

УДК:616.9:578.834.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ COVID-19

Салохиддинова М.М.

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

Турдимуратова К.М.

Ташкентская Медицинская Академия

**Введение:** COVID-19 может вызвать различные серьезные осложнения во время беременности из-за его воздействия на мать и плод. В данной статье описаны изменения клинико-лабораторных показателей при течении COVID-19 у беременных.

**Методы и материалы:** Набор пациенток в исследование проводился в период декабрь 2020 г. - декабрь 2021 г. Всего в проспективное интервенционное исследование были включены 60 пациенток. У всех обследуемых групп женщин брали материал для Экспресс тест на коронавирус: от носовой слизи.

**Результаты.** Беременные женщины, инфицированные COVID-19, чаще предъявляли жалобы на заложенность носа, потерю обоняния, слабость, кашель и боль в горле, в то время как лихорадка и кашель были менее распространены. Исследования показали, что беременность увеличивает риск госпитализации в отделение интенсивной терапии и вентиляции легких по сравнению с небеременными женщинами с COVID-19, а также связана с повышенным уровнем смертности (0,90% против 0,55%).

**Заключения.** Беременные женщины с COVID-19 имеют повышенный риск госпитализации в отделение интенсивной терапии и вентиляции легких по сравнению с небеременными женщинами с этим заболеванием

**Ключевые слова:** COVID-19, беременность, температура, кашель.

**Introduction:** COVID-19 can cause various serious complications during pregnancy due to its impact on the mother and fetus. This article describes changes in clinical and laboratory parameters during the course of COVID-19 in pregnant women.

**Methods and Materials:** Patient enrollment in the study was conducted from December 2020 to December 2021. A total of 60 patients were included in the prospective interventional study. Nasal swab samples were collected from all women in the study group for rapid coronavirus testing.

**Results:** Pregnant women infected with COVID-19 more frequently reported symptoms such as nasal congestion, loss of smell, weakness, cough, and sore throat, while fever and cough were less common. The study showed that pregnancy increases the risk of hospitalization in intensive care units and the need for lung ventilation compared to non-pregnant women with COVID-19, and is associated with an increased mortality rate (0.90% vs 0.55%).

**Conclusions:** Pregnant women with COVID-19 have an increased risk of hospitalization in intensive care units and the need for lung ventilation compared to non-pregnant women with this disease.

**Keywords:** COVID-19, pregnancy, temperature, cough.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), репродуктивное здоровье - это состояние физического, умственного и социального благополучия по всем пунктам, относящимся к репродуктивной системе на всех стадиях жизни. Главной функцией репродуктивной системы женщины является способность к зачатию, вынашиванию и рождению здорового потомства.

Влияние COVID-19 на репродуктивную функцию. Исследования по оценке влияния SARS-CoV-2 на репродуктивную систему человека можно разделить на 3 группы: (1) исследования по выявлению экспрессии рецепторов к SARS-CoV-2 в тканях репродуктивных органов; (2) исследования по выявлению SARS-CoV-2 в секретах и клетках органов репродуктивной системы (влагалищном отделяемом, ооцитах, эякуляте); (3) исследования по влиянию перенесенного COVID-19 на овариальный резерв у женщин и сперматогенез/гормональный профиль у мужчин.

Беременные женщины подвержены повышенному риску заражения вирусными респираторными инфекциями ввиду физиологических изменений в органах иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем. Согласно результатам ряда исследований, заболеваемость у беременных COVID-19 превышает общепопуляционные показатели [1,2]. Адаптация иммунной системы беременной женщины, направленная на вынашивание аллоантигенного плода, приводит к изменению иммунного ответа на инфекции, возникшие во время беременности [3]. На животных моделях было показано, что экспрессия и активность ACE2, увеличивается в почках, матке и плаценте во время беременности [4-8]. Таким образом, можно предположить, что репродуктивные органы являются потенциальными мишенями для SARS-CoV-2. Учитывая вышеизложенное, беременных, инфицированных SARS-CoV-2, рекомендовано рассматривать как группу высокого риска тяжелой заболеваемости и смертности от COVID-19 [9,11-15].

Наиболее распространенными клиническими симптомами COVID-19 у беременных являются лихорадка (68%) и кашель (34%), наряду с другими симптомами, включая одышку (12%), диарею (6%) и недомогание (12%) [45], клинические проявления сопоставимы с таковыми у небеременных женщин [46, 47]. Частота бессимптомного течения составляет 88% [8,10]. Среди лабораторных показателей у беременных чаще наблюдаются лейкоцитоз (27% против 14%) и тромбоцитопения (18% против 12,5%), реже выявляется повышение С-реактивного белка (52% против 81%) по сравнению с небеременными пациентками. Частота лейкопении и лимфопении сопоставима в обеих группах [15]. Частота диагностируемой пневмонии у беременных достигает 71,2% [4,6]. При компьютерной томографии чаще всего наблюдаются признаки затемнения по типу «матового стекла» (57%) [2]. Согласно данным мета-анализа, среди беременных наблюдается повышенная частота летальных исходов на фоне COVID-19 (11,3% (9,6-13,3) против 6,4% (4,4-8,5)) [7]. Наиболее высокий риск развития тяжелых форм COVID-19 наблюдается у беременных с отягощенным соматическим анамнезом, имеющих хронические заболевания легких, в том числе бронхиальную астму средней и тяжелой степени тяжести, хроническую болезнь почек, заболевания печени, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, онкологические заболевания и ожирение (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>). Также беременность ассоциирована со значительно повышенным риском госпитализации (ОШ, 5,4; 95% ДИ, 5,1— 5,6), госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ, 1,5; 95% ДИ, 1,21,8) и потребности в искусственной вентиляции легких (ОШ, 1,7; 95% ДИ, 1,22,4). Частота преэклампсии среди госпитализированных пациенток составляет 16,2% [16].

В данной статье описаны изменения клинико-лабораторных показателей при течении COVID-19 у беременных.

**Методы и материалы.** Набор пациенток в исследование проводился в период декабрь 2020 г. - декабрь 2021 г. Всего в проспективное интервенционное исследование были включены 60 пациенток. Пациентки были стратифицированы по возрасту: группа 1- пациентки раннего репродуктивного возраста (РРВ) (<35 лет) (n=45),

группа 2 - пациентки позднего репродуктивного возраста (>30 лет) (n=15).

Сбор клинического материала проводился на городской родильных комплекса № 3 г. Ташкента с 2020г по 2021 гг.

Все пациентки были в сроках беременности 22-37 неделя в возрасте от 21 до 39 лет, находившихся в отделениях патологический беременностей в городской родильных комплекса № 3 г. Ташкента. Обследовать 3 группы женщин фертильного возраста:

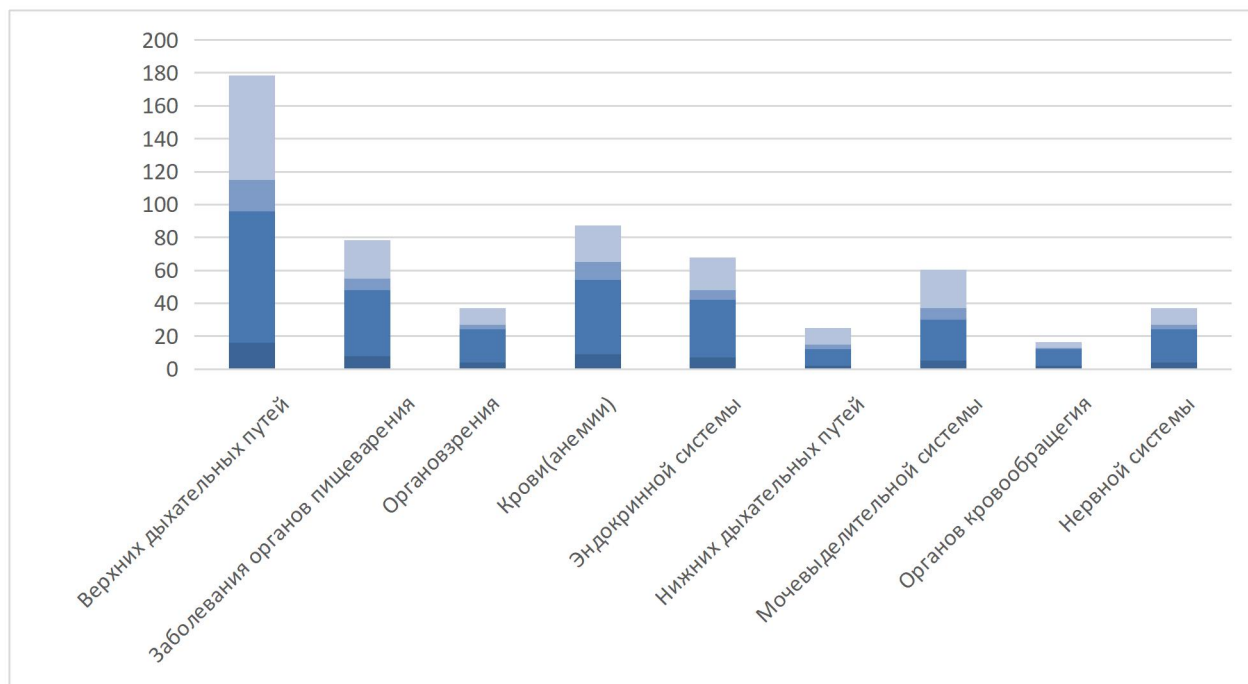
1. Здоровые. (Контрольная группа)
2. Зараженные-беременные
3. Послеродой период.

При клиническом обследовании указанного контингента женщин тщательно изучался анамнез, включающий: перенесенные инфекционные заболевания, гинекологические заболевания. Подробно изучался характер становления менструальной функции, репродуктивной функции, течение и исход предыдущих беременностей и родов. Проводилось тщательное клиническое обследование, при котором учитывалось общее состояние женщины, характер телосложения, состояние внутренних органов, данные клинических анализов: УЗИ матки, компьютерная томография грудной клетки, ЭХКГ, ОАК, БАК, пулсоксиметрия. Кроме этого, в первые минуты жизни новорожденных осматривали совместно с неонатологом, оценивали их состояние по шкале Апгар. По клиническим признакам оценивали их доношенность и зрелость. Критериями включения в исследование были наиболее распространенных симптомами: температура, лихорадка, кашель, слабость, сатурация, показатели крови(ОАК, коагулограмма, БАК).

Определение РНК SARS-CoV-2. Идентификация вируса проводилась в лаборатории молекулярно-генетических методов с помощью «Набора реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) (SARS-CoV-2/SARS-CoV)» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия) в лаборатории молекулярно-генетических методов института репродуктивной генетики.

Экспресс тест на заражение коронавирусом. У всех обследуемых групп женщин брали материал для Экспресс тест на коронавирус: от носовой слизи. Затем из полученного материала, используя метод коллоидного золота (Colloidal Gold Method), мы получали качественный ответ и определения антигена SARS-COV-2 Nucleocapsid (N). (Китай, Nanjing Synthgene Medical Technology Co.)

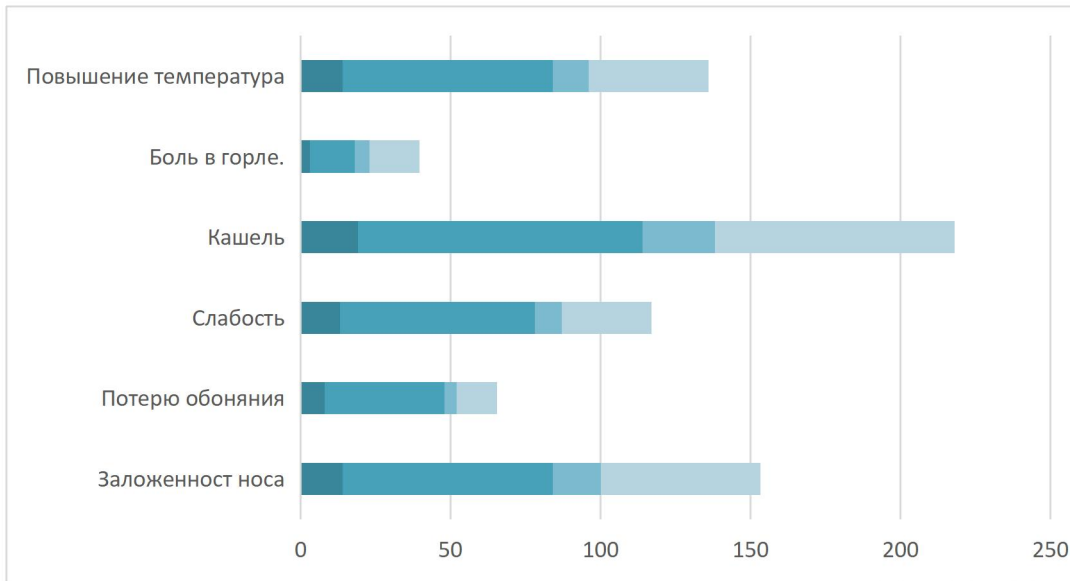
**Результаты исследования.** Средний возраст беременных составил  $30,2 \pm 0,9$  лет. Женщины преимущественно имели высшее (39,5%) и среднее профессиональное (47,4%) образование. Анамнестически выявлены хронические соматические заболевания верхних дыхательных путей (ринит, тонзиллит)-81,6%, заболевания органов пищеварения (хронический гастрит, панкреатит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический геморрой)-36,8%, органов зрения (миопия, ангиопатия сетчатки)- 28,9%, анемия (преимущественно 1 степени)- 26,3%, болезни эндокринной системы (тиреотоксикоз, ожирение)- 23,7% (рис.1).



**Рис.1. Структура соматической патологии**

79 % женщин имели в анамнезе гинекологические заболевания (эндометрит, вагинит, кисты яичника, полипы цервикального канала и эндометрия). Вакцинированных среди поступивших не было. Жалобы при заболевании новой коронавирусной инфекцией преимущественно предъявлялись на заложенность носа, потерю обоняния, слабость, кашель и боль в горле (рис.2). Наиболее распространенными симптомами, о которых сообщили беременные женщины с COVID-19 в исследованиях были лихорадка (19,07%) и кашель (28,79%). Распространенность этих двух симптомов была намного ниже, чем те, о которых сообщалось в другом систематическом обзоре (лихорадка (40%) и кашель (41%)). Этот предыдущий систематический обзор также

показали, что у беременных женщин с COVID-19 вероятность появления этих симптомов ниже, чем у небеременных женщин репродуктивного возраста с COVID-19. Более низкая частота лихорадки может быть связана с различными определениями и измерениями температуры тела между включенными исследованиями. Например, в одном из исследований предоставили данные только для температуры тела > 38 ° C, которые были приняты за данные для лихорадки [5]. Беременность связана с повышенным риском госпитализации в отделение интенсивной терапии и вентиляции легких. Об этом говорится в исследованиях, которые обнаружили, что беременные и недавно забеременевшие женщины с COVID-19 имели более высокие риски на госпитализацию в отделение интенсивной терапии по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста с COVID-19. Кроме того, в ретроспективных когортных исследованиях также было отмечено, что у женщин с COVID-19 были более высокие показатели интубации, госпитализации в отделение интенсивной терапии и преждевременных родов по сравнению с беременными женщинами без COVID-19 [5]. Уровень смертности беременных женщин с COVID-19 был выше по сравнению с небеременными женщинами с COVID-19 (0,90% против 0,55%) [5].



**Рис.2. Жалобы при заболевании новой коронавирусной инфекцией**

Изменения биохимических анализов крови не обладают должной информативностью, так как для беременных женщин не определены нормальные значения. Встречается гипопропротеинемия (42,1%), глюкоземия (28,9%), повышение уровня холестерина (7,9%), АЛТ и АСТ (7,9%), фибриногена (57,9%), уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (21,1%). Показательными являются такие изменения в крови как анемия (63,2%) и тромбоцитопения (10,5%). В одном из исследований сообщается о лимфопении и лейкоцитозе, об анемии и повышенном уровне С-реактивного белка (СРБ) .

**Таблица 3.1**  
**Клинический и лабораторный показатели**

Показатели	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2	P
Год	28±2	27±3	28±1	≤0,001
Беременности	2±1	2±1	2±1	≤0,001
Срок беременности	30±2	31±2	34±2	≤0,001
Температура	36±2	37±2	37±2	≤0,001
Гемоглобин	104±8	95±12	90±6	≤0,001
Лейкоцитоз	7±2	7±3	7+1	≤0,001
Sp O <sub>2</sub>	94±2	94±2	95+1	≤0,001
Частота дыхания	20±2	20±2	20±2	≤0,001
Фибриноген	3,2±0,9	3,6±0,6	3,2±,8	≤0,001

Осложнениями настоящей беременности в основном явились: анемия 1 степени (26,3%), многоводие (15,8%), хроническая гипоксия плода (13,2%), задержка роста плода 1 степени (10,5%) и угроза прерывания беременности (10,5%) (рис.4).

**Таблица 3.1**

**Осложнения настоящей беременности при COVID-19**

Осложнения настоящей беременности	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2	P
Год	28±2	27±3	28±1	≤0,05
Беременности	2±1	2±1	2±1	
Срок беременности	30±2	31±2	34±2	
Преэклампсия	6±2	7±2	15	
Многоводие	2	5±2	9	
Хроническая гипоксия плода	1	7±3	7+1	
Задержка роста плода 1 степени	0	4	5	
Угроза прерывания беременности	0	7	4	

Заражение COVID-19 может привести к увеличению частоты неблагоприятных исходов беременности, таких как задержка роста плода, преждевременные роды и перинатальная смертность. Будет важно оценивать популяционные данные об этих исходах по мере их поступления, чтобы выявить тенденции, связанные с пандемией COVID-19 .

**Обсуждения.** В некоторых статьях отмечается, что COVID- 19 беременные женщины переносят легче, чем пациенты в целом[3,5,16]. Однако авторы подобных работ отмечают, что это явление может быть вызвано и другими факторами, такими как, например, юный возраст пациенток или обязательное тестирование всех беременных на коронавирус нового типа.

В некоторых работах отмечается, что беременные женщины с диагнозом COVID-19 не имеют высокой температуры до родов, начальные проявления заболевания представлены легкими респираторными симптомами, а повышение температуры появляется только после родов[7,9,12]. В исследовании, проведенном Н. Chen и соавт., девяти беременным женщинам с COVID-19 было проведено кесарево сечение в III триместре беременности. У 7 женщин поднялась температура. Также наблюдались и другие симптомы COVID-19: кашель (у 4 пациенток), миалгия (у 3), боль в горле (у 2) и недомогание (у 2 пациенток). В двух случаях наблюдался дистресс плода. У 5 из 9 женщин наблюдалось повышение концентрации аминотрансферазы. Сделаны выводы о том, что клинические признаки пневмонии COVID-19 в целом были аналогичны признакам, характерным для группы небеременных женщин с COVID-19. Имеются работы по анализу осложнений беременности, возникших после инфицирования другими патогенными коронавирусами, такими как SARS-CoV и MERS-CoV. В таких работах проводится аналогия с SARS-CoV-2, и либо делается вывод о том, что такие коронавирусы обладают потенциалом вызывать тяжелые материнские и перинатальные исходы, значит, и к SARS-CoV-2 нужно относиться с определенной осторожностью, либо, что SARS-CoV-2 обладает меньшим потенциалом вызывать тяжелые исходы, чем коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV.

**Заключения.** Новой коронавирусной инфекцией у беременных могло протекать и бессимптомно, и могло иметь ряд осложнений. Осложнениями при беременности явились анемия, многоводие, хроническая гипоксия плода, задержка роста плода, угроза прерывания беременности. Осложнения в родах-первичная слабость родовой деятельности, несвоевременный разрыв плодных оболочек,

кровотечение в последовом периоде. Беременные, перенесшие новую коронавирусную инфекцию должны быть отнесены в группу высокого риска по осложнениям беременности и родов.

#### Литературы:

1. Стома И.О. Общая Вакцинология. Минск: Профессиональные издания; 2022. 235 с.
2. Nusinovici S., Seegers H., Joly A., Beaudreau F., Fourichon C. A side effect of decreased fertility associated with vaccination against bluetongue virus serotype 8 in Holstein dairy cows. *Prev Vet Med.* 2011; 101(1—2):42—50.
3. Segal L., Wilby O.K., Willoughby C.R., Veenstra S., Deschamps M. Evaluation of the intramuscular administration of Cervarix™ vaccine on fertility, pre- and post-natal development in rats. *Reprod Toxicol.* 2011; 31(1):111-20.
4. Wacholder S., Chen B.E., Wilcox A., Macones G., Gonzalez P., Befano B., et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ.* 2010; 340:c712.
5. Panagiotou O.A., Befano B.L., Gonzalez P., Rodriguez A.C., Herrero R., Schiller J.T., et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. *BMJ.* 2015; 351:h4358.
6. Wiesen A.R. Relationship Between Prepregnancy Anthrax Vaccination and Pregnancy and Birth Outcomes Among US Army Women. *JAMA.* 2002; 287(12):1556-60.
7. Catherino W.H., Levi A., Kao T.C., Leondires M.P., McKeeby J., Segars J.H. Anthrax vaccine does not affect semen parameters, embryo quality, or pregnancy outcome in couples with a vaccinated male military service member. *Fertil Steril.* 2005; 83(2):480-3.
8. Carp H.J.A., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun.* 2012; 38(2-3):266-74.
9. Perricone C., Colafrancesco S., Mazor R.D., Soriano A., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun.* 2013; 47:1-16.
10. Kanduc D. Peptide cross-reactivity the original sin of vaccines. *Front Biosci.* 2012; 4(4):1393-1401.
11. Bentov Y., Beharier O., Moav-Zafir A., Kabessa M., Godin M., Greenfield C.S., et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Hum Reprod.* 2021; 36(9):2506-13.
12. Orvieto R., Noach-Hirsh M., Segev-Zahav A., Haas J., Nahum R., Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol.* 2021; 19(1):69.
13. Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Менжинская И.В., Гус А.И., и др. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2021; 7:81-6.
14. Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., и др. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин. *Акушерство и гинекология.* 2021; 7:88-94.



15. Lifshitz D., Haas J., Lebovitz O., Raviv G., Orvieto R., Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine detrimentally affect male fertility, as reflected by semen analysis? *Reprod Biomed Online*. 2022; 44(1): 145-9.
16. Gonzalez D.C., Nassau D.E., Khodamoradi K., Ibrahim E., Blachman-Braun R., Ory J., et al. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021; 326(3):273-4.