CoV-2 infection among pregnant individuals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2022;74(12):2218-26. doi: 10.1093/cid/ciab713
6. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status-United States, 22 January-3 October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3
7. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 10];370:m3320. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459193/pdf/bmj.m3320.pdf> doi: 10.1136/bmj.m3320
8. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99(7):823-9. doi: 10.1111/aogs.13867
9. Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521-31. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
10. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 07];12(2):244. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077191/pdf/viruses-12-00244.pdf> doi: 10.3390/v12020244
11. Naidu SAG, Clemens RA, Pressman P, Zaigham M, Davies KJA, Naidu AS. COVID-19 during Pregnancy and Postpartum. *J Diet Suppl*. 2022;19(1):78-114. doi: 10.1080/19390211.2020.1834049
12. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A, et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury: a study of 68 cases with SARS-CoV-2 placentitis from 12 countries. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(6):660-6. doi: 10.5858/arpa.2022-0029-sa
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5
14. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intense Care Med*. 2020;46(5):846-8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
15. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(4):453-5. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2
16. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):418-23. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138
17. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res*. 2020;51(5):384-7. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019
18. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical transmission of SARS-CoV-2: what is the optimal definition? *Am J Perinatol*. 2020;37(8):769-72. doi: 10.1055/s-0040-1712457
19. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(1):23-32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089
20. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):35-53. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049
21. Gee S, Chandiramani M, Seow J, Pollock E, Modestini C, Das A, et al. The legacy of maternal SARS-CoV-2 infection on the immunology of the neonate. *Nat Immunol*. 2021;22(12):1490-502. doi: 10.1038/s41590-021-01049-2
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
24. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2023 Feb 10];15(6):e0234765. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310678/pdf/pone.0234765.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0234765
25. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
26. Vittori A, Lerman J, Cascella M, Gomez-Morad AD, Marchetti G, Marinangeli F, et al. COVID-19 pandemic acute respiratory distress syndrome survivors: Pain after the storm? *Anesth Analg*. 2020;131(1):117-9. doi: 10.1213/ane.0000000000004914
27. Namendys-Silva SA. ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart Lung*. 2020;49(4):348-9. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.03.012
28. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A singlecentered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*.

2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5

29. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–82. doi: 10.7326/m20-0504

30. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Koziulewicz D, Pawłowska M, Parczewski M, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: Recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):352-7. doi: 10.20452/pamw.15270

31. López M, Gonce A, Meler E, Plaza A, Hernández S, Martínez-Portilla RJ, et al. Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy: A Clinical Management Protocol and Considerations for Practice. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(7):519-28. doi: 10.1159/000508487

32. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. *Front Immunol [Internet].* 2019[cited 2023 Feb 13];10:2317. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813251/pdf/fimmu-10-02317.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2019.02317

33. Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta.* 2006;27(8):861–8. doi: 10.1016/j.placenta.2005.09.001

34. -Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020;22(2):72-3. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006

35. Stewart T, Lambourne J, Thorp-Jones D, Thomas D. Implementation of early management of iron deficiency in pregnancy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;258:60-2. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.12.055

36. Servante J, Swallow G, Thornton JG, Myers B, Munireddy S, Malinowski AK, et al. Haemostatic and thromboembolic complications in pregnant women with COVID-19: A systematic review and critical analysis. *BMC Pregnancy Childbirth [Internet].* 2021[cited 2023 Feb 07];21:108. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-021-03568-0> doi: 10.1186/s12884-021-03568-0

37. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ [Internet].* 2021[cited 2023 Feb 07];193(16):E540-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8084555/pdf/193e540.pdf> doi: 10.1503/cmaj.202604

38. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-86. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.054

39. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68-89. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009

40. Gold S, Saeed H, Mokhtari N, Chornock RL, Fries M, Overcash R, et al. 564 Comparison of clinical outcomes in pregnant women with and without COVID-19 based on disease severity. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2021[cited 2023 Feb 10];224(2):S357. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7848487/> doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.585

41. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2020;127(11):1374-80. doi: 10.1111/1471-0528.16339

42. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(5):714-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.9241

43. Wang MJ, Schapero M, Iverson R, Yarrington CD. Obstetric hemorrhage risk associated with novel COVID-19 diagnosis from a single-institution cohort in the United States. *Am J Perinatol.* 2020;37(14):1411-6. doi: 10.1055/s-0040-1718403

44. Society for Maternal-Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19 [Internet]. Society for Maternal-Fetal Medicine; 2021[cited 2023 Feb 07]. 33 p. Available from: [https://s3.amazonaws.com/cdn.sfmf.org/media/2734/SMFM\\_COVID\\_Management\\_of\\_COVID\\_pos\\_preg\\_patients\\_2-2-21\\_\(final\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.sfmf.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_(final).pdf)

45. Pineles BL, Stephens A, Narendran LM, Tigner MA, Leidlein C, Pedroza C, et al. The relationship between delivery and the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio in COVID-19: a cohort study. *BJOG.* 2021;129(3):493-9. doi: 10.1111/1471-0528.16858

46. Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, Zhang Y, Buka S, et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med [Internet].* 2020[cited 2023 Feb 13];18(1):330. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568966/pdf/12916\\_2020\\_Article\\_1798.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568966/pdf/12916_2020_Article_1798.pdf) doi: 10.1186/s12916-020-01798-1

47. Zhang J, Zhang Y, Ma Y, Ke Y, Huo S, He L, et al. The associated factors of cesarean section during COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in nine cities of China. *Environ Health Prev Med [Internet].* 2020[cited 2023 Feb 10];25(1):60. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547292/pdf/12199\\_2020\\_Article\\_899.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547292/pdf/12199_2020_Article_899.pdf) doi: 10.1186/s12199-020-00899-w

48. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:490–501. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.034

49. Viana J, van Dorp CH, Nunes A, Gomes MC, van Boven M, Kretzschmar ME, et al. Controlling the pandemic during the SARS-CoV-2 vaccination rollout. *Nat Commun [Internet].* 2021[cited 2023 Feb 07];12:3674. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8209021/pdf/41467\\_2021\\_Article\\_23938.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8209021/pdf/41467_2021_Article_23938.pdf) doi: 10.1038/s41467-021-23938-8

50. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Maternity Royal Colleges welcome increased COVID-19 vaccine uptake in pregnant women [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2022[cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/news/maternity-royal-colleges-welcome-increased-covid-19-vaccine-uptake-in-pregnant-women/>

51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 16 [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2022[cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilfsj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>

52. Mithal LB, Otero S, Shanes ED, Goldstein JA, Miller ES. Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(2):192-94. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.035

53. Prah M, Golan Y, Cassidy AG, Matsui Y, Li L, Alvarenga B, et al. Evaluation of transplacental transfer of mRNA vaccine products and functional antibodies during pregnancy and early infancy. *medRxiv [Internet].* 2021[cited 2023 Feb 07];2021.12.09.21267423. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8687468/> doi: 10.1101/2021.12.09.21267423



54. Shimabukuro TT, Shin YK, Tanya RM, Pedro LM, Titilope O, Lakshmi P, et al. Preliminary findings of mRNA COVID-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med.* 2021;384:2273-82. doi: 10.1056/NEJMoa2104983
55. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *JAMA.* 2021;326(8):728-35. doi: 10.1001/jama.2021.11035
56. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med.* 2021;27(10):1693-5. doi: 10.1038/s41591-021-01490-8

## PECULIARITIES OF THE COURSE OF THE DISEASE IN WOMEN WITH COVID-19

*V.D. Moskaliuk, O.M. Yuzko, L.V. Dubyk, N.V. Chernetska*

**Bukovinian State Medical University  
(Chernivtsi, Ukraine)**

### Summary

The study was carried out within the framework of the research work "Clinical and pathogenetic substantiation of differentiated treatment of combined pathology of internal organs" (№0122U002209).

One of the most crucial topics at the moment is the viral infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which has acquired not only medical, but also, of course, social significance. The COVID-19 pandemic has challenged healthcare systems around the world.

Pregnant women are the most vulnerable category of people, along with the elderly. Due to low immune reactivity, they are more susceptible to severe complications than others, which makes the problem of pregnancy in patients with COVID-19 a pressing issue.

A successful pregnancy requires changes in the immune system of the pregnant woman to tolerate a genetically foreign fetus. These changes in the immune system, as well as in the cardiac, pulmonary, and other systems, can lead to increased susceptibility or increased morbidity and mortality due to infection during pregnancy. Considering the physiological adaptations associated with pregnancy, we found that the high metabolic demand to maintain normal intrauterine development increases the burden of oxidative stress during pregnancy. Intracellular redox changes associated with acute phase reactions at the maternal-fetal interface may be enhanced during pregnancy. Notably, mother-to-fetal transmission of SARS-CoV-2 has not been detected in most COVID-19 pregnancies. This relative absence of vertical transmission may be due to the presence of lactoferrin in the placenta, amniotic fluid, and breast secretions. However, the cytokine storm induced during COVID-19-associated pregnancies can cause severe inflammatory damage to the fetus and, if left uncontrolled, can subsequently lead to autism spectrum disorders and brain developmental abnormalities in newborns. Given this serious health threat to a child's growth and development, preventing COVID-19 during pregnancy should be a priority.

We aimed to study risk factors and assess the course of pregnancy in women with COVID-19.

**Key words:** Pregnancy; COVID-19; SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 Vaccine; Intrauterine Transmission; Lactoferrin; D-dimer; Cytokine Storm; Coagulopathy; Coagulation; Thrombosis.

### Контактна інформація:

**Москалюк Василь Деонісійович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** vdmoskaliuk@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6206-1210>

**Юзько Олександр Михайлович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** prof.yuzko@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

**Дубик Людмила Василівна** – доктор філософії, асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** moskaljuk.ljuda@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-8307-1733>

**Чернецька Наталія Василівна** – доктор філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)  
**e-mail:** chernetskanatalia@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-5156-1313>

### Contact Information:

**Vasyl Moskaliuk** – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** vdmoskaliuk@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6206-1210>

**Oleksandr Yuzko** – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** prof.yuzko@gmail.com  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-1270-9095>

**Ludmyla Dubyk** – PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** moskaljuk.ljuda@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-8307-1733>

**Natalia Chernetska** – PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)  
**e-mail:** chernetskanatalia@ukr.net  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-5156-1313>



Надійшло до редакції 23.03.2023 р.  
Підписано до друку 30.03.2023 р.