

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БАЛАН АННА ВІКТОРІВНА

УДК 578.834:616.988.7-036.1-06:618.36-008.6:616.151.5:618.3/.7-07:577.2

ДИСЕРТАЦІЯ

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ У ЖІНОК З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

14.01.01 – Акушерство та гінекологія

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А.В. Балан

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Карлова Олена Олександрівна доктор медичних наук,
професор НУОЗ України імені П.Л. Шупика

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Балан А.В. Перебіг вагітності та перинатальні наслідки у жінок з коронавірусною хворобою. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина (спеціалізація 14.01.01 – Акушерство та гінекологія). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2025.

Коронавірусна хвороба, спричинена вірусом SARS-CoV-2, має пандемічний характер розповсюдження та стала серйозним викликом для систем охорони здоров'я.

Збільшення материнської смертності при оцінці непрямих наслідків COVID-19 диктує виклик акушерсько-гінекологічній службі всього світу.

Протягом вагітності жінки перебувають у фізіологічному стані гіперкоагуляції, що характеризується підвищеним рівнем факторів згортання крові та зменшенням рівнів фібринолітичних факторів, що сприяє посиленню внутрішньосудинного запалення та пошкодженню ендотеліальних клітин під час інфікування SARS-CoV-2.

Це призводить до розвитку системного запалення та мікроциркуляторної дисфункції, яка проявляється вазоконстрикцією і, як наслідок, ішемією, що підвищує ризик тромботичних ускладнень.

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення перебігу вагітності на фоні коронавірусної хвороби, попередження перинатальних наслідків, впровадження нової тактики ведення вагітності у жінок, чий перебіг ускладнився коронавірусною хворобою.

У дисертації наведено результати проспективного дослідження. Проаналізовано результати клініко-діагностичних та інструментальних методів дослідження, аналіз особливостей перебігу вагітності, даних проведеного ультразвукового дослідження з доплерометрією для оцінки

внутрішньоутробного стану плода та фетоплацентарного комплексу, проведено та оцінено результати кардіомоніторингу плода, ультразвукового дослідження легень.

Критерії включення: вагітні жінки з коронавірусною хворобою легкого, середнього та важкого ступеня тяжкості віком від 18 до 40 років з терміном гестації від 22 до 41 тижнів, одноплідною вагітністю.

Критерії виключення з дослідження: наявність гострої інфекційної патології у вагітних (ВІЛ-інфекція, гострий вірусний гепатит, TORCH-інфекція), соматична патологія в стадії декомпенсації (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гостра та хронічна ниркова недостатність), шкідливі звички, багатоплідна вагітність, неповнолітні вагітні.

На першому етапі дослідження проведено загально-клінічне обстеження вагітних згідно мети нашої роботи та поставлених завдань.

На другому етапі вивчено, які порушення гомеостазу виникають на фоні коронавірусної хвороби, як дані зміни впливають на внутрішньоутробний стан плода та які порушення виникають в комплексі «мати-плацента-плід».

На третьому етапі проведено оцінку ефективності запропонованого комплексу профілактично-діагностичних заходів у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою.

У роботі застосовані загальноклінічні, ультразвукові, імуноферментні, гематологічні, статистичні методи дослідження.

Середній вік обстежуваних вагітних I групи становив $30,8 \pm 2,81$ років, а в пацієнтів II групи – $32,9 \pm 5,2$ роки.

Термін гестації на момент проявів симптомів коронавірусної хвороби у 82 (68,3%) жінок I групи становив від 22 до 37 тижнів, у 38 (31,7%) жінок – ≥ 37 тижнів, тоді як в пацієнтів II групи у 29 (72,5%) жінок становив від 22 до 37 тижнів, у 11 (27,5%) жінок – ≥ 37 тижнів.

Серед вагітних I групи легкий перебіг коронавірусної хвороби спостерігався у 48 (40%) жінок, середнього ступеня тяжкості – у 72 (60%) вагітних.

Симптоми коронавірусної хвороби, що відмічали вагітні, були такими: гіпертермія – температура тіла $\geq 37,0^{\circ}\text{C}$ (85 вагітних – 70,8%), загальна слабкість (103 вагітні – 85,8%), втрата відчуттів запаху та смаку (27 вагітних – 22,5%), катаральні явища (69 вагітних – 57,5%), задишка (65 вагітних – 54,2%).

Під час обстеження вагітних з легким та середнім перебігом коронавірусної хвороби тахікардія відмічалася у 78 жінок (65%), сатурація $\geq 95\%$ – у 93 вагітних (77,5%), зниження сатурації до 92-94% – у 27 вагітних (22,5%).

У 72 (60,0%) вагітних I групи діагностувалася пневмонія з різним ступенем ураження легень, тоді як у пацієнтів II групи – 40 (100,0%)

При вивченні загальноклінічних гематологічних показників звертало на себе увагу достовірно більша частота лейкоцитозу в II групі, що у 2,7 разів перевищував показник групи контролю.

Спостерігався зсув лейкоцитарної формули вліво у жінок II групи, що мав достовірну різницю з пацієнтками контрольної групи, показник паличкоядерних нейтрофілів у пацієток I групи перевищував показник контрольної групи у 3,3 рази.

У пацієток з важким перебігом COVID-19 достовірно частіше виявлена лімфоцитопенія в порівнянні з I та контрольною групами.

Показник тромбоцитів у жінок II групи був нижчим, ніж у вагітних I та контрольної груп в 3 та 2,6 рази відповідно.

Згідно дослідженням коагулограми, підвищення концентрації D-димеру, загального фібриногену та РФМК було найбільш значущим відхиленням від норми. Середнє значення D-димеру в I групі вагітних дорівнювало $3257,25 \pm 297,34$ нг ФЕО/мл, що у 2,3 рази перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,05$).

За результатами дослідження показників гемостазу отримано такі середні значення в I групі: МНВ – $0,7 \pm 0,06$; АЧТЧ – $19,75 \pm 1,8$ с, ПЧ – $9,1 \pm 0,83$ с; протромбін за Квіком – $147,18 \pm 13,44\%$, що не мало достовірної різниці від жінок контрольної групи, тоді як фібриноген загальний становив $7,6 \pm 0,69$ г/л, що в 2,2 рази перевищував рівень фібриногену контрольної групи ($p < 0,05$). Середнє

значення кількості тромбоцитів в І групі дорівнювало $345,65 \pm 31,55 \times 10^9/\text{л}$, в контрольній – $296,23 \pm 46,84 \times 10^9/\text{л}$.

Звертає на себе увагу значне підвищення РФМК саме у пацієток І групи, що в 2,7 рази перевищувало показник контрольної групи ($p < 0,05$).

Аналогічна картина спостерігалась у жінок ІІ групи, рівень фібриногену у жінок ІІ групи перевищував в 2,3 рази, а рівень РФМК в 2,9 разів в порівнянні з контрольною групою відповідно.

Отримані результати СРБ у пацієнтів ІІ групи були вищими в порівнянні з І групою в 2,4 рази та майже в 14 разів з контрольною групою відповідно ($p < 0,05$). Рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 в ІІ групі значно перевищував рівень даного показника в І та контрольній групах – в 6,7 та 12,2 разів відповідно ($p < 0,05$). У вагітних ІІ групи відмічалось підвищення рівня прокальцитоніну в порівнянні з пацієнтками інших груп ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з приєднанням бактеріальної інфекції або розвитком у пацієнтів запального синдрому та COVID-19-асоційованого пневмоніту з ендотеліальною дисфункцією.

У жінок з важкою формою коронавірусної хвороби достовірно частіше спостерігається патологічна оцінка за шкалою Фішера (< 7 балів), на відміну від пацієток І та контрольної груп (80,0% проти 35,0% та 5,0% відповідно).

Аналіз кардіотокограми згідно критеріїв Dawes-Redman виявив ознаки порушення реактивності серцевої діяльності плодів у більшості пацієток з коронавірусною хворобою, при цьому найчастіше саме у жінок ІІ групи в порівнянні з І та контрольною групами.

Так, показник STV $< 4,0$ відмічався в 2,3 та 4,6 разів частіше у пацієток ІІ групи, ніж у І та контрольній групах відповідно; ознаки дистресу плода за оцінкою КТГ відмічені у 65,0% жінок ІІ групи, що в 2 рази вище, ніж у жінок І групи та в 6,5 разів вище, ніж у пацієток контрольної групи.

На фоні коронавірусної хвороби з важким перебігом достовірно частіше, ніж у жінок контрольної групи спостерігалися наступні гестаційні та перинатальні ускладнення: загроза передчасних пологів – у 23 (57,5%) проти

9 (22,5%) вагітних, а також структурні зміни плаценти – 27 (67,5%) проти 1 (2,5%) відповідно.

При цьому у пацієнток II групи структурні зміни плаценти діагностовано в 2,5 рази частіше, ніж у вагітних I групи, агідрамніон - в 6 разів, порушення плодово-плацентарного кровотоку I-II ст. - в 2,6 разів та III ст. - в 2,2 рази частіше відповідно ($p < 0,05$).

При проведенні УЗД з доплерометрією у вагітних досліджуваних груп з коронавірусною хворобою виявлено достовірне підвищення ПІ в артерії пуповини (у жінок I та II груп відповідно до контрольної групи у 1,6 та 2 рази частіше ($p < 0,05$)), що вказує на порушення фето-плацентарного кровоплину.

Зміни ПІ СМА у I групі обстежених відповідав аналогічним значенням в контрольній групі, у II групі – вірогідно знижений відповідно до показників контрольної групи у 1,9 разів ($p < 0,05$), що вказує на централізацію кровообігу плода.

Показники ПІ (сумарного) МА у I та II групах пацієнтів статистично значуще перевищував показники групи контролю у - 1,56 та 1,8 разів відповідно, що є маркером розвитку ЗРП.

Дистрес плода у жінок II групи діагностовано в 2,2 рази частіше, ніж у вагітних I групи та у 26 разів більше відносно контрольної групи.

В структурі перинатальних ускладнень було відмічено, що у немовлят I та II групи спостерігається висока частка народження дітей в стані асфіксії – 29,2% та 65,0% проти 2,5% в контрольній групі. Легка асфіксія спостерігалася у 17,5% немовлят I групи, 27,5% немовлят II групи.

Помірна асфіксія діагностовано в 2,7 разів частіше у немовлят II групи, ніж в I групі ($p < 0,05$). У немовлят контрольної групи дане ускладнення не спостерігалось.

Лише у дітей I та II групи зустрічалась асфіксія тяжкого ступеня – 2,5% та 9,0% відповідно ($p < 0,05$).

Високий відсоток внутрішньоутробної пневмонії діагностовано у дітей І та ІІ групи – 10,8% та 27,5% ($p < 0,05$), на відміну від немовлят контрольної групи, у яких дана патологія не спостерігалась.

При макроскопічному вивченні плаценти ішемічні інфаркти плаценти виявлені у 60% жінок І групи та у 80% вагітних ІІ групи.

У 4 (40,0%) пацієнток І групи та 6 (60,0%) ІІ групи в плацентарній тканині відмічене виражене повнокрів'я, ділянки різних за розмірами крововиливів; ворсини плаценти з ділянками фібриноїдних некрозів та вогнищами атрофії синцитіотрофобласту. У частині спостережень виявлено ізольовані ворсини з явищами базofilного некрозу. У 2 (20,0%) випадках І групи та 5 (50,0%) випадках ІІ групи ворсини містили незрілі клітини, що свідчить про помірну дисоціацію ступеня диференціювання при збереженні відповідності гестаційному терміну.

У 6 (60,0%) плацентах І групи та 8 (80,0%) плацентах ІІ групи в оболонках відмічаються різні за розмірами крововиливи з ділянками реканалізації тромбів.

На підставі отриманих результатів запроваджена тактика ведення та спостереження жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою.

В комплексі профілактично-діагностичних заходів застосовувалися низькомолекулярні гепарини та дезагреганти, що дозволило знизити частоту перинатальних ускладнень (структурні зміни плаценти у вагітних групи А – 20,0% проти 53,3% у жінок групи В, маловоддя 16,7% проти 46,7%, ЗРП 13,3% проти 33,3%, порушення плодово-плацентарного кровотоку ІІІ ст. 3,33% проти 36,7%, дистрес плода 3,33% проти 36,7%, стан асфіксії у новонароджених 3,33% проти 36,7% відповідно). Антенатальна загибель плода зустрічалась лише у вагітних групи В (3,3%).

Ключові слова: Коронавірусна хвороба, COVID 19, вагітні, пологи, кесарів розтин, вагітність, цитокіновий шторм, гемодинаміка імунзапальні зміни, екстрагенітальна патологія, гестаційні ускладнення, прееклампсія, коагуляція, згортальна система крові, гомеостаз, гемостаз, акушерські

ускладнення, передчасні пологи, фетоплацентарний комплекс, плацентарні фактори, перинатальна патологія, плацента, ультразвукова діагностика, перинатальні наслідки, перинатальна патологія ускладнення гестаційного періоду.

ABSTRACT

Balan A.V. The course of pregnancy and perinatal consequences in women with coronavirus disease. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

A dissertation on the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the branch of knowledge 22 “Health Care” in the specialty 222 “Medicine” (scientific specialty “Obstetrics and Gynecology”). Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Kyiv, 2025.

The coronavirus disease caused by the SARS-CoV-2 virus has a pandemic nature of spread and has become a serious challenge for healthcare systems.

The increase in maternal mortality when assessing the indirect effects of COVID-19 poses a challenge to obstetric and gynecological services around the world.

During pregnancy, women are in a physiological hypercoagulable state, which characterized by increased levels of blood clotting factors and decreased levels of fibrinolytic factors, which contributes to increased intravascular inflammation and damage to endothelial cells during SARS-CoV-2 infection.

This leads to the development of systemic inflammation and microcirculatory dysfunction, which is manifested by vasoconstriction and, as a result, ischemia, which increases the risk of thrombotic complications.

For this very reason the purpose of our research was to study the course of pregnancy in presence of coronavirus disease, prevent perinatal consequences, and introduce new tactics for managing pregnancy in women whose course was complicated by coronavirus disease.

The dissertation presents the results of a prospective research. The results of clinical, diagnostic and instrumental research methods were analyzed, the features of the course of pregnancy were analyzed, ultrasound examination with dopplerometry was performed to assess the intrauterine condition of the fetus and the fetoplacental complex, the results of fetal heart rate monitoring were performed and evaluated, and lungs ultrasound was performed.

Inclusion criteria: pregnant women with coronavirus disease of mild, moderate and heavy severity, aged 18 to 40 years, with a gestational age from 22 to 41 weeks, singleton pregnancy.

Exclusion criteria from the research: the presence of acute infectious pathology in pregnant women (HIV infection, acute viral hepatitis, TORCH infection), somatic pathology in the stage of decompensation (diabetes mellitus, arterial hypertension, acute and chronic renal failure), bad habits, multifetal pregnancy, pregnant minors.

At the first stage of the research, a general clinical examination of pregnant women was conducted in accordance with the purpose of our work and the tasks set.

At the second stage, it was studied what homeostatic disruptions occur against the background of coronavirus disease, how these changes affect the intrauterine condition of the fetus and what changes occur in the “mother-placenta-fetus” complex.

At the third stage, an assessment of the effectiveness of the proposed complex of preventive and diagnostic measures was carried out in women whose pregnancy was complicated by coronavirus disease.

The work used general clinical, ultrasound, immunoenzymatic, hematological, and statistical research methods.

The average age of the examined pregnant women in group I was 30.8 ± 2.81 years, and in patients in group II was 32.9 ± 5.2 years.

The gestational age at the time of symptoms of coronavirus disease in 82 (68.3%) women in group I was from 22 to 37 weeks, in 38 (31.7%) women – ≥ 37 weeks, while in patients in group II in 29 (72.5%) women it was from 22 to 37 weeks, in 11 (27.5%) women – ≥ 37 weeks.

Among pregnant women in group I, a mild course of coronavirus disease was observed in 48 (40%) women, moderate severity – in 72 (60%) pregnant women.

Symptoms of coronavirus disease noted by pregnant women were as follows: hyperthermia – body temperature $\geq 37.0^\circ\text{C}$ (85 pregnant women – 70.8%), general weakness (103 pregnant women – 85.8%), loss of smell and taste (27 pregnant women – 22.5%), catarrhal phenomena (69 pregnant women – 57.5%), shortness of breath (65 pregnant women — 54.2%).

During the examination of pregnant women with mild and moderate coronavirus disease, tachycardia was noted in 78 women (65%), saturation $\geq 95\%$ – in 93 pregnant women (77.5%), a decrease in saturation to 92-94% – in 27 pregnant women (22.5%).

Were diagnosed 72 (60.0%) pregnant women in group I with pneumonia with varying degrees of lung damage, while 40 (100.0%) patients in group II had it.

When studying general clinical hematological indicators, a significantly higher frequency of leukocytosis in group II was noted, which was 2.7 times higher than the control group.

A leukocyte formula left shift was observed in women of group II, which had a significant difference with patients in the control group, the indicator of band neutrophils in patients of group I exceeded the indicator of the control group by 3.3 times.

In patients with severe COVID-19, lymphocytopenia was significantly more often detected compared to groups I and control.

The platelet count in women of group II was 3 and 2.6 times lower than in pregnant women of group I and control group, respectively.

According to the coagulogram, the increase in the concentration of D-dimer, total fibrinogen and SFC was the most significant deviation from the norm. The average value of D-dimer in group I pregnant women was 3257.25 ± 297.34 ng FEU/mL, which was 2.3 times higher than the control group ($p < 0.05$).

According to the results of the research of hemostasis indicators, the following average values were obtained in group I: INR – 0.7 ± 0.06 ; APTT – 19.75 ± 1.8 s, PT – 9.1 ± 0.83 s; Quick's prothrombin time was $147.18 \pm 13.44\%$, which was not significantly different in women in the control group, while total fibrinogen was 7.6 ± 0.69 g/l, which was 2.2 times higher than the fibrinogen level in the control group ($p < 0.05$). The average platelet count in group I was $345.65 \pm 31.55 \times 10^9/l$, in the control group – $296.23 \pm 46.84 \times 10^9/l$.

It is noteworthy that there was a significant increase in SFC in patients of group I, which was 2.7 times higher than the values of the control group ($p < 0.05$).

A similar was observed in women of group II, the fibrinogen level in women of group II was 2.3 times higher, and the SFC level was 2.9 times higher compared to the control group, respectively.

The obtained CRP results in patients of group II were 2.4 times higher than in group I and almost 14 times higher than in the control group, respectively ($p < 0.05$). The level of pro-inflammatory cytokine IL-6 in group II significantly exceeded the level of this indicator in group I and control groups – 6.7 and 12.2 times, respectively ($p < 0.05$). Pregnant women in group II had an increase in procalcitonin levels compared to patients in other groups ($p < 0.05$), which may be associated with the addition of a bacterial infection or the development of inflammatory syndrome of COVID-19-associated pneumonitis with endothelial dysfunction in patients.

In women with severe coronavirus disease, a pathological assessment according to the Fisher scale (< 7 points) is significantly more often observed, in contrast to patients in group I and control (80.0% versus 35.0% and 5.0%, respectively).

Cardiotocogram analysis according to the Dawes-Redman criteria revealed signs of impaired fetal cardiac reactivity in most patients with coronavirus disease, most often in women in group II compared to group I and control groups.

Thus, the STV index < 4.0 was observed 2.3 and 4.6 times more often in patients in group II than in group I and control groups, respectively; signs of fetal distress as assessed by CTG were observed in 65.0% of women in group II, which is 2 times higher than in women in group I and 6.5 times higher than in patients in the control group.

Against the background of severe coronavirus disease, the following gestational and perinatal complications were observed significantly more often than in women in the control group: the threat of premature birth – in 23 (57.5%) versus 9 (22.5%) pregnant women, as well as structural changes in the placenta – 27 (67.5%) versus 1 (2.5%), respectively.

At the same time, structural changes in the placenta were diagnosed in patients of group II 2.5 times more often than in pregnant women of group I, ahydramnios

6 times, impaired fetal-placental blood flow of the I-II stage 2.6 times and III stage 2.2 times more often, respectively ($p < 0.05$).

When performing Doppler ultrasound in pregnant women of the study groups with coronavirus disease, a significant increase in PI in the umbilical artery was detected (in women of groups I and II, respectively, compared to the control group, by 1.6 and 2 times ($p < 0.05$)), which indicates a violation of feto-placental blood flow.

Changes in PI SMA in the I group of the examined corresponded to similar values in the control group, in the II group – significantly reduced according to the indicators of the control group by 1.9 times ($p < 0.05$), which indicates the centralization of the fetal circulation.

PI (total) MA indicators in the I and II groups of patients statistically significantly exceeded the indicators of the control group by 1.56 and 1.8 times, which is a marker of the development of IGR.

Fetal distress in women of the II group was diagnosed 2.2 times more often than in pregnant women of the I group, and 26 times more often than in the control group.

In the structure of perinatal complications, it was noted that in infants of the I and II groups there is a high proportion of births in a state of asphyxia – 29.2% and 65.0% versus 2.5% in the control group. Mild asphyxia was observed in 17.5% of infants in group I, 27.5% of infants in group II.

Moderate asphyxia was diagnosed 2.7 times more often in infants in group II than in group I ($p < 0.05$). This complication was not observed in infants in the control group.

Severe asphyxia was observed only in children in groups I and II – 2.5% and 9.0%, respectively ($p < 0.05$).

A high percentage of intrauterine pneumonia was diagnosed in children in groups I and II – 10.8% and 27.5% ($p < 0.05$), in contrast to infants in the control group, where this pathology was not observed.

During macroscopic examination of the placenta, ischemic infarctions of the placenta were detected in 60% of group I, 80% in group II.

In 4 (40.0%) of group I and 6 (60.0%) of group II, placental tissue showed marked hyperemia, areas of hemorrhage of different sizes; placental villi with areas of fibrinoid necrosis and foci of syncytiotrophoblast atrophy. In some observations, isolated villi with basophilic necrosis were detected. In 2 (20.0%) cases of group I and 5 (50.0%) cases of group II, the villi contained immature cells, which indicates a moderate dissociation of the degree of differentiation while maintaining compliance with the gestational age. In 6 (60.0%) placentas of group I and 8 (80.0%) placentas of group II, hemorrhages of various sizes were noted in the membranes, with areas of recanalization of thrombus.

Based on the results obtained, a tactic for managing and monitoring women whose course was complicated by coronavirus disease was introduced.

Low molecular weight heparins and disaggregants were used in the complex of preventive and diagnostic measures, which allowed to reduce the frequency of perinatal complications (structural changes of the placenta in pregnant women of group A – 20.0% versus 53.3% in women of group B, oligohydramnios 16.7% versus 46.7%, IGR 13.3% versus 33.3%, impaired fetal-placental blood flow of the stage III 3.33% versus 36.7%, fetal distress 3.33% versus 36.7%, asphyxia in newborns 3.33% versus 36.7%, respectively). Antenatal fetal death occurred only in pregnant women of group B (3.3%).

Keywords: Coronavirus disease, COVID 19, pregnant women, childbirth, Cesarean section, pregnancy, cytokine storm, hemodynamics, immunoinflammatory changes, extragenital pathology, gestational complications, preeclampsia, coagulation, blood coagulation system, homeostasis, hemostasis, obstetric complications, premature birth, fetoplacental complex, placental factors, perinatal pathology, placenta, ultrasound diagnostics, perinatal consequences, perinatal pathology complications of the gestational period

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Балан АВ. Особливості перебігу коронавірусної хвороби у вагітних та частота виникнення перинатальних ускладнень залежно від ступеня тяжкості захворювання. Укр Журнал Здоров'я Жінки. 2022. 2(159):20-5. doi: 10.15574/HW.2022.159.20.
2. Карлова ОО, Балан АВ. Особливості стану системи коагуляції у вагітних із легким та середнім перебігом COVID-19. Укр Журнал Перинатол Педіатр. 2024;98(2):37-41. doi: 10.15574/PP.2024.98.37.
3. Карлова ОО, Балан АВ. Імунозапальні зміни важкого перебігу COVID-19 у вагітних. Укр Журнал Перинатол Педіатр. 2023;95(3):28-34. doi: 10.15574/PP.2023.95.28.
4. Балан АВ, Карлова ОО, Кузьмінська ОВ. Шляхи аліментарної корекції вагітних з COVID інфекцією. В: Матеріал наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини». 2024 Бер 13, Київ. Київ: НМУ імені О.О. Богомольця; 2024, с. 47-8.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ У ЖІНОК З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1 Вплив пандемії коронавірусної хвороби на соматичне здоров'я вагітної	26
1.2 Вплив коронавірусної хвороби на розвиток коагуляційних та імунозапальних змін	31
1.3 Вплив коронавірусної хвороби на фето-плацентарний комплекс	34
1.4 Перебіг пологів та їх ведення у жінок з коронавірусною хворобою	39
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1 Загальна характеристика спостережень, дизайн	49
2.2 Клінічні групи	52
2.3 Методи дослідження	53
2.4 Методи статистичної обробки результатів	56
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ ТА ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ	58
3.1 Дані клініко-лабораторного обстеження у вагітних з COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості	58
3.2 Дані клініко-лабораторного обстеження у вагітних з коронавірусною хворобою важкого ступеня тяжкості	64
3.3 Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з COVID-19	69

3.4 Особливості перебігу пологів у жінок з коронавірусною хворобою	75
РОЗДІЛ 4 УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА ЛЕГЕНЬ ПРИ COVID-ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ	79
РОЗДІЛ 5 МАКРОСКОПІЧНА ТА ГІСТОЛОГІЧНА ОЦІНКА ПОСЛІДІВ У ЖІНОК З COVID-19	89
5.1 Макроскопічне дослідження плацентарної тканини у жінок з COVID-19	89
5.2 Гістологічне дослідження плацентарної тканини у жінок з COVID-19	90
РОЗДІЛ 6 ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖІНОК, ЧИЙ ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ УСКЛАДНИВСЯ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ	99
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	106
ВИСНОВКИ	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	119
ДОДАТКИ	140

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЛТ	—	аланінамінотрансфераза
АСК	—	ацетилсаліцилова кислота
АСТ	—	аспартатамінотрансфераза
АЧТЧ	—	активований частковий тромбопластиновий час
ВАІТ	—	відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ВТЕ	—	венозної тромбоемболії
ЗРП	—	затримка росту плода
КНП «КМЦРПМ»	—	комунальне некомерційне підприємство «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини»
КТГ	—	кардіотокографія
МА	—	маткові артерії
МНВ	—	міжнародне нормалізоване відношення
НМГ	—	низькомолекулярний гепарин
ПД	—	плацентарна дисфункція
ПІ	—	пульсаційний індекс
ПРПО	—	передчасний розрив плодових оболонок
ПЧ	—	протромбіновий час
РФМК	—	розчинні фібринмономерні комплекси
СМА	—	середньомозкова артерія
СРБ	—	С-реактивний білок
УЗД	—	ультразвукове дослідження
COVID-19	—	коронавірусна хвороба, спричинена вірусом SARS-CoV-2
IL-6	—	Інтерлейкін 6

NK	–	природні клітини-кіллери
SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2)	–	тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений Коронавірусом 2
STV	–	короткотермінова варіабельність серцевого ритму

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Останнім часом увага світу повернута до розповсюдження захворювання, яке викликано коронавірусом SARS-CoV-2 і вперше зафіксовано в Китаї, місто Ухань [1, 2]. COVID-19, також відома як коронавірусна інфекція – це інфекційне захворювання, спричинене вірусом SARSCoV – 2, що гостро вражає дихальні шляхи [3].

На теперішній час тривають численні наукові та клінічні дослідження з метою встановлення особливостей та походження вірусу, перебігу захворювання та способи його лікування.

Клінічна картина зазвичай відповідає респіраторній інфекції. Тяжкість симптомів варіюється від легкого захворювання до важкого перебігу. Тобто захворювання може протікати як звичайна застуда, а може розвинутися важка вірусна пневмонія, яка небезпечна розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, який може мати летальні наслідки. Характерні симптоми включають лихоманку, кашель і задишку. Слід зазначити що деякі пацієнти мають безсимптомний перебіг захворювання.

Оскільки COVID-19 швидко поширюється, турбота про майбутнє матері і безпеку плода стають серйозною проблемою. Вагітні жінки перебувають у стані фізіологічної імунодепресії, отже, можуть мати підвищений ризик розвитку важкого перебігу хвороби та розвитку ускладнень від COVID-19, зокрема пневмонії та дихальної недостатності. Загалом, у вагітних спостерігаються фізіологічні зміни імунної системи у вигляді пригнічення клітинної ланки імунітету, що відносить їх більш до сприйнятливого контингенту осіб, щодо вірусних респіраторних інфекцій, включаючи потенційно небезпечний COVID-19. Вагітні жінки можуть піддаватись більшому ризику захворюваності порівняно із загальною популяцією, як це спостерігається при інших вірусних респіраторних інфекціях.

Особливості перебігу коронавірусної хвороби у вагітних жінок недостатньо вивчений, але є поодинокі літературні данні, які вказують, що ускладнення під час вагітності залежать від тяжкості перебігу захворювання.

Однак недостатньо вивченими залишаються питання щодо розвитку фетоплацентарних порушень, виникнення маловоддя, структурних змін плаценти. Не висвітлені питання порушення плодово-плацентарного кровотоку, особливості розвитку затримки розвитку плода та перинатальних втрат.

На сьогоднішній день актуальними залишаються питання тактики ведення вагітних, профілактики перинатальних наслідків у жінок на фоні коронавірусної хвороби.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота є науково-дослідною роботою аспірантки кафедри репродуктивної та пренатальної медицини, на тему: «Перебіг вагітності та перинатальні наслідки у жінок з коронавірусною хворобою» (№ державної реєстрації 0122U000155), термін виконання: 2021-2025 роки, а автор є її виконавцем.

Мета дослідження полягає у вивченні перебігу вагітності на фоні коронавірусної хвороби, зниження частоти перинатальних ускладнень, впровадження комплексу профілактично-діагностичних заходів у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості клініко-лабораторних даних у вагітних з коронавірусною хворобою.
2. Вивчити особливості даних ультразвукового дослідження легень у вагітних з COVID-19.
3. Оцінити стан материнсько-плацентарно-плодового комплексу у вагітних на фоні коронавірусної хвороби.
4. Вивчити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з коронавірусною хворобою.

5. Вивчити морфологічні ознаки плацентарних порушень у вагітних з COVID-19.
6. Розробити комплекс профілактично-діагностичних заходів для зменшення частоти перинатальних ускладнень у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою.

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності та перинатальні ускладнення на фоні коронавірусної хвороби.

Предмет дослідження: загально-клінічні, гематологічні показники, діагностичні критерії системи гемостазу, стан материнсько-плацентарно-плодової системи.

Методи дослідження. У процесі виконання дисертаційного дослідження відповідно до поставлених завдань, були використані такі методи дослідження:

1. *Загально-клінічні методи*, включали вивчення анамнестичних даних та скарг при опитуванні, оцінку загального стану вагітної з визначенням АТ, Рs, SpO₂, ЧД, аускультация легень, акушерський огляд.
2. *Лабораторні методи* – визначення гематологічних показників, стану коагуляції, біохімічний аналіз крові, імунологічні.
3. *Інструментальні методи* – УЗД плода з доплерометрією, УЗД легень.
4. Патоморфологічне дослідження посліду.
5. *Статистичні методи*, включали критерії параметричної та непараметричної статистики. Для цього використовувалась програма «Statistica for Windows». Достовірність відмінностей при порівнянні середніх значень визначали за допомогою t-критерія Стюдента. Значення досліджуваних середніх значень показників представлені у вигляді $M \pm m$, де М – середня арифметична величина, m – стандартна помилка. Різницю вважали значущою при $p < 0,05$.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведене дослідження дозволило отримати низку нових наукових положень, які розширюють уявлення про перинатальні ускладнення у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою:

1. Вперше встановлена частота перинатальних ускладнень у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою.
2. Вперше доведено зміни основних показників гемостазу як прогностичні маркери ризику розвитку перинатальних ускладнень у вагітних з COVID-19.
3. Доведено макроскопічні та гістологічні зміни плаценти, як додаткової патогенетичної ланки розвитку плацентарної дисфункції у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною інфекцією та пов'язаних з нею ускладнень.
4. Вперше в Україні запропоновано та впроваджено в практичну діяльність комплекс профілактично-діагностичних заходів у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною інфекцією. Комплекс заходів включає розширений спектр лабораторних, імунологічних, інструментальних досліджень з метою раннього встановлення гестаційних ускладнень, імунологічних відхилень, порушень ланок коагуляції та внутрішньоутробного стану плода.
5. Впроваджено стандарти ведення вагітних з COVID-19 на етапі стаціонарного лікування та стандарти спостереження жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною інфекцією на амбулаторній ланці. Доведена доцільність рутинного застосування антитромботичних засобів у вагітних з коронавірусною хворобою з метою профілактики перинатальних ускладнень.
6. Вивчено особливості перебігу вагітності та перинатальні наслідки у жінок з COVID-19 в залежності від ступенів важкості перебігу захворювання.

Практичне значення отриманих результатів. Дані клінічного дослідження є основою для вдосконалення ведення жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною інфекцією, що сприяє розширенню наукової доказовості даної проблеми сучасного акушерства та створенню профілактичних заходів для мінімізації ускладнень.

Запропоновані практичні рекомендації щодо зниження ризику розвитку перинатальних ускладнень у вагітних з COVID-19 та впроваджені в клінічну практику Комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у педагогічному процесі при навчанні лікарів-інтернів, в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, лікарів-терапевтів на курсах тематичного удосконалення, вебінарах кафедри репродуктивної та пренатальної медицини.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Дисертантом самостійно здійснено аналіз даних вітчизняної та світової наукової літератури, а також проведено патентно-інформаційний пошук згідно з темою дослідження. Спільно з науковим керівником було визначено мету та завдання роботи, розробка програми та методології дослідження. Дисертантом при його особистій участі проведені всі клінічні спостереження, лабораторно-інструментальні обстеження пацієнтів відповідної проблематики, проведена інтерпретація клініко-лабораторних даних, узагальнені та проаналізовані отримані результати та проведена комплексна оцінка ефективності застосованих лікувальних методик, на підставі чого сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автором проаналізовані отримані результати, представлено їх теоретичне узагальнення та практичне застосування. На базі Комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» проводив клінічні обстеження пацієнтів, лікування та ведення вагітних з коронавірусною хворобою, про що свідчать записи в історіях хвороби, проаналізувавши отримані результати дисертант створив та запропонував комплекс профілактично-діагностичних заходів з індивідуальним підходом у пацієнток, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою.

Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, узагальнення даних, аналіз результатів і формулювання висновків та рекомендацій здійснені під керівництвом Карлової О.О. Особистий внесок дисертант виклав в окремих наукових працях, які опублікував в провідних вітчизняних та іноземних наукових виданнях. Опубліковані наукові праці, що містять матеріали дисертації, мають оригінальний характер і авторський внесок. Конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертації були представлені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (м. Київ, 13 березня 2024 року). Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ України імені П.Л. Шупика в 2022, 2023, 2024 роках.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 друковані роботи, з них: 1 – стаття у фаховому науковому виданні, рекомендовані МОН України, 2 – статті в наукових виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus та 1 – теза доповіді.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 144 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається зі вступу, аналітичного огляду літературних джерел, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 21 таблицями, 22 рисунками. Список використаних джерел містить 167 джерел, зокрема 5 – кирилицею, 162 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ ТА ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ У ЖІНОК З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Вплив пандемії коронавірусної хвороби на соматичне здоров'я вагітної

Коронавірусна хвороба, спричинена вірусом SARS-CoV-2, стала серйозним викликом для систем охорони здоров'я у всіх країнах. За даними ВООЗ, станом на 29 вересня 2024 року було зареєстровано понад 770 мільйонів випадків захворювання, з яких 7 мільйонів мали летальні наслідки [4]. У порівнянні з епідеміями SARS-CoV (2002-2004) і MERS-CoV (2012), високий рівень інфекційності SARS-CoV-2 призвів до більшої кількості смертей та швидшого розповсюдження вірусу в суспільстві [3]. Ці зміни також торкнулися здоров'я матерів та дітей як репродуктивного потенціалу країн. Глобальні оцінки непрямих наслідків COVID-19 у 2020 році повідомляли про потенційне збільшення материнської смертності на 38,6% і збільшення дитячої смертності на 44,7% на місяць у 118 країнах із низьким і середнім рівнем доходу за рахунок збільшення потреб у медичному обслуговуванні та затримок у їх наданні [12]. Це свідчить про те, що пандемія має не лише медичний, але й суттєвий соціально-економічний вплив.

Запроваджена наприкінці 2020 року кампанія з вакцинації продемонструвала значні успіхи у зниженні рівня захворюваності та смертності: за один рік вакцинація, ймовірно, допомогла запобігти від 14,4 до 19,8 мільйонів смертей від COVID-19 у 185 країнах та територіях [6]. Проте постійна циркуляція та поява нових варіантів вірусу сприяли перегляду підходів до боротьби з пандемією. Внаслідок цього стратегія "ліквідації" була замінена на стратегію "пом'якшення" наслідків хвороби [5].

З початком пандемії та зі збільшенням кількості досліджень було визначено групи високого ризику тяжкого перебігу COVID-19 та летальних випадків під час стаціонарного лікування. До них віднесено людей похилого віку

(а саме старше 65-80 років), чоловіків, представників європеоїдної раси та коморбідних пацієнтів, які мають захворювання серцево-судинної та/чи респіраторної системи [7-9]. Питання щодо впливу COVID-19 на вагітних та їх належність до групи високого ризику тяжких ускладнень і смертності на початку пандемії залишалося спірним і складним для дослідження [1, 10]. З одного боку, попередні епідемії, спричинені SARS-CoV та MERS, продемонстрували вразливість вагітних через обмежену можливість надання комплексної медичної допомоги, включаючи вакцинацію. З іншого боку, початкові дослідження щодо COVID-19 серед вагітних були обмежені низькою якістю доказів, упередженістю та неоднозначністю результатів [3]. Однак з часом почали з'являтися серії клінічних випадків і коротких досліджень, які показали, що вагітні жінки мають підвищений ризик госпіталізації до відділень інтенсивної терапії та несприятливих результатів вагітності, включно з ризиками для новонароджених [11]. Згодом стало зрозуміло, що постійна циркуляція SARS-CoV-2 серед населення, поява нових штамів та поширення вакцинації продовжують впливати на захворюваність і можливі наслідки для вагітних жінок [2].

Відомо, що вагітні жінки та матері не мають більшого ризику інфікування COVID-19, ніж жінки, які не вагітні, однак вагітні з симптомами COVID-19 можуть мати більш несприятливі наслідки порівняно з невагітними жінками [16]. Одним із ключових показників несприятливих наслідків вагітності є рівень материнської смертності, оцінка якого ускладнена через труднощі з точним кодуванням причин смерті в медичній документації. Втім рівень материнської смертності від COVID-19 зріз і це показують дані окремих країн [15]. Згідно з літературними даними, аналіз у США показав збільшення материнської смертності на 33,3% після березня 2020 року, що збігається з поширенням COVID-19 [13]. За оцінками Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC), приблизно 55% випадків надмірної смертності серед вагітних жінок пов'язані з COVID-19 [14]. Серед вагітних жінок із діагнозом COVID-19 ризик материнської смертності становив 1,6%, тобто у 22 рази вищий на відміну від

невагітних жінок. Ці смерті були в основному зосереджені в установах з менш розвинутих регіонів, що свідчить про критичну важливість доступу до комплексної медичної допомоги, зокрема у відділеннях інтенсивної терапії, для зниження летальності від COVID-19 під час вагітності [15].

Саме тому важливо розуміти патогенез розвитку коронавірусної хвороби в контексті специфічних змін у системах організму жінки під час вагітності.

SARS-CoV-2, як і SARS-CoV та MERS з родини Coronaviridae є зоонозним вірусом, в якого людина є проміжним господарем. Від інших ендемічних коронавірусів, що заражають людей, ці віруси відрізняються здатністю уражати нижні дихальні шляхи та викликати потенційно смертельний гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Проникнення SARS-CoV-2 у клітину зумовлене тропізмом спайкового білка S до рецептора ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE-2). Основним шляхом передачі вірусу є повітряно-крапельний, і він початково інфікує багатовійчасті клітини носоглотки або трахеї, а також суштентакулярні клітини нюхової слизової оболонки носа [17]. Рецептор ACE-2 також експресується у пневмоцитах II типу, ентероцитах, ендотеліальних клітинах та гладком'язових клітинах артерій, що робить ці типи клітин мішенями для SARS-CoV-2 [18].

Процес проникнення вірусу включає злиття вірусної та клітинної мембран через ACE-2, виділення вірусної РНК та реплікацію геному SARS-CoV-2 із подальшим екзоцитозом нових віріонів. Це забезпечує як поширення вірусу, так і запуск вроджених та адаптивних імунних відповідей. Якщо останні дві не є достатньо ефективними для очищення організму від вірусу, SARS-CoV-2 поширюється у нижні дихальні шляхи [19]. Коли ж COVID-19 набуває важкого перебігу, імунна система хворого реагує на це неконтрольованим вивільненням цитокінів (так званий «цитокіновий шторм» із подальшим залученням імунних клітин для боротьби з інфекційним агентом [21]. Оскільки SARS-CoV-2 є внутрішньоклітинним патогеном, лейкоцити атакують клітини організму, що призводить до ураження органів-мішеней через зв'язок з рецепторами ACE-2 [20].

Особливості змін в організмі під час вагітності суттєво впливають на перебіг COVID-19, зокрема на функціонування серцево-судинної, дихальної, імунної систем, а також на новоутворений фето-плацентарний комплекс [22]. Важливо зазначити, що під час вагітності підвищується експресія рецепторів ACE-2 у нирках, серцево-судинній системі, плаценті, матці та інших органах-мішенях що ймовірно пов'язано з регуляцією артеріального тиску у вагітних [23, 24]. Однак така адаптація може сприяти тяжчому перебігу COVID-19, оскільки збільшення кількості шляхів для проникнення вірусу в клітини підвищує ризик ураження органів-мішеней та розвитку ускладнень.

При інфікуванні SARS-CoV-2 зміни в дихальних шляхах під час вагітності можуть полегшувати адгезію вірусу та ускладнювати його виведення через імунні реакції на слизових оболонках носоглотки. Це посилюється набряком слизових, зумовленим дією прогестерону [25, 29]. Також виникає більший ризик гіпоксії при прогресуванні хвороби через зменшену дихальну здатність за рахунок анатомічних змін на пізніх термінах вагітності [26]. В цьому криється небезпека перебігу коронавірусної хвороби у вагітних: ранні симптоми “маскуються” під фізіологічні зміни під час вагітності (задишка, тахіпное), що ускладнює своєчасну діагностику і веде до запущених випадків із тяжчим перебігом [32]. Це підтверджується і аналізом клінічного перебігу коронавірусної хвороби у вагітних, де типові респіраторні симптоми поступаються вищим ризикам потреби у штучній вентиляції легенів [27, 28].

Під час вагітності серцево-судинна система зазнає значних адаптивних змін. Периферична вазодилатація, знижений артеріальний тиск та падіння системного опору судин на 25-30% відбуваються під впливом підвищеного вироблення оксиду азоту, простагландинів, естрадіолу [30]. Для компенсації цих змін серцевий викид збільшується на 20-40% і більше протягом першого та другого триместрів вагітності. В той же час відбувається ремоделювання серця: збільшення товщини стінки лівого шлуночка (ЛШ), збільшення чотирьох камер серця, збільшення міокарду шлуночків при збереженні тиску наповнення, збільшення скорочувальної здатності та фракції викиду шлуночка в нормальних

межах [31]. Судини також залучені в інфекційний процес, оскільки ACE-2 рецептори широко представлені на ендотеліоцитах. Інфікування ендотеліоцитів і пошкодження ендотелію імунними клітинами внаслідок коронавірусної інфекції сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції [33].

Неоднорідність тяжкості перебігу COVID-19 у вагітних залежить не тільки від особливостей змін систем організму, а й більшою мірою від супутніх станів та захворювань. Серед факторів ризику важкого перебігу COVID-19 у вагітних можна виділити належність до афро- чи латиноамериканських рас, наявність хронічної артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння, вік старше 35 років, інфікування на терміні понад 31-35 тижнів вагітності, багатоплідну вагітність та відсутність історії вакцинації проти SARS-CoV-2 [42-44].

Загалом у вагітних інфекція швидко розвивається, і маніфестація перших симптомів відбувається в середньому після 4-5 днів інкубаційного періоду [90]. Симптоми та ознаки COVID-19 у вагітних жінок є менш вираженими і м'якшими, ніж у невагітних. Проте інфіковані COVID-19 вагітні жінки мають вищий ризик прогресування захворювання до тяжкої форми, ніж невагітні, що може призвести до летальних наслідків [82]. Варіабельність клініки та тяжкості перебігу зумовлена мінливістю самого SARS-CoV-2, появою та превалюванням нових штамів вірусу. До прикладу інфекції домінуючого останнім часом штаму Омیکрон пов'язані з менш серйозними несприятливими наслідками для матері та новонародженого, порівняно з дельта-варіантами, хоча найвищим ризиком розвитку закладеності носа, відхаркування, головних болів, міалгії та втоми, порівняно з домінантними періодами дикого типу/альфа- та дельта-варіантів [45, 46]. Хоча госпіталізація матері у відділення інтенсивної терапії, потреба в респіраторній підтримці та передчасні пологи також мали місце при інфекціях Омیکрон [45]. Зараження дельта-варіантом призвело до збільшення тяжкості симптомів у порівнянні з диким типом/альфа-варіантом, з вищим ризиком для дихальних симптомів, відчуття нудоти, головного болю та запаморочення/сонливості [46]. Слід зазначити, що лихоманка та задишка

були визначені як незалежні значущі фактори ризику госпіталізації у відділення інтенсивної терапії за будь-яких варіантів COVID-19 [47].

Таким чином, змінність штамів SARS-CoV-2, механізми впливу вірусу на організм людини як проміжного господаря, особливості змін систем органів під час вагітності суттєво впливає на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби у вагітних та наслідки такої вагітності.

Актуальними питаннями залишаються: 1) розробки клінічних норм вітальних показників та лабораторних референсів у вагітних з коронавірусною хворобою, що будуть прогнозувати несприятливі наслідки для матері та плода, розробка оптимізованих алгоритмів діагностики та моніторингу, які враховують специфіку маскування симптомів під час вагітності, з метою своєчасного виявлення та лікування. 2) Питання щодо довгострокового впливу COVID-19 на здоров'я роділлі, яка мала в анамнезі коронавірусну хворобу різних ступенів тяжкості та у різні терміни гестації, а також на перебіг пологів та перинатальні результати.

1.2 Вплив коронавірусної хвороби на розвиток коагуляційних та імунозапальних змін

Літературні дані останніх років вказують, що навіть прогресування COVID-19 від легкого до важкого характеризується переходом від епітеліального захворювання до ендотеліального, адже ендотеліюцити відповідають за регуляцію імунної відповіді, запального процесу та коагуляції [89]. Інфікування SARS-CoV-2 під час вагітності може імітувати та/або ініціювати мікросудинну дисфункцію, викликаючи ендотеліїт. Це призводить до розвитку системного запалення та мікроциркуляторної дисфункції, яка проявляється вазоконстрикцією і, як наслідок, ішемією. Такий стан підвищує ризик тромботичних ускладнень, що підтверджується високою частотою тромбозів у пацієнтів із COVID-19 [34]. Таким чином, судинні зміни є ключовим фактором тяжкого перебігу COVID-19.

Протягом вагітності жінки перебувають у фізіологічному стані гіперкоагуляції, що характеризується підвищеним рівнем факторів згортання крові (фібриноген і фактор VIII), маркерів активації згустку, як-то D-димер, підвищеним рівнем тромбіну, активністю циркулюючої коагуляції та зменшенням рівнів фібринолітичних факторів (наприклад, протеїну S) [95]. Такий стан сприяє посиленню внутрішньосудинного запалення та пошкодженню ендотеліальних клітин, що призводить до чотирикратного збільшення ризику венозної тромбоемболії (VTE) у порівнянні з невагітними жінками тієї ж вікової групи [81]. Протромботичний стан, який спостерігається у пацієнтів із COVID-19, нагадує явище “імунотромбозу”, коли коагуляційна та імунна системи взаємодіють для блокування патогенів та обмеження їх поширення [36]. Коагуляційні процеси відіграють важливу роль у патофізіології SARS-CoV-2. Ймовірно дисбаланс між активацією коагуляції та інгібуванням фібринолізу відбувається на етапі дифузного альвеолярного пошкодження [19]. Пошкодження альвеолярного епітелію спричиняє вивільнення біологічно активних речовин, які разом із гіпоксією, цитокінами та хемокінами активують та руйнують ендотелій [33]. У відповідь на пошкодження ендотелію судинні фактори згортання взаємодіють із тканинним фактором, активуючи зовнішній шлях коагуляції, кінцевим продуктом якого є фібрин, що формує згортки та гіалінові мембрани. Водночас запускається внутрішній шлях згортання крові через активацію фактору XII позаклітинною РНК, ДНК та колагеном зруйнованих клітин. Цей процес супроводжується високими рівнями D-димеру [37] і низькими рівнями тромбоцитів, які залучені в процес згортання [38], що в сукупності корелює з важким перебігом COVID-19 та підвищеним ризиком летальності [39]. Однак ці показники не є надійними маркерами розвитку коагуляційних змін у вагітних з коронавірусною хворобою, адже D-димер природньо має підвищені рівні під час вагітності, а рівень тромбоцитів не є специфічним показником для змін під час COVID-19.

На розвиток коронавірусної хвороби вагітних значний вплив мають зміни в їх імунній системі. Унікальність імунної системи під час вагітності полягає

у дотриманні складного балансу між необхідною імунною толерантністю до плоду, який є алогенним трансплантатом, та достатньою імунною відповіддю матері проти інфекцій, що є важливим для збереження як її власного здоров'я, так і здоров'я плода [35]. Ці зміни відбуваються динамічно та корелюють з триместрами вагітності: для першого та третього триместрів притаманний прозапальний стан для нормальної імплантації та початку пологової діяльності відповідно, для другого – протизапальний, що сприяє росту плода [40]. Підвищена активність природних клітин-кілерів (NK), плазмоцитоїдних дендритних клітин (pDC) та моноцитів під час вагітності зумовлює більш виражену відповідь на вірусні агенти [18]. Разом з тим, активність Th1-клітин знижується, а Th2 збільшується, що призводить до Th2-орієнтованої відповіді на інфекційні патогени. Це, в свою чергу, може підвищувати схильність до захворювань, спричинених внутрішньоклітинними патогенами [41]. Деякі дослідження вказують на те, що COVID-19 може сприяти дерегуляції співвідношення клітин Treg/Th17 у бік збільшення Th17-клітин, що призводить до неконтрольованого системного запалення. Саме тому у вагітних жінок, інфікованих SARS-CoV-2, дисбаланс клітин Treg/Th17 потенційно може бути пов'язаний із несприятливими результатами вагітності, такими як втрата вагітності, передчасні пологи та прееклампсія [93]. Водночас, результати можуть варіюватися залежно від індивідуальної імунної сприйнятливості та гестаційного віку на момент інфекції, що впливає на акушерські ускладнення, а також на тривалість і тяжкість інфекційного захворювання [94].

Враховуючи чисельні літературні дані, низка питань потребує вирішення не стільки у теоретичному, а скільки в практичному аспекті вивчення коронавірусної хвороби у вагітних, а саме: 1) Механізми імунотромбозу у вагітних із COVID-19. Необхідно розкрити взаємодію між коагуляційною системою та імунною відповіддю, зокрема визначити, як порушення рівноваги між активацією коагуляції та фібринолітичними процесами впливає на розвиток тромботичних ускладнень. 2) Оптимізація діагностичних та моніторингових підходів. Розробка стандартних критеріїв для раннього виявлення та оцінки

ступеня коагуляційних і імунозапальних порушень на противагу звичним маркерам у вагітних із COVID-19 є важливою для своєчасного втручання та зниження ризику ускладнень

1.3 Вплив коронавірусної хвороби на фето-плацентарний комплекс

Вертикальна трансмісія інфекції SARS-CoV-2 під час вагітності, що є прямим впливом коронавірусної хвороби матері на плід, пов'язана з великою кількістю дискусій і конфліктів [48]. За останніми даними, загальна частота вродженого COVID-19 підтвердилась у 2,7% випадків материнської коронавірусної хвороби. До факторів ризику вертикальної передачі SARS-CoV-2 належать тяжкий перебіг захворювання, смерть вагітної жінки та материнська постнатальна інфекція [49]. Це пояснюється тим, що вірусемія є необхідною умовою для трансплацентарної передачі вірусу, а її ступінь корелює з тяжкістю коронавірусної хвороби, що, в свою чергу, підвищує ризик такої передачі [96, 97]. Найбільш ймовірними шляхами вертикальної передачі є гематогенний та контактний (через інфіковані виділення матері під час анте- та інтранатального періоду). Обмежена кількість добре задокументованих клінічних випадків вертикальної трансмісії SARS-CoV-2 показує, що частота такої передачі варіює від 0,5% до 5% залежно від різних досліджень, переважно в третьому триместрі вагітності [50].

Дійсно, існує гіпотеза, що ймовірність трансплацентарної передачі SARS-CoV-2 зростає зі збільшенням терміну вагітності. Це може бути пов'язано зі зростанням експресії рецепторів ACE-2 на плаценті ближче до кінця вагітності [51]. Однак експресія цих рецепторів на плаценті у вагітних жінок є неоднорідною, що підтримує дискусію про те, чому вертикальна передача SARS-CoV-2 є рідкісною і варіює серед пацієток [52-54]. Крім того, імунозапальна реакція, спричинена високою кількістю циркулюючих прозапальних цитокінів і хемокінів при важких інфекціях COVID-19, може порушувати плацентарні бар'єри та сприяти розвитку вертикальної трансмісії при інфекціях SARS-CoV2. Таким чином, прямий цитопатичний вплив інфекції

SARS-CoV-2 та супутнє гіперзапалення під час вагітності можуть призводити до дисфункції плаценти і підвищення ризику вертикальної трансмісії [48].

Існують окремі літературні дані, які свідчать, що легені плода навряд чи є спроможним шляхом вертикальної передачі SARS-CoV2. Натомість шлунково-кишковий тракт, може бути більш вразливим до інфекції через високу коекспресію ACE-2 та трансмембранної протеази серин-2 (TMPRSS2), а також через вплив потенційно інфікованої амніотичної рідини, що заковтується [55]. Також відомо, що імунна система у дітей незріла, тому реакція цитокінів на інфекцію SARS-CoV-2 може бути менш фатальною, ніж у дорослих. Рецептори ACE2 на альвеолярних епітеліальних клітинах типу II нижніх дихальних шляхів можуть бути функціонально незрілими у дітей, що знижує ймовірність розвитку інфекції SARS-CoV-2 через дихальні шляхи [56]. Отримані результати допомагають пояснити низьку швидкість вертикальної передачі.

Хоча ймовірність плацентарної інфекції SARS-CoV-2 є вкрай низькою, COVID-19 у матері негативно впливає на функціонування плаценти. Плацента виконує ключову роль у захисті плоду від інфекцій, чужорідних молекул і захворювань матері [57], тому надзвичайно важливо розуміти патогенез впливу коронавірусної хвороби матері на плацентарну функцію для прогнозування перебігу вагітності та наслідків для здоров'я плода. З одного боку, низька експресія ACE2 та TMPRSS2 може частково захищати плаценту від інфікування SARS-CoV-2. Проте в міжворсинчастому просторі виявлено агрегати цитотоксичних Т-лімфоцитів і гістіоцитів, що підтверджується імуногістохімічним фарбуванням CD8, CD68 і CD3. Це свідчить про наявність хронічного інтервілізиту у плацентах вагітних жінок з COVID-19 [58] та може наводити на думку про імунне пошкодження судин плаценти та є недостатньо вивченим.

Дослідження також виявили ознаки порушення перфузії судин матері, які включають інфаркти, тромбози, збільшення синцитіальних вузлів, накопичення фібрину, аглютинацію ворсинок і прискорене дозрівання ворсинок, а також аваскулярні ворсинки, каріорексис, гіпоплазію ворсинок і хорангіоз [60].

Ці мальперфузійні зміни в матково-плацентарному кровообігу можуть бути пов'язані з гіпоксією та шоком, які призводять до ремоделювання судин [59]. На молекулярному рівні плаценти жінок із COVID-19 демонструють синдром тромботичного та мікросудинного пошкодження, зокрема надмірну експресію фактора фон Віллебранда в ендотелії в поєднанні зі зниженою експресією судинного ендотеліального кадгерину та клаудину-5 у ворсинах хоріона та децидуальній оболонці, що корелює з тяжкістю захворювання [92]. Окрім судинних змін, патологічні ознаки, що вказують на запальні зміни, включаючи хоріоамніоніт/субхоріоніт, інтервіллозит, набряк ворсинок, також були виявлені в плацентах при COVID-19 [60]. Плацентит, що призводить до деструктивних змін на площі більше 75% плаценти, впливає на її здатність забезпечувати плід киснем, що може викликати порушення перфузії та неонатальну смерть [61]. Однак загалом, ознаки тромботичного та/або мікроангіопатичного пошкодження плаценти переважають над ознаками хоріоамніоніту [94]. Отже, судинні зміни разом із запальними змінами, викликаними COVID-19 у плаценті, можуть призвести до катастрофічних наслідків для плода [62].

Вплив інфекції на об'єм амніотичної рідини не є однозначним при COVID-19. Найчастіше при прогресуванні симптомів та погіршенні тяжкості перебігу може виникати олігогідрамніон [63-65]. Це зменшення об'єму амніотичної рідини, ймовірно, пов'язане з гіпоксемічним станом, який впливає на водний баланс матері через зневоднення [66]. Поодинокі зустрічається випадки олігогідрамніону у асимптомних вагітних з подальшим народженням здорових дітей без ознак анте- та/або інтранатального дистресу [67]. Проте в когортних дослідженнях легкий чи асимптомний перебіг COVID-19 здебільшого не впливає на об'єм амніотичної рідини [68]. Разом з тим, описані випадки багатоводдя, які також закінчуються народженням здорових дітей без ознак дистресу. Теоретично, виникнення багатоводдя або полігідрамніону у вагітних з COVID-19 може бути обумовлено ураженням плаценти внаслідок цитокінового шторму [69].

Так само неоднозначними можна назвати висновки досліджень з доцільності рутинного визначення доплерометричних показників для більш ретельної оцінки стану плода у вагітних з COVID-19. За даними одних досліджень, суттєвих відмінностей у аномальних результатах ультразвукового дослідження плода та доплерометрії між вагітними жінками, які мали позитивний ПЛР-тест на SARS-CoV-2, і контрольною групою не було виявлено [68, 70]. За даними інших, підвищення резистентності кровотоку в артеріях пуповини, маткових артеріях [71] та у перешийку аорти плода [72] спостерігається у вагітних навіть після перенесеної коронавірусної хвороби. Для більш детальної оцінки значення доплерометрії у вагітних з COVID-19 в клінічній практиці необхідні подальші дослідження з більшою кількістю учасників.

Доведено, що COVID-19 саме через судинні зміни є незалежним фактором розвитку прееклампсії на ряду з іншими відомими факторами, як-то хронічна гіпертензія та багатоплідна вагітність [73]. Коронавірусна хвороба збільшує розвиток даного ускладнення на 62% [78]. Втім інфекція, викликана SARS-CoV-2 здатна не тільки спричиняти, а й ускладнювати симптоми прееклампсії, що існує, і це корелює з тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби [73, 74]. Також за тяжкої форми COVID-19 може виникати синдром, подібний до прееклампсії, що спостерігається у понад 50% вагітних, які демонструють симптоми прееклампсії [75, 76]. Ще гіршим наслідком є розвиток так званого “HELLP-подібного синдрому” на фоні COVID-19. Основні клініко-лабораторні відмінності таких синдромів від істинної прееклампсії полягають у полегшенні симптомів після лікування пневмонії та/чи COVID-19 загалом, навіть без розродження, у негативних ангіогенних маркери прееклампсії, такі як співвідношення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt) та плацентарного фактора росту (PlGF) (sFlt-1–PlGF) (76), а також у нормальних значення лактатдегідрогенази крові та індексу пульсації маткових артерій [80].

Прееклампсія вважається мультифакторіальним захворюванням, основний розвиток якого пов'язаний з недостатньою перфузією судин матері та серцево-

судинною дезадаптацією через дисбаланс ангіогенних факторів, ендотеліальну дисфункцію, коагулопатію та недостатню регуляцію комплементу [77]. Зв'язок між COVID-19, преєклампсією та синдромом, подібним до неї, ймовірно, пояснюється різними механізмами, включаючи прямий вплив вірусу на функцію трофобласта та артеріальну стінку, посилення запальної реакції у вагітних жінок, місцеве запалення, що призводить до ішемії плаценти, пов'язаного з SARS-CoV-2 ураження міокарда, цитокінового шторму і тромботичній мікроангіопатії [79]. На клітинному рівні це зумовлено піроптозом, запальною формою загибелі клітин після реплікації та вивільнення SARS-CoV-2 [90]. Як на ранніх стадіях преєклампсії, так і при важкому перебігу COVID-19 з подібними синдромами, піроптоз може викликати вивільнення алармінів і залишків плаценти в кров матері (91), що веде до тромбозу, інтрамурального відкладення фібрину, стромально-судинного каріорексису ворсинок і інфарктів ворсинок [92]. Усе це є спільними ланками в патогенезі розвитку як патологічних змін у системах організму при важкому перебігу коронавірусної хвороби, так і при преєклампсії.

Тривала диспное, яке може бути при важкому перебігу COVID-19, стимулює вивільнення потужних вазоконстрикторів, таких як ендотелін-1 та фактори, що індукують гіпоксію (HIF), що, в свою чергу, призводить до гіпоперфузії плаценти та зменшення доставки кисню до плоду. Відповідно це підвищує ризик затримки росту плода (ЗРП) через гіпоксію матері [83]. Проте дані щодо підвищеного ризику ЗРП при COVID-19 є суперечливими та залежать від тяжкості перебігу захворювання. Багато сучасних і ранніх досліджень свідчать про те, що безсимптомний, легкий та середній ступені тяжкості COVID-19 не асоційовані з підвищеним ризиком ЗРП [84, 85, 88]. Втім за більш ранніми дослідженнями, де частіше спостерігались важкі випадки коронавірусної хвороби, зафіксований підвищений ризик ЗРП [87]. Існують обмежені дані, що long-term COVID-19 може підвищити ризик розвитку ЗРП [86]. Спірність виникнення цього наслідку може пояснюватись короткочасною скомпрометованістю дихальної функції вагітних, що не призводить до значущої гіпоксії для розвитку ЗРП.

Таким чином, основним підґрунтям для впливу коронавірусної хвороби матері на здоров'я плода є вплив вірусу на фето-плацентарний комплекс шляхом судинно-запальних змін. Незважаючи на накопичення значного обсягу даних, ряд науково-практичних питань залишаються відкритими та потребують подальшого дослідження: 1) Необхідно уточнити роль гетерогенності експресії рецепторів ACE2 та TMPRSS2 у плаценті, а також визначити чинники, що впливають на рідкісність та варіабельність вертикальної передачі вірусу. 2) Потребує вивчення патогенез порушення структури плаценти внаслідок прямого вірусного впливу, зокрема механізми розвитку імунного пошкодження судин плаценти. 3) Важливо визначити доцільність та оптимальні методики використання доплерометрії для оцінки стану плода у вагітних з COVID-19, а також розробити стандартизовані протоколи моніторингу вагітних із ускладненим перебігом інфекції.

1.4 Перебіг пологів та їх ведення у жінок з коронавірусною хворобою

На початку пандемії COVID-19 період пологів вважався найбільш небезпечним для матері та плода. Було встановлено, що роділлі з COVID-19 мають підвищений ризик серйозних ускладнень, таких як трахеостомія, респіраторний дистрес-синдром, потреба в штучній вентиляції легенів, гострий інфаркт міокарда, сепсис, шок, зупинка серця та коагулопатія. Існував серйозний ризик неможливості порятунку матері після розвитку таких ускладнень, тож ризик смертності роділь з COVID-19 був у 14 разів вищим ніж у роділь без коронавірусної хвороби. За даними досліджень, за час пандемії з березня 2020 до квітня 2021 року кількість живонароджених зменшилась приблизно на 5,2%, а частка мертвонародження за перший рік пандемії статистично значуще збільшилась серед вагітних з COVID-19 [99, 103]. До ймовірних причин погіршення показників материнської та перинатальної смертності в пологах під час пандемії входять не тільки безпосередні наслідки коронавірусної хвороби для здоров'я, а й наступні чинники: неналежний антенатальний амбулаторний нагляд (зменшення доступу до даних послуг), і відповідно погіршення якості

моніторингу ускладнень вагітності [100], підвищений стрес серед вагітних у зв'язку з маловідомою інфекцією та карантинними обмеженнями [101] та перебої у постачаннях медичних матеріалів для надання послуг у стаціонарних відділеннях [102]. З часом спроможність медичної системи до надання допомоги таким складним вагітним зростає. Тож серед вагітних пацієнток з інфекцією COVID-19, які померли під час госпіталізації, середній час від госпіталізації до смерті збільшився з 6 днів за квітень-червень 2020 до 16 днів за 2020 рік загалом, а рівень смертності від COVID-19 з часом знизився з 232,9 до 79,1 на 100 000 пологів [98].

Очевидно, що ступінь тяжкості перебігу COVID-19 впливав не тільки на перебіг пологів, а й на вибір способу та терміну розродження. Жінки з середньою та тяжкою формою захворювання, незалежно від того, які штами SARS-CoV-2 були в обігу (дикий тип, альфа, дельта, омікрон), частіше народжували до 37 тижнів, мали індуковані пологи через COVID-19 або народили шляхом операції кесарів розтин без ознак початку природних пологів, у порівнянні з жінками з легким перебігом хвороби [104]. Саме тому вкрай важливим було швидко розробити та постійно оновлювати стандарти ведення пологів у вагітних з COVID-19. Втім через різницю в політиках різних країн, результати досліджень також демонструють суперечливі дані. Наприклад, у Японії як представника розвинених країн, зростає кількість кесаревих розтинів без медичних показань (у жінок з легким COVID-19, без показань до оперативного розродження) та неонатальних ускладнень, пов'язаних із цими операціями [105] під час пандемії COVID-19 [105]. У Канаді, як розвинутої країни, та у Бразилії, що розвивається, також відзначено загальне збільшення частки кесаревих розтинів під час пандемії [106, 108]. На противагу цьому, у США спостерігалось статистично незначне збільшення або навіть відсутність змін у частці кесаревих розтинів серед вагітних з COVID-19 [107]. Спочатку це могло бути пов'язано з відсутністю достатніх даних про безпечність вагінальних пологів при коронавірусній хворобі матері та упередженим ставленням до кесаревого розтину як планового та оптимального методу

розродження при невідомій інфекції з можливим неконтрольованим перебігом. Однак, вже під час та після першого року пандемії з'явилися систематичні огляди, які підтверджують відносну безпечність вагінальних пологів за показниками інфікування новонароджених COVID-19, а також материнської і неонатальної смертності, які не підвищуються в таких випадках [109].

Таким чином, якщо це відповідало місцевим політикам, при безсимптомному та легкому перебігу коронавірусної хвороби рекомендувалися вагінальні пологи у пологових центрах для жінок з низьким ризиком акушерських ускладнень. При середньому ступені тяжкості, за оптимального стану матері та плода, а також за відсутності показань до планового чи термінового кесаревого розтину, рекомендували вагінальні пологи в пологових центрах для жінок з високим ризиком ускладнень [110]. При важкому перебігу коронавірусної хвороби для вагітних у критичному стані та/або з дихальною недостатністю слід розглянути можливість розродження після 34 тижнів вагітності в умовах відділення інтенсивної терапії, пологового відділення чи операційного блоку [111, 114]. Існують дослідження, що пропонують чіткі критерії для розродження важкохворих вагітних, залежно від терміну гестації до 34 тижнів. Для терміну до 24 тижнів, негайне оперативне розродження показано лише у разі зупинки серцевої діяльності матері. В терміні з 23 до 31-32 тижня вагітності, слід розглянути вагінального чи оперативного розродження за попередньої профілактики респіраторного дистрес-синдрому. антенатальними кортикостероїдами у випадку несприятливого стану плода в умовах резистентної гіпоксемії матері, незважаючи на оптимізацію всіх аспектів традиційної та/або прогресивної терапії. У терміні з 31-32 тижнів до 33-34 тижнів ці показання до розродження розширюються враховуючи параметри штучної вентиляції легенів (ШВЛ; при клапані позитивного тиску в кінці видиху (PEEP) >10 см H₂O) чи наявність вено-венозного ЕКМО, особливо якщо курс антенатальних кортикостероїдів завершено [124]. Якщо заплановані вагінальні пологи, то у другому періоді рекомендується респіраторна підтримка та розгляд можливості оперативних вагінальних пологів для мінімізації часу

та навантаження на дихальну систему роділлі. Важливо зазначити, що при цьому коронавірусна хвороба сама по собі не є показанням для проведення кесаревого розтину; його слід розглядати у пацієток з важкими дихальними розладами та за стандартними акушерськими показаннями [121]. Преіндукція та індукція пологів виконуються за стандартними показаннями, які діяли до пандемії, при цьому рекомендується використовувати підготовку шийки матки балоном катетера Фоля (з можливістю амбулаторного застосування згідно з місцевими стандартами) та амніотомію в комбінації з інфузією окситоцину [111]. Вони можуть виконуватись навіть у вагітних з інтубацією трахеї та на ЕКМО, однак слід зважити всі ризики та користь індукції пологів у важких хворих [112, 113].

Під час прийняття рішень щодо термінів розродження вагітних з коронавірусною хворобою слід пам'ятати про підвищений ризик несприятливих наслідків для матері та плода, що пов'язані з передчасними пологами, і як наслідок низькою вагою новонароджених, та кесаревим розтином [125]. З медичної, етичної та соціальної точки зору, ризики можуть значно перевищувати вигоди, отримані від поспішних рішень на основі клінічної картини. У зв'язку з цим важливо залучити консиліум лікарів, до якого входять акушер-гінекологи, анестезіологи-реаніматологи, фахівці з суміжних дисциплін та неонатологи для прийняття найкращого рішення [121, 114].

Ведення пологів у першому періоді передбачає моніторинг серцебиття плода, контроль вітальних функцій та адекватне знеболення роділлі. Моніторинг серцебиття плода викликає найбільше дискусій. З одного боку, існують рекомендації щодо безперервного електронного фетального моніторингу для всіх вагітних з симптоматичним перебігом COVID-19 [120]. З іншого боку, під час інфекційного процесу можуть виникати хибнопозитивні результати, що свідчать про дистрес плода в антенатальному та інтранатальному періодах, що ускладнює вибір тактики розродження. Лихоманка, спричинена COVID-19, може призводити до значних змін на кардіотокограмі (КТГ), зокрема до підвищення базальної частоти серцебиття плода більше ніж на 10% і тахікардії (частота серцебиття понад 180 ударів на хвилину). Тахікардія частіше

спостерігалась у легких випадках, тоді як у важких формах вона може бути наслідком цитокінового шторму, що призводить до підвищеної продукції медіаторів запалення та активації симпатичної реакції плода [115].

Гіперкоагуляційний стан, гіпоксія та гострий респіраторний дистрес-синдром вагітної можуть призводити до міжворсинчастого тромбозу плаценти та зниження плацентарного кровообігу, що, в свою чергу, може призводити до гострої брадикардії плода на КТГ і децелерацій [116, 117]. Запальні цитокіни, пов'язані з материнською гіпоксією та цитокіновим штормом, проникають через плаценту та гематоенцефалічний бар'єр плода та можуть викликати пригнічення центральної нервової системи плода, що проявляється у мінімальній (<5 ударів на хвилину) варіабельності ритму плода на КТГ [118], зменшенні кількості рухів плода та дефіциті акцелерацій [116, 117]. Разом з тим, поєднання цитокінів з лихоманкою можуть спричинити вегетативну нестабільність плода, що проявляється у підвищеній (>25 ударів на хвилину) варіабельності ритму плода і формуванні зигзагоподібного патерна на КТГ. В одному дослідженні описано, що зигзагоподібний візерунок спостерігався лише у пацієнток з легкою формою COVID-19, тоді як у помірних і важких формах підвищена варіабельність не фіксувалася [115]. Ранні аналізи плівок КТГ показали, що у більшості випадків ці зміни транзиторні і не пов'язані з критеріями діагностики дистресу плода [118]. Тому слід грамотно інтерпретувати ці зміни і застосовувати додаткові методи діагностики можливого дистресу плода для комплексної оцінки. Ці зміни також спостерігаються під час інтранатального моніторингу: підвищена частота аномальних КТГ у випадках COVID-19, разом із клінічними ознаками інфекції, є наслідком запальних реакцій у матері. Ці запальні процеси є основними причинами змін на КТГ та підвищення частоти кесарських розтинів. Отже, акушерам рекомендується оптимізувати стан матері, щоб виправити реактивні зміни на КТГ, а не переходити до термінового кесарського розтину [119].

Контроль вітальних функцій матері під час пологів є недостатньо вивченим аспектом у вітчизняних і міжнародних рекомендаціях. Можливо,

що при легкій та середній тяжкості перебігу COVID-19 без супутньої патології він буде бути аналогічним до жінок з низьким ризиком акушерських ускладнень. Однак при важкому перебігу слід дотримуватись індивідуалізованого підходу, враховуючи конкретні порушення функцій [114, 121].

Допускається використання більшості немедикаментозних методів знеболення у пологах. Серед медикаментозних, найбільш оптимальною є регіонарна анестезія у порівнянні з загальною анестезією. Під час вагінальних пологів вона забезпечує швидку конверсію для знеболення, яке є адекватним під час ургентного кесаревого розтину (за винятком випадків, коли регіонарна анестезія не була проведена під час пологів і кесарів розтин відноситься до I категорії ургентності). Крім того, при кесаревому розтині, якщо умови дозволяють, регіонарна анестезія має нижчий ризик утворення аерозолів під час преоксигенації, вентиляції маскою, ендотрахеальної інтубації, орального або трахеального відсмоктування та екстубації. Це також знижує ризик ускладнень для вагітної, що робить регіонарну анестезію безпечною як для матері, так і для плода, а також для медичного персоналу [122, 123].

Другий та третій період пологів не мають однакових рекомендацій щодо ведення, які суттєво відрізнятимуться від ведення фізіологічних пологів [121]. Деякі стандарти містять емпіричні рекомендації щодо активного ведення потужного періоду без очікування на опускання голівки в площинах малого тазу, а також щодо підтримки відстроченого перетискання пуповини у III періоді пологів [111]. Це питання потребує більшої кількості досліджень з урахуванням тяжкості перебігу коронавірусної хвороби, безпеки медичного персоналу та плода. Так само рекомендації щодо проведення кесаревого розтину містять загальні положення про необхідність використання засобів індивідуального захисту, переваги регіонарної анестезії за відсутності стандартних протипоказань до її виконання, медикаментозного супроводу та заходів безпеки з метою профілактики передачі вірусу від матері до дитини [114, 121].

У науковій літературі значна увага приділяється післяпологовому догляду за жінкою та новонародженим в умовах пандемії COVID-19. Тут розроблено

більшість чітких рекомендацій стосовно грудного вигодовування [130, 131], контакту “шкіра до шкіри” [130] а також умов ізоляції для мінімізації ризику передачі вірусу від матері до дитини. Зокрема, доведено, що грудне вигодовування є безпечним навіть у разі коронавірусної хвороби матері, за умови дотримання елементарних гігієнічних заходів. Оскільки ризик передачі вірусу через грудне молоко є мінімальним, рекомендується мити руки та груди перед годуванням, використовувати маску під час контакту, а також заохочувати використання донорського молока або зцідженого молока у випадках, коли мати не може перебувати з дитиною через стан здоров'я. Важливими аспектами також є вакцинація матерів проти SARS-CoV-2 та продовження грудного вигодовування до та після вакцинації [126-129]. Контакт “шкіра до шкіри” також не обмежується, якщо стан матері та доступність засобів індивідуального захисту дозволяють це провести з першої години до третього дня після народження. Такий контакт сприяє підтримці грудного вигодовування, дотриманню принципів “теплого ланцюжка” та встановлення психоемоційного зв'язку матері та дитини [132-134]. Ізоляція матері від новонародженого може бути виправдана тільки у випадках тяжкого стану матері, що не дозволяє їй належним чином доглядати за дитиною [121]. Рутинна ізоляція може викликати значний стрес у матері, що негативно впливає на її психічне здоров'я, а також на розвиток дитини [135]. Тим не менш, при аналізі національних рекомендацій деяких розвинених країн було виявлено грубі порушення вищезгаданих та схвалених ВООЗ рекомендацій. Наприклад, у менш ніж у 25 країн рекомендовано основні практики грудного вигодовування: контакт «шкіра до шкіри», розміщення в кімнаті та пряме грудне вигодовування, використання донорського грудного молока. Лише декілька країн рекомендували реабілітацію, грудне вигодовування або психологічну підтримку для немовлят, розлучених з матерями [139]. Це може мати особливо негативні наслідки для уразливих груп новонароджених, зокрема для передчасно народжених дітей, погіршуючи їхні шанси на виживання. До прикладу відмова від практики материнського догляду за новонародженим методом “кенгуру”

навіть половини країн через карантинні обмеження зумовить 12 570 додаткових смертей та збільшення на 2,3-4,6% неонатальної смертності у 127 країнах загалом [140].

Прямі та непрямі наслідки пандемії COVID-19 спричинили серйозний вплив на здоров'я немовлят. Прямі наслідки коронавірусної хвороби, незважаючи на вираженість симптомів, опосередковано через матір можуть впливати на коротко- та довгострокові наслідки для здоров'я дитини [138]. Тим не менш, вони відрізняються між країнами, закладами охорони здоров'я однієї країни та періодами пандемії. Відмінності у клінічних проявах інфекції та перинатальних наслідках для новонароджених частково зумовлені змінами штамів вірусу. Важкі перинатальні наслідки, як-то мертвонародження та передчасні пологи, були більш поширеними у жінок із помірним та важкими формами COVID-19, під час домінування дельта-штаму та серед невакцинованих жінок. Деякі відкриття на більших вибірках є неочевидними, як-то більша небезпека омікрон-штаму в плані народження до 34 тижнів вагітності, в порівнянні з першим диким типом, що домінував у ранні періоди пандемії [104].

Проблема мертвонародження та передчасних пологів є однією з ключових у дослідженнях перинатальних наслідків COVID-19 [1, 104, 150]. Мертвонародження позитивно корелює з тяжкістю захворювання та домінуванням дельта-штаму, порівняно з ранніми фазами пандемії [104, 142-144]. Проте подальші дослідження не підтвердили зростання ризику мертвонародження, що частково пов'язано зі зміною штаму та масовим розповсюдженням вакцинації проти SARS-CoV-2 [144, 145]. Передчасні пологи через COVID-19 викликали найбільше дискусій. Початкові найбільш поширені дані давали феноменальне зниження частоти передчасних пологів у ранні періоди пандемії у країнах з суворими карантинними заходами та політиками зменшення акушерських втручань у перші місяці пандемії [141, 137]. Дедалі стало зрозумілішим, що найбільш часто сам по собі COVID-19 призводив все ж до збільшення ризику передчасних пологів [104]. При цьому більшість

досліджень не розрізняє спонтанні та ятрогенні передчасні пологи, останні з яких частіше відбуваються через ризики для здоров'я матері, зокрема при вірусній пневмонії, прееклампсії або тяжкому перебігу COVID-19, які все більше були поширені в ранні періоди пандемії. Спостерігається зв'язок між COVID-19 матері і низькою однохвилинною оцінкою APGAR <5 [148]. У зв'язку з вищенаведеним, новонароджені частіше потрапляли у відділення інтенсивної терапії [28], що є наслідком анте- та інтранатального впливу коронавірусної хвороби на немовлят.

Як зазначалося в інших розділах, внутрішньоутробне зараження плодів є рідкістю, тому неонатальна захворюваність на COVID-19 зазвичай пов'язана з інфікуванням під час пологів або незабаром після них [146]. Більшість випадків інфекції SARS-CoV-2 у новонароджених протікає без симптомів або з легкими проявами, хоча зафіксовано випадки тяжкої неонатальної інфекції, включаючи серцево-респіраторну недостатність і летальний наслідок [66, 147]. Крім того, ймовірно, що антенатальне інфікування не призводить до виникнення вроджених вад розвитку плода [150]. Такі випадки потребують ретельного документування для проведення подальших досліджень.

Резюме. Численні дослідження, що стосуються вакцинації матерів та її впливу на перинатальні результати новонароджених, підтверджують безпеку сучасних вакцин проти SARS-CoV-2 для немовлят. У дітей, народжених від вакцинованих матерів, не було виявлено підвищеної ймовірності несприятливих неонатальних наслідків, і вони показували менші ризики ускладнень, таких як неонатальний нетравматичний внутрішньочерепний крововилив, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія та неонатальна смерть. Вакцинація вагітних, зокрема мРНК-вакцинами проти COVID-19, не асоціювалася з підвищеним ризиком несприятливих подій у новонароджених [145, 149]. Додатково, вакцинація вагітних у III триместрі пов'язана зі зниженими ризиками передчасних пологів, низького 5-хвилинного балу за шкалою Апгар (<7) та потребою в госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених (BITH) [136].

Таким чином, лишається багато актуальних питань у створенні єдиних та чітких політик щодо ведення пологів у вагітних з коронавірусною хворобою (121). Невирішеними питаннями є особливості КТГ-моніторингу та його інтерпретації в пологах, критерії відбору до індукції пологів та способу родорозрішення, особливості ведення післяпологового періоду в аспекті моніторингу вітальних функцій матері у роділь та породіль з різними ступенями важкості коронавірусної хвороби. Ймовірно це може бути пов'язано з обмеженими даними досліджень, що прицільно порівнюють різні підходи у веденні серед хворих на COVID-19, різними наявними стандартами медичної допомоги, моделями системи акушерської допомоги та фінансування галузі охорони здоров'я у різних країнах світу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика спостережень, дизайн

Дослідження проводилися на базі комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», який є клінічною базою кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Обрана база дозволила забезпечити відповідний рівень клінічного нагляду, збору даних і проведення необхідних інструментальних і лабораторних досліджень.

Робоча гіпотеза нашого дослідження полягає в припущенні, що у вагітних жінок, які перенесли коронавірусну хворобу, спостерігається підвищений ризик розвитку плацентарних порушень, які можуть ускладнювати перебіг вагітності. У зв'язку з цим очікується, що запропонована схема профілактичних заходів, спрямована на покращення материнсько-плодового кровотоку, дозволить зменшити частоту плацентарної недостатності, а також знизити ризик розвитку перинатальних ускладнень.

На першому етапі дослідження ми здійснили загально-клінічне обстеження вагітних відповідно до поставленої мети та завдань. Загалом до дослідження було залучено 200 вагітних жінок, яких розподілено на три основні клінічні групи з урахуванням перебігу COVID-19.

До першої групи увійшли 120 вагітних жінок, які перенесли коронавірусну хворобу у терміні від 22 до 41 тижня гестації. Ця група була додатково поділена на дві підгрупи: підгрупа I включала 48 вагітних із легким перебігом коронавірусної інфекції, а підгрупа II – 72 вагітних із перебігом захворювання середнього ступеня тяжкості.

До другої групи було віднесено 40 вагітних із тяжким перебігом COVID-19 у терміні вагітності 22-41 тижнів, які потребували лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. У цій групі проводився особливо ретельний

моніторинг клінічного стану матері та оцінка впливу тяжкості інфекції на стан плода та функціонування плаценти.

Контрольну, третю групу, становили 40 вагітних жінок, які не мали діагнозу COVID-19, а перебіг їхньої вагітності не був ускладнений супутніми патологіями інфекційного характеру.

У рамках обстеження всім учасницям дослідження було проведено комплексну оцінку загальносоматичного та акушерського анамнезу. Окрім того, використано клініко-діагностичні та інструментальні методи дослідження, зокрема ультразвукову діагностику з доплерометрією для оцінки стану фетоплацентарного комплексу та внутрішньоутробного розвитку плода. З метою аналізу впливу інфекції на функціонування респіраторної системи проводилося також ультразвукове дослідження легень.

Кардіомоніторинг плода проводився із застосуванням шкали W. Fisher та співавт. (1976), а також згідно з критеріями Dawes-Redman, що дозволило комплексно оцінити стан плода. Додатково досліджувалися показники системи гемостазу – коагулограма, рівень D-димеру та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), що дало змогу виявити ймовірні тромботичні ускладнення у вагітних із COVID-19.

Для глибшого розуміння імунного реагування організму на вірусну інфекцію вивчалися також показники біохімічного аналізу крові, зокрема рівні С-реактивного білка (СРБ), прокальцитоніну та інтерлейкіну-6 (IL-6), що є важливими маркерами системної запальної відповіді та дозволяють оцінити ймовірність розвитку «цитокінового шторму».

На другому етапі дослідження вивчалися порушення гомеостазу, що виникають на тлі коронавірусної інфекції, а також їхній вплив на внутрішньоутробний стан плода. Особливу увагу було зосереджено на змінах у системі «мати–плацента–плід». Зміни в матково-плацентарному комплексі оцінювалися за результатами доплерометрії та даними кардіомоніторингу.

Третій етап дослідження був присвячений аналізу ефективності запропонованого комплексу профілактично-діагностичних заходів, спрямованих

на покращення матково-плацентарного кровотоку та запобігання розвитку плацентарної недостатності у вагітних із COVID-19. Для цього було сформовано дві порівняльні групи по 30 вагітних кожна.

Група А включала пацієнток, ведення яких здійснювалося відповідно до розробленої нами схеми. Група В складалася з вагітних, ведення яких здійснювалося згідно з чинними стандартами та наказами Міністерства охорони здоров'я України. Порівняння результатів у цих двох групах дозволило об'єктивно оцінити клінічну ефективність запропонованих профілактично-діагностичних заходів. (рис.2.1).

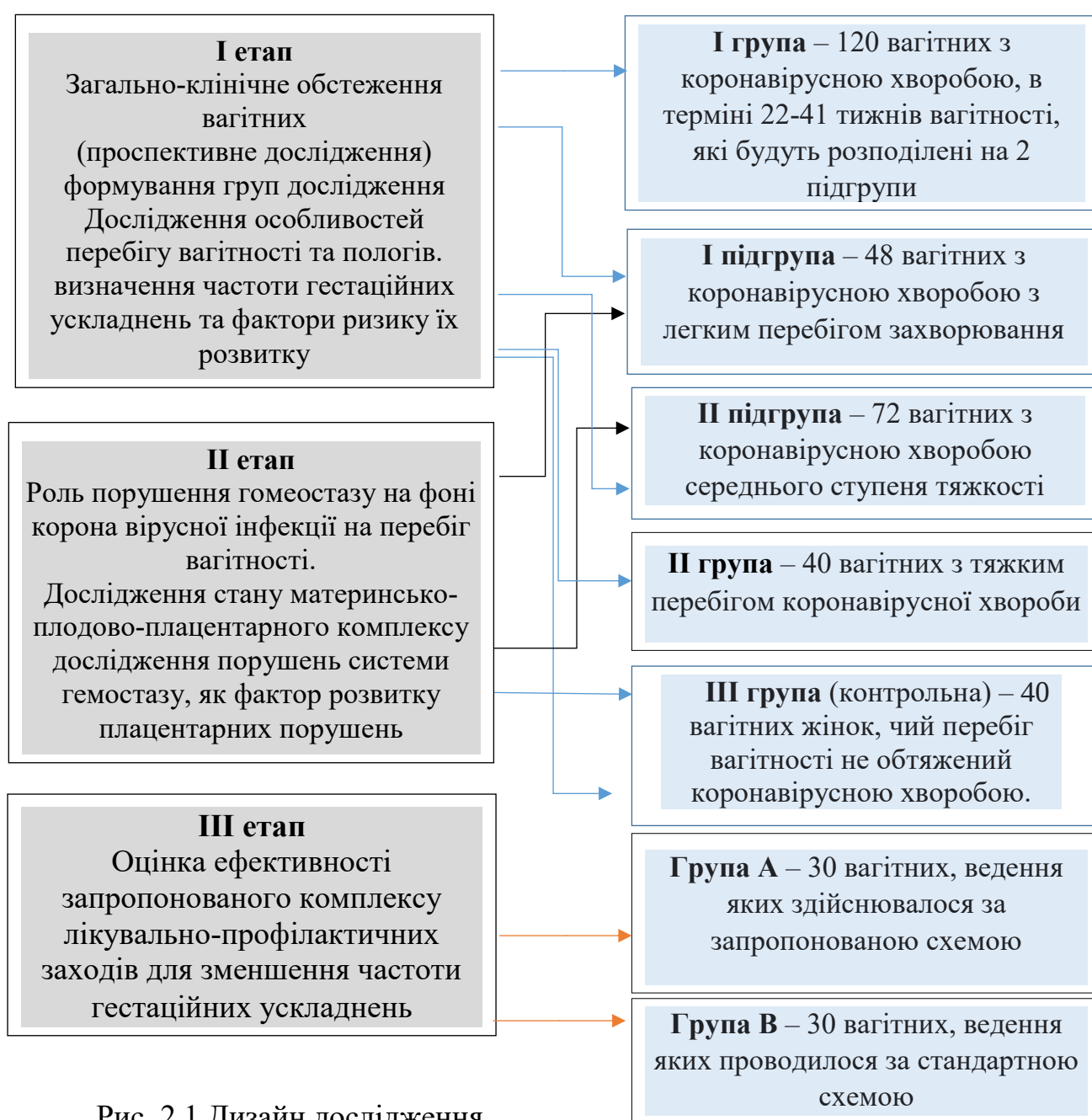


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

2.2 Клінічні групи

У дослідження були включені вагітні жінки віком від 18 до 40 років з підтвердженим діагнозом COVID-19 легкого, середнього та тяжкого ступеня, з одноплідною вагітністю на терміні від 22 до 41 тижня гестації.

Критерії включення до дослідження: вагітні жінки віком від 18 до 40 років з підтвердженим діагнозом коронавірусної хвороби (COVID-19) легкого, середнього або тяжкого ступеня, на терміні гестації від 22 до 41 тижня, з одноплідною вагітністю.

Критерії невключення: наявність у пацієнтки гострих інфекційних захворювань (зокрема ВІЛ-інфекції, гострого вірусного гепатиту, TORCH-інфекцій), тяжких соматичних захворювань у стадії декомпенсації (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гостра або хронічна ниркова недостатність), шкідливі звички, багатоплідна вагітність, а також вік пацієнтки менше 18 років.

Критерії виключення на етапі дослідження: відмова пацієнтки від подальшої участі у дослідженні або недотримання нею наданих лікарських рекомендацій.

Пацієнток було розподілено на клінічні групи відповідно до ступеня тяжкості перебігу COVID-19, згідно з наказом МОЗ України № 722 від 28.03.2020 (зі змінами за № 230 від 04.02.2022). Розподіл включав три підгрупи: з легким, середнім та тяжким перебігом захворювання, описаним у таблиці 2.1.

Окремо сформовано контрольну групу вагітних без ознак COVID-19. Макроскопічне та гістологічне дослідження плаценти було проведено у 10 пацієнток кожної з трьох груп.

Розроблений комплекс профілактично-діагностичних заходів (детально подано в Додатках В, Д, Е) дозволив здійснювати більш точну оцінку стану материнсько-плацентарно-плодового комплексу та своєчасно виявляти потенційно небезпечні ускладнення. Застосування цієї схеми спостереження забезпечило підвищену ефективність у профілактиці перинатальних втрат та тяжких акушерських наслідків.

Характеристики розподілу перебігу коронавірусної хвороби

Легкий перебіг захворювання	Перебіг захворювання середньої тяжкості	Важкий перебіг захворювання
• невисока гарячка • нежить • закладеність носа • головний біль • загальна слабкість • біль у горлі • спотворення нюху/смаку • втрата нюху/смаку • диспепсичні розлади • біль у м'язах • кашель без проявів дихальної недостатності	• наявні симптоми пневмонії (задишка при фізичному навантаженні, частота дихання <30/хв, біль в грудях, гарячка) • зниження сатурації при проведенні пульсоксиметрії до 92-94%.	• Частота дихання >30/хв • порушення свідомості • кровохаркання • наявні симптоми пневмонії (задишка в спокої, біль в грудях, гарячка) • наявні ознаки дихальної недостатності • зниження сатурації при проведенні пульсоксиметрії <92% • наявність клініко-інструментальних даних гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) • наявність клініко-лабораторних даних сепсису та/або септичного шоку

2.3 Методи дослідження

У межах проведеного дослідження були використані такі методи: аналіз анамнестичних даних, загальноклінічні методи, лабораторні дослідження, ультразвукове обстеження з доплерометрією, кардіотокографія, патогістологічне дослідження плаценти, а також математично-статистичні

методи аналізу даних. Дослідження виконувалося відповідно до етичних принципів, викладених у Гельсінській декларації (1975 р., з поправками 2013 р.). Протокол дослідження був розглянутий та затверджений етичною комісією. Кожна вагітна була попередньо проінформована про характер, обсяг і мету дослідження, надала письмову інформовану згоду на участь у ньому та на обробку персональних даних. З метою отримання достовірних результатів та мінімізації похибок, притаманних неінвазивним методам діагностики, усі дослідження проводились із застосуванням однотипного обладнання, одних і тих самих реактивів, з дотриманням єдиного протоколу обстеження.

Для проведення *загального аналізу крові* використовувався автоматичний гематологічний аналізатор *RT-7600* виробництва *Rayto Electronics*. Дослідження проводились на основі колориметричного та імпедансного методів. У рамках наукового дослідження визначали наступні показники: лейкоцити, лейкоцитарну формулу (лімфоцити, паличкоядерні нейтрофіли, моноцити), гемоглобін, гематокрит, еритроцити, середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC), коефіцієнт варіації ширини розподілу еритроцитів (RDW-CV), розподіл еритроцитів (RDW-SD), тромбоцити (PLT), середній об'єм тромбоцитів (MPV), відносну ширину розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW), тромбокрит (PCT).

Для проведення *біохімічного дослідження крові* застосовувався автоматичний біохімічний аналізатор *BS-240* виробництва *Mindray*, із використанням реактивів того ж виробника. Визначення показників здійснювалося з дотриманням принципів колориметрії, турбідиметрії (помутніння) та методу іон-селективних електродів (ISE). У біохімічному дослідженні визначали такі показники: загальний білок, альбумін, глобулін, лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), загальний білірубін, прямий і непрямий білірубін, креатинін, концентрації калію, натрію, хлору, рівень глюкози крові.

Коагулологічне дослідження (коагулограма) проводилося на напівавтоматичному коагулометрі *Helena* з використанням реагентів однойменного виробника. Оцінювались наступні показники системи гемостазу: загальний фібриноген, протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), розчинні фібринмономерні комплекси (РФМК). Рівень D-димеру визначався методом хемілюмінесценції з використанням аналізатора *Immulite 2000XPI*.

Імуноферментним методом (ELISA) у зразках периферичної крові проводилося визначення концентрації інтерлейкіну-6 (IL-6) та прокальцитоніну, що дозволяло оцінити ступінь системної запальної відповіді.

Ультразвукове дослідження легень проводилося всім вагітним із застосуванням апарата *SonoScape P20* з конвексним датчиком частотою 5 МГц. Методом доплерометрії визначали стан матково-плацентарно-плодового кровотоку. Допплерометричне дослідження також проводилось на апараті *SonoScape P20* з використанням конвексного датчика (5 МГц). Проводився аналіз пульсаційного індексу в артерії пуповини, у маткових артеріях та в середній мозковій артерії плода, а також пікової систолічної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії. Окремо обчислювали церебро-плацентарне відношення (ЦПВ) – співвідношення пульсаційних індексів середньої мозкової артерії плода та артерії пуповини, що вважається незалежним маркером плацентарної дисфункції та гіпоксії плода.

Оцінка стану плода здійснювалась за допомогою *кардіотокографії*. Запис КТГ проводився з використанням кардіомонітора *Sonicaid Team Duo* фірми *Huntleigh Healthcare Ltd*. Протягом 30 хвилин, двічі на день, фіксували такі показники: короткотермінову варіабельність серцевого ритму (STV), базальну частоту серцевих скорочень (БЧСС), амплітуду миттєвих осциляцій (АМО), кількість, амплітуду й тривалість акцелерацій, частоту й тривалість децелерацій. Для інтерпретації результатів КТГ використовувалась бальна система оцінки W. Fisher та співавт. (1976), а також критерії аналізу Dawes-Redman.

Макроскопічне та гістологічне дослідження плаценти проводилось на базі КНП «Лікарня інтенсивного лікування Боярської міської ради». У процесі патоморфологічного дослідження оцінювались фрагменти пуповини, оболонок та плаценти. Зразки фіксували у 10,0% розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 24-36 годин та заливали в парафін. З парафінових блоків виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4–5 мкм за допомогою ротаційного мікротома *Sakura Seiki Co., Ltd. Laboratory Unit, Японія*. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином відповідно до сучасних стандартів морфологічного дослідження плаценти. Макроскопічне та мікроскопічне дослідження проводилось згідно із затвердженим стандартним протоколом опису посліду. Мікроскопія та фотоархівування зразків здійснювалися із застосуванням мікрофотографічного мікроскопа *Olympus 6V20WHA1* (Німеччина).

2.4 Методи статистичного аналізу

Для статистичної обробки отриманих результатів було використано методи як параметричної, так і непараметричної статистики, відповідно до характеру розподілу та виду досліджуваних даних. Розрахунки проводилися з використанням ліцензованої версії програмного забезпечення *Statistica for Windows* (StatSoft Inc., США), що забезпечує широкий спектр інструментів для варіаційного та кореляційного аналізу. Для збору, впорядкування та подальшого аналізу отриманих результатів була створена електронна таблиця у форматі *Microsoft Excel 2010*, що включала інформацію про персональні та анамнестичні дані пацієнток, результати клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, показники моніторингу й спостереження за перебігом вагітності.

У межах варіаційної статистики використовувалися стандартні методи описової статистики: визначення середніх значень, стандартних відхилень, стандартних помилок, довірчих інтервалів. Для оцінки достовірності відмінностей між групами при порівнянні середніх значень застосовувався t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок у випадках нормального розподілу

даних. Перед застосуванням параметричних тестів здійснювалася перевірка на нормальність розподілу вибірки з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Результати кількісних показників у таблицях і тексті наводяться у вигляді середнього значення $\pm$ стандартної похибки середнього ($M \pm m$), де M – середня арифметична, m – стандартна помилка. Статистично значущими вважалися відмінності при рівні імовірності $p < 0,05$. Інтерпретація результатів статистичного аналізу здійснювалась із урахуванням клінічної значущості виявлених змін та тенденцій.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ ТА ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

3.1 Дані клініко-лабораторного обстеження у вагітних з коронавірусною хворобою легкого та середнього ступеня тяжкості

Середній вік обстежуваних вагітних становив $30,8 \pm 2,81$ років. Обстежені жінки проходили лікування в період 2021-2022 рр. у КНП «КМЦРПМ». Вагітні з легким перебігом коронавірусної хвороби перебували на амбулаторному лікуванні під наглядом акушера-гінеколога та лікаря-інфекціоніста. Вагітні з коронавірусною хворобою середнього ступеня тяжкості перебували на стаціонарному лікуванні. Термін гестації на момент проявів симптомів коронавірусної хвороби у 82 (68,3%) жінок становив від 22 до 37 тижнів, у 38 (31,7%) жінок – ≥ 37 тижнів (рис. 3.1).

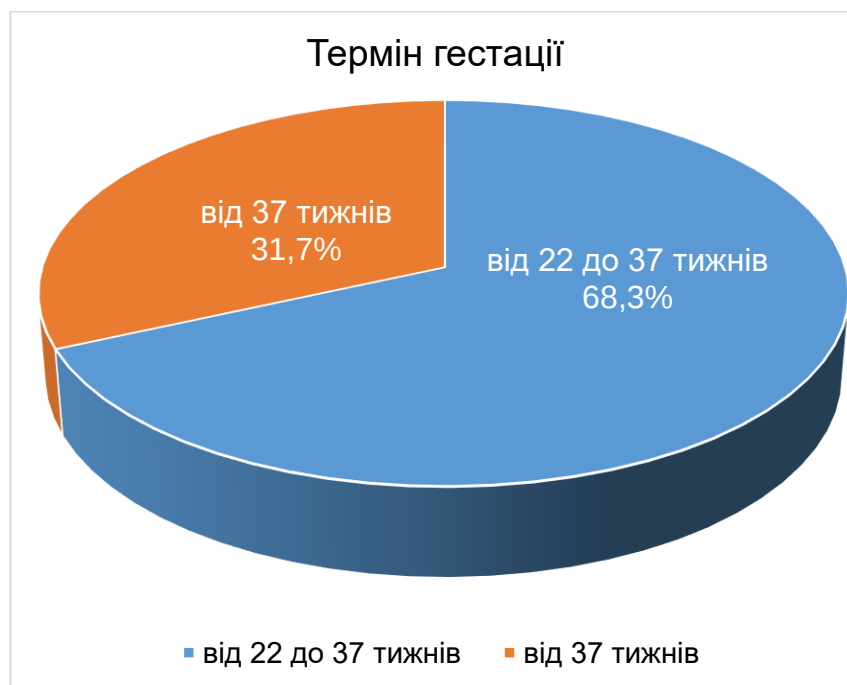


Рис. 3.1 Розподіл обстежуваних вагітних за терміном гестації

У пацієнток I групи, які перенесли коронавірусну хворобу легкого та середнього ступеня тяжкості, досить часто спостерігалася супутня

екстрагенітальна патологія, що потенційно може ускладнювати перебіг вагітності, впливати на стан плацентарного кровотоку та підвищувати ризик розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Такий соматичний фон вимагає підвищеної клінічної настороженості та ретельного міждисциплінарного моніторингу. Загалом екстрагенітальні захворювання були діагностовані у 33 (27,5%) вагітних із 120 обстежених у цій групі, що представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Частота екстрагенітальних захворювань вагітних з легким та середнім перебігом коронавірусної хвороби

Екстрагенітальні захворювання	Група I n=120 (%)
Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту	2,5
Гіпотиреоз	5
Аутоімунний тиреоїдит	6,7
Варикозне розширення вен	4,2
Хронічний пієлонефрит	4,2
Хронічні захворювання дихальної системи	1,7
Фібroadенома молочної залози	3,3

Найбільш поширеними серед екстрагенітальних захворювань були захворювання щитоподібної залози. Так, аутоімунний тиреоїдит виявлено у 6,7% вагітних, а гіпотиреоз – у 5%. Загальна частка патології щитоподібної залози склала 11,7%, що потребує обов’язкового спостереження ендокринолога під час вагітності, з урахуванням впливу тиреоїдного статусу на плацентарну функцію та внутрішньоутробний розвиток плода. Серед інших частих патологій відзначено варикозне розширення вен (4,2%), що потребує врахування ризику тромботичних ускладнень, особливо в умовах гіперкоагуляції, характерної для COVID-19 та вагітності загалом. Також у 4,2% вагітних діагностовано хронічний пієлонефрит, що може ускладнювати перебіг гестації загрозою інфекційних

ускладнень. Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту зустрічались у 2,5% обстежених, а фіброаденома молочної залози – у 3,3%. Хронічні захворювання органів дихання були виявлені рідше – лише у 1,7% вагітних, що свідчить про відносно низьку частоту коморбідної патології дихальної системи у даній групі, попри наявність COVID-19.

Серед вагітних I групи легкий перебіг коронавірусної хвороби спостерігався у 48 (40%) жінок, середнього ступеня тяжкості – у 72 (60%) вагітних (рис. 3.2).

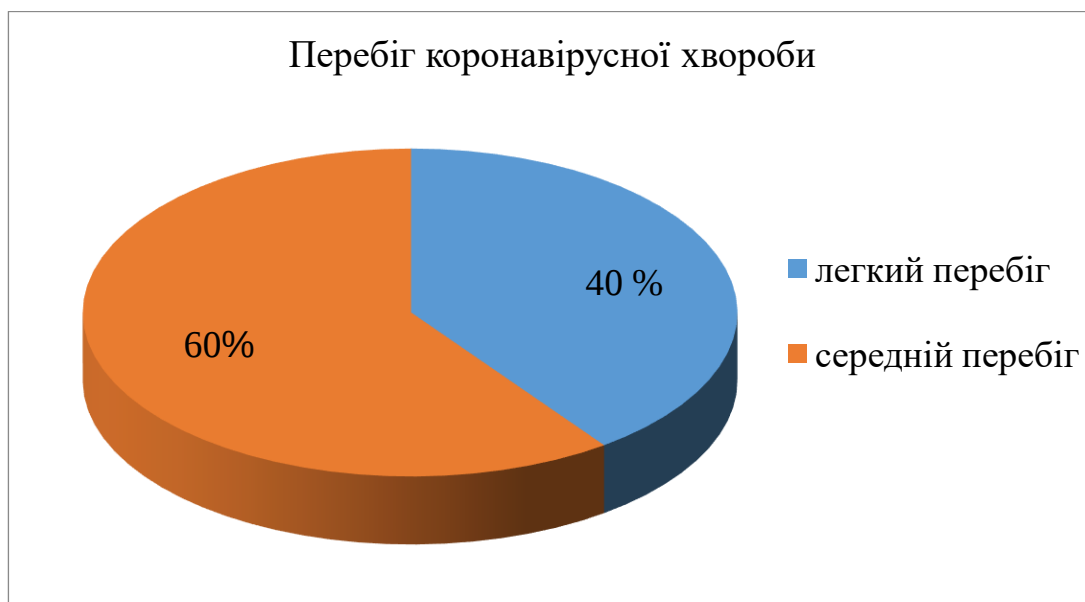


Рис. 3.2 Розподіл вагітних за ступенем тяжкості корона вірусної хвороби

Симптоми коронавірусної хвороби, що відмічали вагітні, були такими: гіпертермія – t тіла $\geq 37,0^{\circ}\text{C}$ (85 вагітних – 70,8%), загальна слабкість (103 вагітні – 85,8%), втрата відчуттів запаху та смаку (27 вагітних – 22,5%), катаральні явища (69 вагітних – 57,5%), задишка (65 вагітних – 54,2%).

Під час обстеження вагітних з легким та середнім перебігом коронавірусної хвороби тахікардія відмічалася у 78 жінок (65%), сатурація $\geq 95\%$ – у 93 вагітних (77,5%), зниження сатурації до 92-94% – у 27 вагітних (22,5%), ця група вагітних отримувала кисневу терапію через лицеву маску за допомогою кисневого концентратора зі швидкістю 3-5 л/хв. Усім вагітним незалежно від перебігу коронавірусної хвороби проводилося ультразвукове дослідження

легень. У 72 (60,0%) вагітних діагностувалася пневмонія з різним ступенем ураження легень (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Частота виникнення симптомів коронавірусної хвороби
в обстежуваних вагітних**

Симптом	Частота виникнення (%)
Гіпертермія	70,8
Катаральні явища	57,5
Загальна слабкість	85,8
Втрата відчуттів запаху та смаку	22,5
Тахікардія	65,0
Сатурація $\leq 94\%$	22,5
Пневмонія	60,0

В результаті аналізу змін лабораторних показників відмічалися наступні особливості: у жінок I групи анемія легкого ступеня спостерігалась в 6 разів частіше ніж у вагітних контрольної групи. Лише у жінок I групи діагностовано зміни в кількості тромбоцитів в бік як тромбоцитопенії так і тромбоцитозу – 36,7% та 40,0% відповідно. Цікавим фактом є зміни рівня лейкоцитів: лейкоцитоз у пацієнток I групи перевищував в 3 рази порівняно з показниками контрольної групи. Більшість жінок I групи мали лейкоцитопенію та лімфоцитопенію (24,2% та 53,3% відповідно) тоді як в пацієнтів контрольної групи дані зміни не виявлено. Підтвердженням запальних змін у вагітних з коронавірусною інфекцією стало достовірне підвищення СРБ майже в 5 разів в порівнянні з контрольною групою (табл. 3.3).

При дослідженні коагулограми у жінок I групи відмічалось зниження АЧТЧ < 25 с. у 61,7% проти 17,5% в контрольній групі та зниження ПЧ < 11 с – 55% проти 15,0% відповідно. Схожі зміни виявлені стосовно показників тромбінемії (Фібриноген > 4 г/л – 67,5% проти 30,0% та РФМК ≥ 12 мг/100 мл – 97,5% проти 35,0% відповідно). В результаті аналізу показників біохімічного дослідження крові не було виявлено достовірних відмінностей у пацієнток досліджуваних груп. Тільки у пацієнток з коронавірусною хворобою

спостерігались підвищення концентрації прокальцитоніну та ІЛ-6 (3,3% та 2,5%).

Таблиця 3.3

Зміни лабораторних показників

Показник	Група	
	I, n=120 (%)	контрольна, n=40 (%)
Гемоглобін <110 г/л	57 (47,5) *	3 (7,5)
Тромбоцити < 150x10 ⁹ /л	44 (36,7) *	-
Тромбоцити >400x10 ⁹ /л	48 (40,0) *	-
Лейкоцити >9x10 ⁹ /л	45 (37,5) *	5 (12,5)
Лейкоцити <4x10 ⁹ /л	29 (24,2)	-
Лімфоцити <19%	64 (53,3)	-
СРБ >5,0 мг/л	102 (85,0) *	7 (17,5)
АЛТ >45 Од/л	9 (7,5)	-
АСТ >41 Од/л	20 (16,7)	-
Креатинін >97 мкмоль/л	8 (6,7)	-
Лужна фосфатаза >190 Од/л	9 (7,5)	3 (7,5)
АЧТЧ <25 с	74 (61,7) *	7 (17,5)
ПЧ <11 с	66 (55,0) *	6 (15)
ПЧ >14 с	13 (10,8)	3 (7,5)
Фібриноген >4 г/л	81 (67,5) *	12 (30,0)
Д-димер > 500 нг ФЕО/мл	115 (95,8)	37 (92,5)
РФМК ≥ 12 мг/100 мл	117 (97,5) *	14 (35,0)
Прокальцитонін >0,5 нг/мл	4 (3,3)	-
ІЛ-6 >7 пг/мл	3 (2,5)	-

Примітка: * – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи (p<0,05).

За результатами дослідження показників коагулограми (табл. 3.4) отримано такі середні значення в I групі: МНВ – 0,7±0,06; АЧТЧ – 19,75±1,8 с, ПЧ – 9,1±0,83 с; фібриноген загальний – 7,6±0,69 г/л; протромбін за Квіком – 147,18±13,44%; у контрольній групі: МНВ – 1,13±0,18; АЧТЧ – 33,2±5,25'; ПЧ – 13,92±2,21'; фібриноген загальний – 3,52±0,56 г/л; протромбін за Квіком – 97,25±15,38%. Середнє значення кількості тромбоцитів в I групі дорівнювало

345,65±31,55×10⁹/л, а в контрольній – 296,23±46,84×10⁹/л. Концентрація фібриногену перевищувала показники контрольної групи в 2,2 рази.

Таблиця 3.4

Середні значення показників коагуляції

Показник	I група n=120	Контрольна група n=40	Референтне значення
D-димер, нг ФЕО/мл	3257,25±297,34*	1368,55±216,39	≤500
ПЧ, хв	9,1±0,83	13,92±2,21	11,0-14,0
МНВ	0,7±0,06	1,13±0,18	0,8-1,3
АЧТЧ, хв	19,75±1,8	33,2±5,25	24,0-36,0
Фібриноген загальний, г/л	7,6±0,69*	3,52±0,56	2,0-4,0
Протромбін за Квіком, %	147,18±13,44	97,25±15,38	70,0-120,0
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	345,65±31,55	296,23±46,84	180-320
РФМК, мг/100мл	22,49±2,04*	8,14±1,29	3,0-4,5

Примітка: * – різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна (p < 0,05).

Відмічалось значне підвищення РФМК: середнє значення показника *I групи* в 2,7 рази перевищувало показник контрольної групи і дорівнювало – 22,49±2,04 мг/100мл в *I групі* проти 8,14±1,29 мг/100мл контрольної групи.

У вагітних жінок з коронавірусною хворобою легкого та середнього ступеня тяжкості, було виявлено лабораторні ознаки тромбінемії (підвищення середніх значень Д-димеру, РФМК та фібриногенемія), що є маркером запального процесу та ознакою активації згортальної системи крові та являється ризиком розвитку тромботичних ускладнень.

Загально відомим фактом є активація згортальної та, відповідно, пригнічення активності фібринолітичної систем крові з прогресуванням вагітності, що є фізіологічним процесом, метою якого є забезпечення

реологічних властивостей крові під час вагітності, пологів та в післяпологовому періоді [14, 30].

Згідно дослідженням коагулограми, підвищення концентрації D-димеру, загального фібриногену та РФМК було найбільш вірогідними відхиленням від норми. Середнє значення D-димеру в I групі вагітних дорівнювало $3257,25 \pm 297,34$ нг ФЕО/мл, що у 2,3 рази перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,05$). У 81,67% вагітних показники D-димеру були в межах до 5000 нг ФЕО/мл, у 10,83% цей показник становив від 5000 до 14999 нг ФЕО/мл, у 0,83% вагітних – ≥ 15000 нг ФЕО/мл. Для порівняння: у контрольній групі вагітних середнє значення D-димеру дорівнювало 1368,55 нг ФЕО/мл. Концентрація фібриногену перевищувало показники контрольної групи в 2,2 рази.

3.2 Дані клініко-лабораторного обстеження у вагітних з коронавірусною хворобою важкого ступеня тяжкості

Середній вік обстежуваних вагітних становив $32,9 \pm 5,2$ роки. На момент появи клінічних симптомів коронавірусної хвороби гестаційний термін у 29 (72,5 %) жінок складав від 22 до 37 тижнів, тоді як у 11 (27,5 %) – 37 тижнів і більше. Усі пацієнтки з важким перебігом COVID-19 перебували на лікуванні в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» в період 2021-2022 років. Вагітні II групи мали супутню екстрагенітальну патологію, яка, ймовірно, впливала на характер перебігу основного захворювання та підвищувала ризик розвитку ускладнень. Найбільш поширеними були хронічні захворювання органів сечовидільної системи, зокрема хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба та безсимптомна бактеріурія, діагностована під час вагітності. Також відзначались патології органів шлунково-кишкового тракту (хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба) та органів дихання, зокрема хронічний бронхіт. Урахування фонової соматичної патології має важливе значення для комплексної клінічної оцінки пацієнток із COVID-19, а також для прогнозування

акушерських та перинатальних наслідків. Частотну характеристику виявлених екстрагенітальних захворювань представлено на рисунку 3.3.

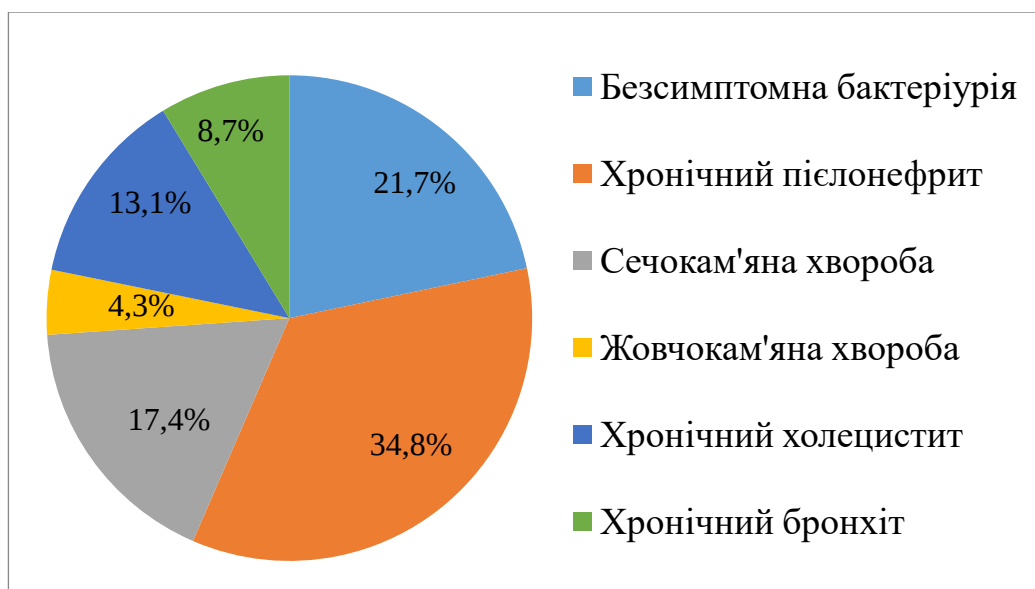


Рис. 3.3 Частота екстрагенітальних захворювань у вагітних з коронавірусною хворобою з тяжким перебігом

Особливості змін ЗАК у вагітних залежно від ступеню тяжкості коронавірусної хвороби наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Загальноклінічні гематологічні показники в порівнювальних групах

Показники ЗАК	I група n=120	II група n=40	Контрольна група, n=40	Референтні значення
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$7,16 \pm 0,65^\wedge$	$17,07 \pm 2,7^*$	$6,23 \pm 0,99$	$4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$
Гемоглобін, г/л	$111,76 \pm 10,2$	$92,14 \pm 14,57$	$123,47 \pm 19,52$	$120,0-140,0$ г/л
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	$3,4 \pm 0,31$	$3,1 \pm 0,49$	$3,89 \pm 0,62$	$3,5-4,7 \times 10^{12}/\text{л}$
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$345,6 \pm 31,55$ $^\wedge$	$113,68 \pm 17,9$ 7^*	$296,23 \pm 46,84$	$180-320 \times 10^9/\text{л}$
Гематокрит, %	$29,4 \pm 2,68$	$26,05 \pm 54,12$	$36,74 \pm 5,81$	$33,0-50,0\%$
Нейтрофіли паличкоядерні, %	$12,2 \pm 1,11^\#$	$16,8 \pm 2,66^*$	$5,08 \pm 0,8$	$1,0-6,0\%$
Нейтрофіли сегментоядерні, %	$51,9 \pm 4,74$	$43,4 \pm 6,86$	$56,2 \pm 8,89$	$40,0-65,0\%$
Лімфоцити, %	$18,25 \pm 1,67$	$11,46 \pm 1,81^*$	$29,57 \pm 4,68$	$19,0-37,0\%$
Моноцити, %	$6,7 \pm 0,61$	$7,08 \pm 1,12$	$5,78 \pm 0,91$	$3,0-10,0\%$
Еозинофіли, %	$3,6 \pm 0,33$	$1,77 \pm 0,28$	$1,84 \pm 0,3$	$1,0-5,0\%$

Примітка: # – достовірна різниця між показниками вагітних I групи та контрольною ($p < 0,05$); * – достовірна різниця між показниками вагітних II групи та контрольною ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця між показниками вагітних I та II групи ($p < 0,05$).

При вивченні загальноклінічних гематологічних показників звертало на себе увагу достовірно більша частота лейкоцитозу в II групі в порівнянні з I та контрольною групами ($17,07 \pm 2,7 \times 10^9/\text{л}$ проти $7,16 \pm 0,65 \times 10^9/\text{л}$ та $6,23 \pm 0,99 \times 10^9/\text{л}$ відповідно). Зазначений показник у II групи пацієнтів у 2,7 разів перевищував показник групи контролю.

Спостерігався зсув лейкоцитарної формули вліво у жінок II групи, що мав достовірну різницю з пацієнтками контрольною групи, але не було відмічено статистично підтвердженої відмінності між I та II групами. Показник паличкоядерних нейтрофілів у пацієток I групи перевищував показник контрольною групи у 3,3 рази. У пацієток з важким перебігом коронавірусної хвороби достовірно частіше виявлена лімфоцитопенія в порівнянні з I та контрольною групами. У II групи пацієнтів даний показник був на 40,0% статистично нижчий аналогічного показника групи контролю. У вагітних II групи простежується тромбоцитопенія на відміну від жінок I та контрольною груп ($113,68 \pm 17,97 \times 10^9/\text{л}$ проти $345,6 \pm 31,55 \times 10^9/\text{л}$ та $296,23 \pm 46,84 \times 10^9/\text{л}$ відповідно). Показник тромбоцитів у жінок II групи був нижчим ніж у вагітних I та контрольною груп в 3 та 2,6 рази відповідно.

Таблиця 3.6

Середні значення показників коагулограми

Показник	II група n=40	Контрольна група n=40	Референтне значення
ПЧ, с	$7,2 \pm 1,14$	$13,92 \pm 2,21$	11,0-14,0
МНВ	$0,69 \pm 0,1$	$1,13 \pm 0,18$	0,8-1,3
АЧТЧ, с	$18,27 \pm 2,89$	$33,2 \pm 5,25$	24,0-36,0
Фібриноген загальний, г/л	$8,2 \pm 1,3^*$	$3,52 \pm 0,56$	2,0-4,0
Протромбін за Квіком, %	$151,3 \pm 23,9$	$97,25 \pm 15,38$	70,0-120,0
РФМК, мг/100мл	$23,57 \pm 3,73^*$	$8,14 \pm 1,29$	3,0-4,5

Примітка: * – різниця відносно показника вагітних контрольною групи достовірна ($p < 0,05$).

За результатами аналізу показників коагулограми (таб. 3.6) слід звернути увагу на лабораторні ознаки тромбінемії саме у пацієнок II групи, на відміну від контрольної групи. Так, рівень фібриногену загального склав $8,2 \pm 1,3$ г/л проти $3,52 \pm 0,56$ г/л та РФМК – $23,57 \pm 3,73$ мг/100мл проти $8,14 \pm 1,29$ мг/100мл відповідно. Рівень фібриногену у жінок II групи перевищував в 2,3 рази, а рівень РФМК в 2,9 рази в порівнянні з контрольною групою. Особливості змін імунозапальної реакції у вагітних залежно від етапу розвитку коронавірусної хвороби наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Показники імунозапальних змін крові у вагітних жінок із COVID-19

Показник	I група	II група n=40	Контрольна група, n=40	Референтні значення
С-реактивний білок, мг/л	$72,67 \pm 6,63^{\#}$ ^	$177,69 \pm 28,1^*$	$12,7 \pm 2,01$	<5 мг/л
Д-димер, нг ФЕО/мл	$3257,25 \pm 297,34^{\wedge}$	$11264,49 \pm 769,61^*$	$1368,55 \pm 216,39$	<500 нг ФЕО/мл
Прокальцитонін, нг/мл	$0,48 \pm 0,04^{\wedge}$	$1,43 \pm 0,23^*$	$0,34 \pm 0,05$	<0,5 нг/мл
ІЛ-6, пг/мл	$6,9 \pm 0,63^{\wedge}$	$46,66 \pm 7,38^*$	$3,84 \pm 0,61$	0-7 пг/мл

Примітка: # – достовірна різниця між показниками вагітних I групи та контрольною ($p < 0,05$); * – достовірна різниця між показниками вагітних II групи та контрольної ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця між показниками вагітних I та II групи ($p < 0,05$).

У сучасній науковій літературі наведено достатньо даних щодо закономірностей та особливостей загальноклінічних та імунозапальних змін крові залежно від ступеню важкості коронавірусної інфекції у вагітних.

Отримані результати довели слушність нового погляду на розвиток імунозапальної реакції у вагітних з важким перебігом COVID-19 й підкреслили наявність підвищення рівня ІЛ-6 як компонента «цитокінового шторму». Інтерлейкін-6 виконує функції про- і протизапального цитокіну, з біологічним та молекулярним ефектом аутокринної, паракринної та гормоноподібної дії

на фізіологічні та патологічні процеси. Зазначені властивості дають змогу активувати гени-мішені, регулювати диференціювання, апоптоз, а також проліферацію імунних та неімунних клітин організму. Реплікація вірусу викликає виникнення та розвиток цитопатичної дії з розвитком ГРДС та мультиорганної дисфункції. Патогенетичні механізми віремії, обумовлені COVID-19 з його реплікацією, викликають цитопатичну дію на клітини-мішені, їхній піроптоз (прозапальна форма програмованої загибелі клітин – апоптозу), індукований синтез IL-1 та інших прозапальних цитокінів, зокрема IL-6 мієлоїдними клітинами в рамках координованої активації вродженої та набутої імунної відповіді. При цьому SARS-CoV-2 пригнічує синтез інтерферону (IFN) типу I (IFN-а і -b), послаблюючи тим самим протівірусну імунну відповідь. Це, своєю чергою, сприяє неконтрольованій реплікації вірусу. Як наслідок – неконтрольована реплікація вірусу прогресування імунозапальної реакції та виникнення «цитокінового шторму» [90, 91, 161].

СРБ належить до групи білків крові, який є чутливим до дії альтеруючих агентів, рівень СРБ корелює з важкістю і прогресуванням COVID-19, вказує на обсяг ураженої легеневої тканини та ефективність проведеної терапії. Отримані результати СРБ у вагітних жінок із COVID-19 – перевищення у пацієнтів II групи в 2,4 рази в порівнянні з I групою та майже в 14 разів з контрольною групою відповідно.

У вагітних з тяжким перебігом COVID-19 виявлено підвищений рівень IL-6 у сироватці крові, показники якого в 12,1 рази перевищували рівень контрольної групи, що свідчить про наявність імунозапальної реакції та розвиток «цитокінового шторму» у цих пацієнток. У вагітних I групи даний показник не перевищував референтні значення.

Слід зазначити, що розвиток «цитокінового шторму» з перевищенням рівня IL-6 в обстежених пацієнток II групи на тлі запальної реакції з підвищенням рівня СРБ супроводжувався змінами реологічних властивостей крові, розвитком гіперкоагуляції з підвищенням вмісту Д-димеру та РФМК.

У вагітних II групи відмічалось підвищення рівня прокальцитоніну в порівнянні з пацієнтками інших груп ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з приєднанням бактеріальної інфекції або розвитком у пацієнтів запального синдрому COVID-19-асоційованого пневмоніту з ендотеліальною дисфункцією, що має складну патофізіологію.

3.3 Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з коронавірусною хворобою

Під час дослідження ретельна увага зверталася на перебіг вагітності на тлі коронавірусної хвороби та внутрішньоутробний стан плода. Щоденно проводилися КТГ-обстеження плода у вагітних з терміном гестації ≥ 28 тижні. За даними КТГ оцінювалися такі параметри: показник короткочасної варіабельності серцевого ритму, базальна частота серцевих скорочень, варіабельність частоти серцевих скорочень. Звертали увагу на наявність або відсутність акцелерацій. А також звертали увагу на наявність децелерацій, особливо у вагітних з коронавірусною хворобою без пологової діяльності. Показники КТГ-дослідження наведено в таблиці 3.8 та таблиці 3.9.

Таблиця 3.8

Показники кардіотокограми в обстежених вагітних з легким та середнім ступенем тяжкості коронавірусної хвороби

Показники кардіотокографії		Група	
		I група, n=120	Контрольна, n=40
Базальна частота серцебиття (уд./хв)		132,5±12,09	147,2±23,27
Амплітуда миттєвих осциляцій (уд./хв)		4±0,37*	11±1,74
Частота миттєвих осциляцій (хв)		3,2±0,29*	7,8±1,23
Акцелерації	Кількість	2,7±0,37*	7,2±1,14
	Амплітуда, пошт./хв	18,5±1,69	22,6±3,57
	Тривалість, с	10,2±0,93	11,7±1,85
Децелерації	Кількість	4,2±0,038	2,5±0,39
	Амплітуда, пошт./хв	20,5±1,87	14,2±2,25
	Тривалість, с	3,2±0,29*	0,6±0,09
Рухи		3-6	6-11

Примітка: * – різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Оцінюючи показники КТГ звертає на себе увагу зниження амплітуди та частоти миттєвих осциляцій у вагітних І групи порівняно з пацієнтами контрольної групи, а також кількості акцелерацій ($p < 0,05$). Незважаючи на відсутність різниці в кількості децелерацій – спостерігається достовірна різниця в їх тривалості саме у пацієнток І групи.

Таблиця 3.9

**Показники кардіотокограми в обстежених вагітних з тяжким перебігом
коронавірусної хвороби**

Показники кардіотокографії		Група	
		ІІ група, n=40	Контрольна, n=40
Базальна частота серцебиття (уд./хв)		127,6±20,18	147,2±23,27
Амплітуда миттєвих осциляцій (уд./хв)		3,0±0,47*	11±1,74
Частота миттєвих осциляцій (хв)		2,9±0,46*	7,8±1,23
Акцелерації	Кількість	2,5±0,39*	7,2±1,14
	Амплітуда, пошт./хв	17,6±2,78	22,6±3,57
	Тривалість, с	9,5±1,5	11,7±1,85
Децелерації	Кількість	4,6±0,73	2,5±0,39
	Амплітуда, пошт./хв	21,1±3,34	14,2±2,25
	Тривалість, с	3,8±0,6*	0,6±0,09
Рухи		2-4	6-11

Примітка: * – різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Монотонний ритм серцебиття плода спостерігався у вагітних з важким перебігом коронавірусної хвороби, що відображається у змінах КТГ ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу, що в жінок з важкою формою коронавірусної хворобою достовірно частіше спостерігається патологічна оцінка за шкалою Фішера (<7 балів), на відміну від пацієнток І та контрольної груп (80,0% проти 35,0% та 5,0% відповідно).

Оцінка кардіотокографії по Фішеру у обстежених жінок

Показник	I група n=120 (%)	II група n=40 (%)	Контрольна група n=40 (%)
8 – 10 балів	78 (65,0) ^	8 (20,0) *	33 (82,5)
<7 балів	42 (35,0) #^	32 (80,0) *	7 (17,5)

Примітка: # – достовірна різниця між показниками вагітних I групи та контрольною ($p < 0,05$); * – достовірна різниця між показниками вагітних II групи та контрольною ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця між показниками вагітних I та II групи ($p < 0,05$).

Аналіз кардіотокограми згідно критеріїв Dawes-Redman (табл. 3.11) виявив ознаки порушення реактивності серцевої діяльності плодів у більшості пацієнток з коронавірусною хворобою. Так, показник STV $< 4,0$ відмічався у 35,0% I групи, у 80,0% II групи та 17,5% у пацієнток контрольної групи. КТГ ознаки ацидозу плода виявлені у 5,0% жінок II групи та 2,5% I групи, тоді як в контрольній групі не зафіксовано. Ознаки дистресу плода за оцінкою КТГ відмічені у 65,0% жінок II групи, що в 2 рази вище ніж у жінок I групи та в 6,5 разів вище, ніж у пацієнток контрольної групи.

Таблиця 3.11

Рівень короткотермінової варіабельності серцевого ритму у обстежених жінок

Показник	I група n=120 (%)	II група n=40 (%)	Контрольна група n=40 (%)
>4,0	78 (65,0) ^	8 (20,0) *	33 (82,5)
4,0 – 3,5	4 (3,3) #^	4 (10,0)	3 (7,5)
3,5 – 3,0	3 (2,5)	2 (5,0)	-
3,0 – 2,5	19 (15,8)	15 (37,5)*	4 (10,0)
<2,5	16 (13,4)	11 (27,5)	-

Примітка: # – достовірна різниця між показниками вагітних I групи та контрольною ($p < 0,05$); * – достовірна різниця між показниками вагітних II групи та контрольною ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця між показниками вагітних I та II групи ($p < 0,05$).

На фоні важкого перебігу коронавірусної хвороби у вагітних достовірно частіше, ніж у жінок контрольної групи, спостерігалися гестаційні та перинатальні ускладнення. Зокрема, загроза передчасних пологів реєструвалася у 23 (57,5 %) пацієнток проти 9 (22,5 %) у контрольній групі. Структурні зміни плаценти виявлено у 27 (67,5 %) жінок II групи, тоді як у контрольній групі – лише в 1 (2,5 %) випадку. Порівняльний аналіз показав, що у пацієнток II групи структурні зміни плаценти реєструвались у 2,5 рази частіше, ніж у вагітних I групи, агідрамніон – у 6 разів частіше, порушення плодово-плацентарного кровотоку I-II ступеня – у 2,6 рази частіше, а III ступеня – у 2,2 рази частіше відповідно ($p < 0,05$). Ці дані свідчать про високу частоту розвитку фетоплацентарної недостатності та ризик несприятливих перинатальних наслідків у вагітних із тяжким перебігом COVID-19. Частота виявлених гестаційних і перинатальних ускладнень наведена в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

**Частота виникнення гестаційних та перинатальних ускладнень
у обстежуваних жінок**

Гестаційні ускладнення	Група I n=120 (%)	Група II n=40 (%)	Контрольна група n=40 (%)
Загроза передчасних пологів	53 (44,2)	23 (57,5) *	9 (22,5)
Структурні зміни плаценти	33 (27,5) #	27 (67,5) *	1 (2,5)
Гіперплазія плаценти	21 (17,5)	19 (47,5)	-
Маловоддя	47 (39,2)	24 (60)	-
Багатоводдя	3 (2,5)	1 (2,5)	-
Затримка розвитку плода	29 (24,2)	19 (47,5)	-
Агідрамніон	2 (1,7) #	4 (10)	-
Порушення плодово-плацентарного кровотоку I-II ст.	7 (5,8%)#	6 (15,0)	-
Порушення плодово-плацентарного кровотоку III ст	35 (29,2) #	26 (65,0)	-
Аntenатальна загибель плода	3 (2,5)	2 (5,0)	-

Примітка: # – достовірна різниця між показниками вагітних I групи та контрольною ($p < 0,05$); * – достовірна різниця між показниками вагітних II групи та контрольною ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця між показниками вагітних I та II групи ($p < 0,05$).

Аналіз результатів доплерометричного дослідження вагітних досліджуваних груп з коронавірусною хворобою наведено в таблиці 3.13

Таблиця 3.13

Доплерометричні показники у вагітних досліджуваних груп

Показник	I група n=120	II група n=40	Контрольна група n=40
Артерія пуповини			
Пульсаційний індекс	1,29±0,5 *	1,63±0,3*	0,8±0,23
Маткові артерії			
Пульсаційний індекс сумарна	1,16±0,24*	1,34±0,31*	0,74±0,26
Середньомозкова артерія			
Пульсаційний індекс	1,49±0,21	0,83±0,2*	1,56±0,2

Примітка: * – різниця відносно показника вагітних контрольної групи достовірна ($p < 0,05$).

Як наведено в таблиці 3.15, у вагітних досліджуваних груп з коронавірусною хворобою виявлено достовірне підвищення ПІ в артерії пуповини у жінок I та II груп відповідно до контрольної групи у 1,6 та 2 рази ($p < 0,05$), що вказує на порушення фето-плацентарного кровоплину у вагітних I та II груп. Слід зауважити, що при доплерометрії вагітних I групи порушення плодово плацентарного кровоплину встановлено у 35% пацієнток, характер кривої у 12% мав перевищення пульсаційного індексу відносно контрольної групи, в 9% – інтермітуючий кровоплин, в 14% випадків-нульовий діастолічний кровоплин. В II групі порушення плодово плацентарного кровоплину встановлено у 80% пацієнток, характер кривої у 41% мав перевищення пульсаційного індексу відносно контрольної групи, в 16% – інтермітуючий кровоплин, в 15% випадків-нульовий діастолічний кровоплин, в 5% випадків – реверсний кровоплин.

Зміни ІІ СМА у І групі обстежених відповідав аналогічним значенням в контрольній групі, у ІІ групі – вірогідно знижений відповідно до показників контрольної групи у 1,9 разів ($p < 0,05$), що вказує на централізацію кровообігу плода.

Показники ІІ (сумарного) МА у І та ІІ груп пацієнтів статистично значуще перевищував показники групи контролю у 1,56 та 1,8 разів, що є маркером розвитку ЗРП та прееклампсії у вагітних.

Отже, ультразвуковий метод чутливий для оцінки стану плода, що допомагає нам у діагностиці таких патологічних станів, як дистрес плода, отримані дані доплерометрії, а саме порушення плодово-плацентарного кровоплину зі збільшенням ІІ, та змін доплерівської кривої у вигляді інтермітуючого та нульового діастолічного кровоплину, ознака тяжкого порушення фето-плацентарного кровотоку, корелюють зі станом плода, та у комплексній оцінці біофізичного профілю плода є показником для екстреного родорозрішення вагітної. В комплексній оцінці стану плода враховують показники сумарного ІІ МА, підвищення якого у пацієнток обстежених груп можуть вказувати на недостатню плацентарну перфузію. Зміни корелюють із ризиком прееклампсії або ЗРП (затримки розвитку плода). Зниження ІР у СМА ІІ групи є ознакою церебральної васодилатації – компенсаторної відповіді на гіпоксію плода. Зменшення співвідношення СРР є індикатором централізації кровообігу плода.

Порушення плодово-плацентарного кровоплину має клінічні наслідки для матері та плода: підвищений ризик прееклампсії, ЗРП, передчасних пологів, гіпоксії плода, та за наявності порушень – можливість прийняття рішення про дострокове розродження. Отже, отримані нами дані підтверджують ефективний метод проведення КТГ для виявлення вже наявного внутрішньоутробного страждання плода після 28 тижнів гестації, тоді як УЗД з доплерометрією має також прогностичне значення, враховуючи можливість визначення початкових УЗ- та доплерометричних ознак порушень в системі «мати-плацента-плід» до 28 тижнів вагітності.

3.4 Особливості перебігу пологів у жінок з коронавірусною хворобою

Особливості перебігу пологів представлені в таблиці 3.14. Відсоток кесарського розтину у жінок з коронавірусною хворобою легкого та середнього ступеня тяжкості склав 38,3%, у вагітних з важким перебігом коронавірусної хвороби – 62,5%. В контрольній групі відсоток кесарського розтину склав 7,5%.

Дистрес плода в I періоді пологів був діагностований в 29 (24,1%) роділь з легким та середнім перебігом коронавірусної хвороби, в 18 (42,5%) пацієнтів з важким перебігом коронавірусної хвороби, у жінок контрольної групи не діагностовано. Пологи були завершені шляхом кесарського розтину в ургентному порядку.

В II періоді пологів дистрес плода був встановлений у 4 (3,3%) вагітних I групи та в 3 (7,5%) вагітної контрольної групи, що потребувало проведення вакуум-екстракції плода.

Дистрес плода до початку пологової діяльності був діагностований у 2 (1,7%) вагітних I групи та у 5 (12,5%) вагітних II групи, у вагітних контрольної групи дане ускладнення не спостерігалось. Розродження проводилося шляхом ургентного кесарського розтину.

Таблиця 3.14

Ускладнення в пологах у жінок з коронавірусною хворобою

Показник	I група n= 120	II група n= 40	Контрольна група n=40
Дистрес плода	35 (29,2%)#	26 (65,0%)*	1 (2,5%)
ПРПО	43 (35,8 %) #	15 (37,5%)*	3 (7,5%)
Передчасні пологи	24 (20,0%)	11 (27,5%)	-

Примітка: # – достовірна різниця між показниками вагітних I групи та контрольною ($p < 0,05$); * – достовірна різниця між показниками вагітних II групи та контрольної ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця між показниками вагітних I та II групи ($p < 0,05$).

Аналізуючи структуру перинатальних ускладнень (табл. 3.15) було відмічено, що у немовлят I та II групи спостерігається висока частка народження дітей в стані асфіксії – 29,2% та 65,0% проти 2,5% в контрольній групі.

Легка асфіксія спостерігалася у 17,5% немовлят І групи, 27,5% немовлят ІІ групи. Для порівняння лише 2,5% немовлят контрольної групи народилося в стані легкої асфіксії. Помірна асфіксія діагностовано у 9,2% немовлят І групи та 25,0% у немовлят ІІ групи. У немовлят контрольної групи дане ускладнення не спостерігалось. Лише у дітей І та ІІ групи зустрічалась асфіксія тяжкого ступеня – 2,5% та 9,0% відповідно ($p < 0,05$). Високий відсоток внутрішньоутробної пневмонії діагностовано у дітей І та ІІ групи – 10,8% та 27,5% ($p < 0,05$)., на відміну від немовлят контрольної групи, де внутрішньоутробна пневмонія не спостерігалась.

Таблиця 3.15

Структура перинатальних ускладнень

Показник	І група n= 120 (%)	ІІ група n= 40 (%)	Контрольна група n=40 (%)
Легка асфіксія	21 (17,5%)#	11 (27,5%)*	1 (2,5%)
Помірна асфіксія	11 (9,2%)^	10 (25,0%)	-
Тяжка асфіксія	3 (2,5%)^	5 (12,5%)	-
Внутрішньоутробна пневмонія	13 (10,8%)^	11 (27,5%)	-

Примітка: # – достовірна різниця між показниками вагітних І групи та контрольною ($p < 0,05$); * – достовірна різниця між показниками вагітних ІІ групи та контрольної ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця між показниками вагітних І та ІІ групи ($p < 0,05$).

Таким чином, результати даного аналізу підкреслюють необхідність ретельного моніторингу стану матері та плода у вагітних, чий перебіг ускладнився коронавірусною хворобою.

Висновки до розділу 3

Сумуючи вищевикладене, виявлені зміни в загальноклінічних лабораторних дослідженнях дають підставу стверджувати, що у вагітних з коронавірусною хворобою спостерігається розвиток імунопатологічних процесів, що, у свою чергу, ініціює каскад змін реологічної властивості крові.

При цьому, достовірні зміни були виявлені у жінок навіть I групи та прогресували у пацієнок з важким ступенем коронавірусної хвороби.

1. У вагітних з коронавірусною хворобою спостерігається розвиток імунopatологічних процесів, які ініціюють каскад змін реологічних властивостей крові. Навіть при легкому перебігу захворювання (I група) відмічаються достовірні лабораторні порушення, що посилюються при тяжчому клінічному перебігу (II група).
2. У пацієнок I групи достовірно частіше спостерігалася анемія легкого ступеня. Патологічні зміни рівня тромбоцитів – як тромбоцитопенія, так і тромбоцитоз – також відзначалися виключно в цій групі.
3. Більшість вагітних I групи мали лейкоцитопенію та лімфоцитопенію, при цьому лейкоцитоз у 3 рази перевищував аналогічний показник контрольної групи. У пацієнок II групи лейкоцитоз зустрічався достовірно частіше, зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, що не виявлялося в I групі та контрольній.
4. Лімфоцитопенія у пацієнок II групи спостерігалася достовірно частіше порівняно з I та контрольною групами. Виявлена тромбоцитопенія, ймовірно, є наслідком неефективного мегакаріоцитопоезу в умовах системної інтоксикації, гіпоксії, запального синдрому або посиленого споживання тромбоцитів через гіперактивацію згортальної системи крові.
5. Достовірне підвищення маркерів системного запалення – С-реактивного білка (СРБ), прокальцитоніну та інтерлейкіну-6 (IL-6) – спостерігалось виключно у вагітних I та II груп з COVID-19, що підтверджує системний запальний характер перебігу інфекції.
6. У вагітних із COVID-19 виявлено виражені порушення коагулограми у вигляді гіперкоагуляції та лабораторних ознак тромбінемії (підвищення рівнів D-димеру, РФМК та фібриногену), що достовірно переважали у порівнянні з контрольною групою. Зафіксована тенденція до активації згортальної системи як по зовнішньому, так і по внутрішньому механізмах згортання.

7. У пацієнток з коронавірусною інфекцією спостерігається обтяжений перебіг вагітності та пологів. Серед найбільш небезпечних ускладнень – дистрес плода та антенатальна загибель, що вимагає підвищеної клінічної настороженості та спостереження.
8. Комплексна оцінка плацентарного кровотоку, об'єму навколоплідних вод і доплерометричних показників у вагітних з COVID-19 є критично важливою для своєчасного виявлення порушень у системі «матиплацента–плід» і запобігання несприятливим перинатальним наслідкам.
9. Виявлені гемодинамічні порушення у фетоплацентарному комплексі спричиняють розвиток плацентарної дисфункції (ПД) та гіпоксії плода, що закономірно призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку та ризику перинатальних ускладнень.
10. Отримані дані підкреслюють необхідність раннього виявлення змін лабораторних та інструментальних показників, а також проведення системного моніторингу стану матері та плода у вагітних, чий перебіг вагітності ускладнений COVID-19.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [164] Балан АВ. Особливості перебігу коронавірусної хвороби у вагітних та частота виникнення перинатальних ускладнень залежно від ступеня тяжкості захворювання. Укр Журнал Здоров'я Жінки. 2022. 2(159):20-5. doi: 10.15574/HW.2022.159.20.
2. [165] Карлова ОО, Балан АВ. Особливості стану системи коагуляції у вагітних із легким та середнім перебігом COVID-19. Укр Журнал Перинатол Педіатр. 2024;98(2):37-41. doi: 10.15574/PP.2024.98.37.
3. [166] Карлова ОО, Балан АВ. Імунозапальні зміни важкого перебігу COVID-19 у вагітних. Укр Журнал Перинатол Педіатр. 2023;95(3):28-34. doi: 10.15574/PP.2023.95.28.

РОЗДІЛ 4

УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА ЛЕГЕНЬ ПРИ COVID-ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ

Ультразвукова діагностика (УЗД) легень набула особливого значення в період пандемії COVID-19, особливо у клінічно вразливих категорій пацієнтів, таких як вагітні. Фізіологічні зміни, характерні для вагітності – зокрема перебудова імунної системи, зменшення об'єму функціональної залишкової ємності легень, підвищення серцевого навантаження та зниження легеневого резерву – підвищують ризик тяжкого перебігу вірусних інфекцій, включаючи SARS-CoV-2. Це зумовлює потребу в регулярному та максимально безпечному контролі стану респіраторної системи.

У зв'язку з обмеженим використанням рентгенологічних методів обстеження (зокрема рентгенографії та комп'ютерної томографії), які асоціюються з ризиком іонізуючого опромінення плода, УЗД легень стало оптимальним інструментом первинного скринінгу та моніторингу стану вагітних із підозрою або підтвердженням COVID-19. Метод є цілком безпечним, неінвазивним, доступним і придатним до багаторазового застосування без шкоди для матері й плода. Його мобільність дозволяє виконувати обстеження bedside (біля ліжка пацієнтки), що є особливо важливим у режимі інфекційного стаціонару.

Ультразвукова оцінка легень у пацієток з COVID-19 дозволяє виявити характерні для вірусної пневмонії зміни, такі як: потовщення плевральної лінії, наявність множинних вертикальних артефактів (В-ліній), субплевральні консолідації, інтерстиціальні синдроми. Такі прояви є інформативними навіть на ранніх стадіях захворювання, коли клінічні симптоми ще не є вираженими або зміни в лабораторних показниках – мінімальні. Це, у свою чергу, дає змогу своєчасно оцінити ступінь ураження легеневої тканини, оптимізувати тактику ведення вагітності, мінімізувати ризики прогресування дихальної недостатності, а також своєчасно запобігти розвитку ускладнень як у матері, так і в плоді.

Підтвердженням ефективності методу є його офіційне визнання провідними світовими професійними організаціями. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародне товариство ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG), а також національні настанови багатьох країн рекомендують використання легеневого УЗД як допоміжного методу моніторингу перебігу COVID-19 у вагітних, зокрема у динаміці лікування.

У межах проведеного дослідження, у 72 (60,0%) пацієток I групи клініко-інструментально була підтверджена наявність вірусної пневмонії з різним ступенем ураження легеневої тканини – від мінімальних субплевральних змін до мультифокальних інфільтратів (рис. 4.1). Це ще раз підкреслює діагностичну цінність ультразвукового обстеження як доступного, безпечного і чутливого інструменту, що відіграє ключову роль у веденні вагітних з COVID-19.

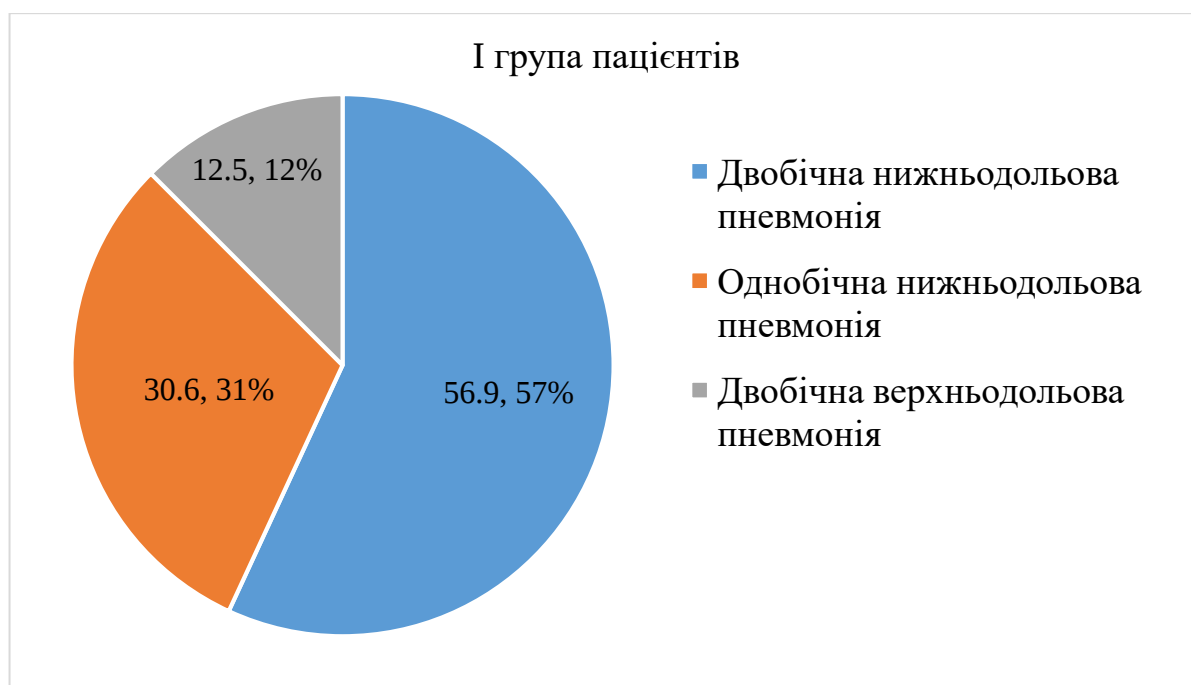


Рис. 4.1 Наявність різних форм пневмонії у пацієток I групи

Як демонструє діаграма 4.1, у I групі пацієток у 72 випадках (що становить 60,0%) був встановлений діагноз пневмонії, підтверджений клініко-інструментально. Серед них у 41 (56,9%) пацієтки діагностовано двобічну нижньодольову пневмонію, у 22 (30,6%) – однобічну нижньодольову пневмонію, та у 9 (12,5%) – двобічну верхньодольову пневмонію. Отримані дані

свідчать про переважне ураження базальних сегментів легень, що характерно для перебігу COVID-19 у вагітних.

Середній показник сатурації (SpO_2) в I групі становив $95,5 \pm 1,89\%$, що загалом відповідає допустимому рівню для вагітних, але в окремих випадках потребував ретельного моніторингу через ризик прогресування дихальної недостатності. Наведений клінічний випадок ілюструє діагностичну ефективність ультразвукового дослідження легень у вагітних із підтвердженою коронавірусною інфекцією.

Пацієнтка С., 34 роки, I вагітність, термін гестації – 36 тижнів. При ультразвуковому дослідженні органів грудної клітки виявлено потовщення плеври до 4 мм у нижніх відділах обох легень, наявність В-ліній у зонах L6 білатерально, а також сегментарні консолидації розміром до 2 мм у нижній частці правої легені (L6 справа) (рис. 4.2, 4.3, 4.4). Усі ці ознаки відповідають критеріям ультразвукової картини вірусної пневмонії. Для оцінки стану гемодинаміки додатково було проведено ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ), за результатами якого ознак легеневої гіпертензії не виявлено. Це дозволило виключити ускладнення з боку легеневої циркуляції та оптимізувати подальшу тактику ведення вагітної.

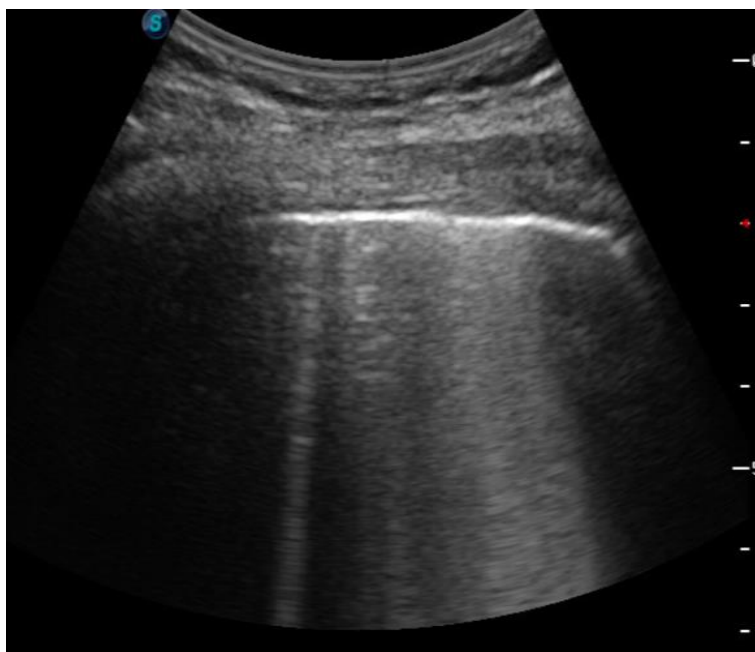


Рис. 4.2 Потовщення плевральної лінії до 4 мм в нижніх відділах легень білатерально

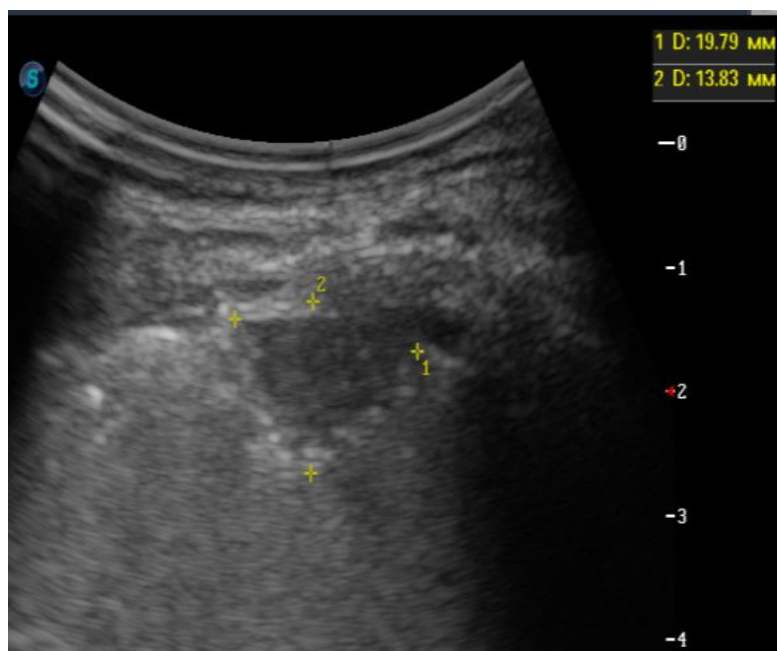


Рис. 4.3 Сегментарні консолідації до 2 мм в L 6 справа



Рис. 4.4 В-лінії та субплевральні консолідації у нижній долі правої легені

Відповідно до *CLUE-протоколу* (COVID-19 Lung Ultrasound in Emergency), проведене ультразвукове дослідження легень дозволило класифікувати наявні зміни як *пневмонію середнього ступеня тяжкості*, що відповідала *7 балам* у системі оцінювання та класифікувалася за категорією *B2C2*. Такий рівень ушкодження вимагав динамічного моніторингу та підтримувальної терапії в умовах стаціонару.

У пацієнток II групи, які отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії, відзначався значно нижчий показник сатурації, середнє значення якого становило $85,6 \pm 5,55\%$, що свідчить про наявність вираженої дихальної недостатності. Усі 40 пацієнток (100%) цієї групи мали клініко-інструментальні ознаки важкої пневмонії з різним ступенем ураження легеневої тканини, що було підтверджено даними легеневого УЗД (рис. 4.5).

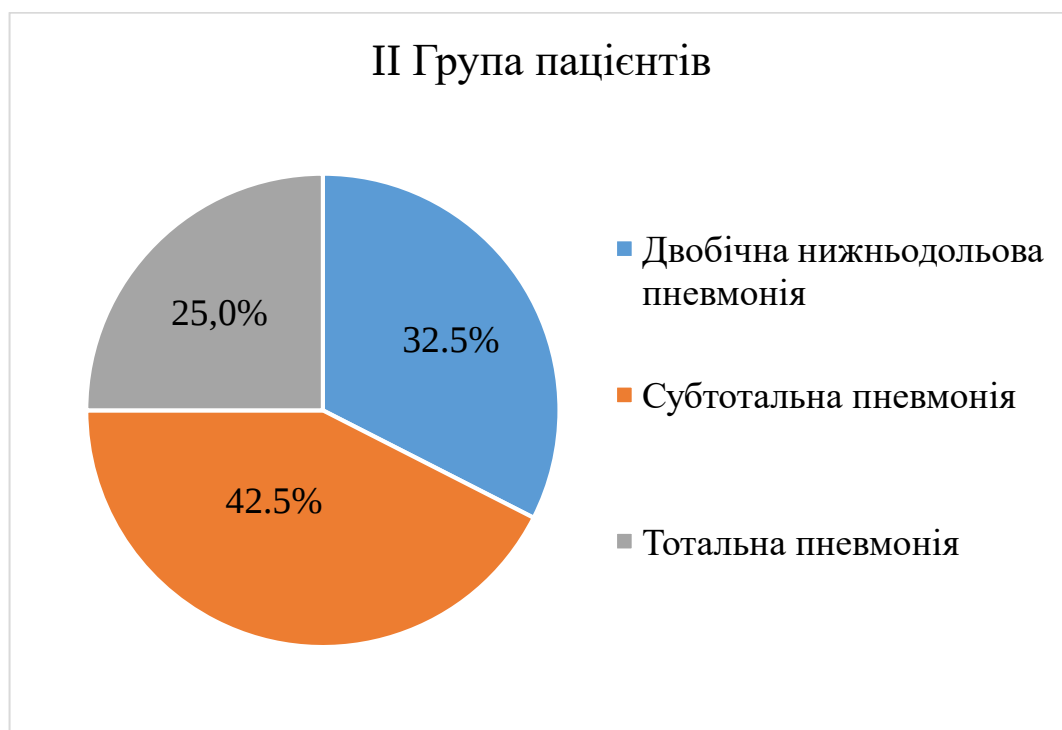


Рис. 4.5 Наявність різних форм пневмонії у пацієнток II групи

Як видно з рис. 4.5, у пацієнток II групи спостерігався різний ступінь ураження легеневої тканини, що супроводжувався тяжкою дихальною недостатністю. Зокрема, у 10 (25,0%) пацієнток була діагностована *тотальна пневмонія*, яка характеризувалась значним зниженням сатурації та вираженими симптомами дихальної недостатності. У 17 (42,5%) пацієнток виявлено *субтотальну пневмонію*, що охоплювала більшу частину легеневої тканини з формуванням клініки тяжкого інтерстиціального ураження. У 13 (32,5%) випадках діагностовано *двобічну нижньодольову пневмонію*, також із проявами тяжкої дихальної недостатності, що потребувала моніторингу в умовах палати інтенсивної терапії.

Пацієнтка, 31 рік, термін гестації – 26-27 тижнів. Госпіталізована до відділення реанімації та інтенсивної терапії вагітних (РІТА) на 5-й день захворювання у зв'язку з прогресуванням респіраторної симптоматики. При ультразвуковому дослідженні легень були виявлені типові ознаки тяжкої вірусної пневмонії, що дозволило оперативно скоригувати лікувальну тактику з урахуванням акушерської ситуації та загального стану вагітної пацієнтки (рис. 4.6).

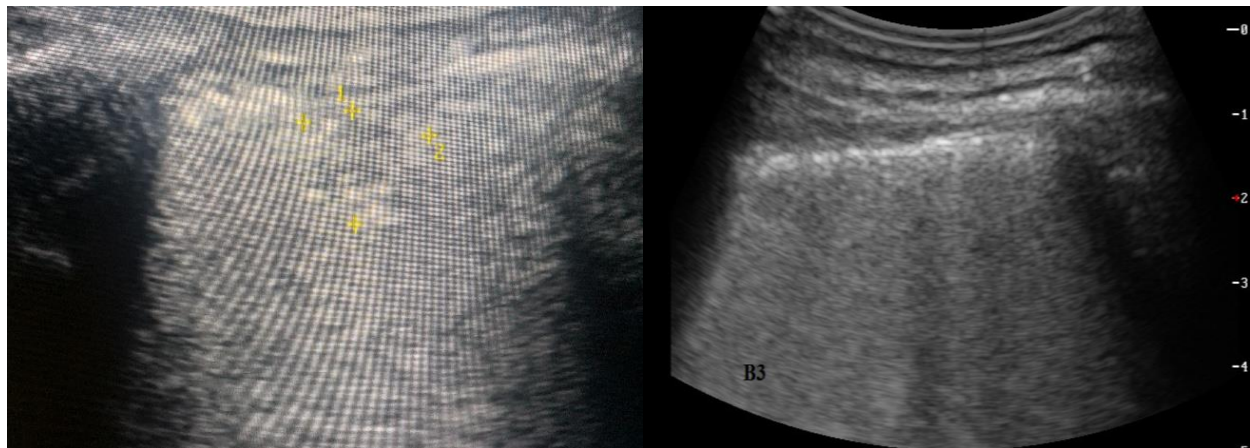


Рис. 4.6. В-лінії, що займають всю поверхність легень (тотальна пневмонія) та субплевральні консолідації у нижній долі правої легені

Відповідно до CLUE – протоколу, пневмонія віднесена до важкої пневмонії (15 балів), за класифікацією до B3C2. Пневмонія підтверджена рентгенологічно (рис. 4.7).

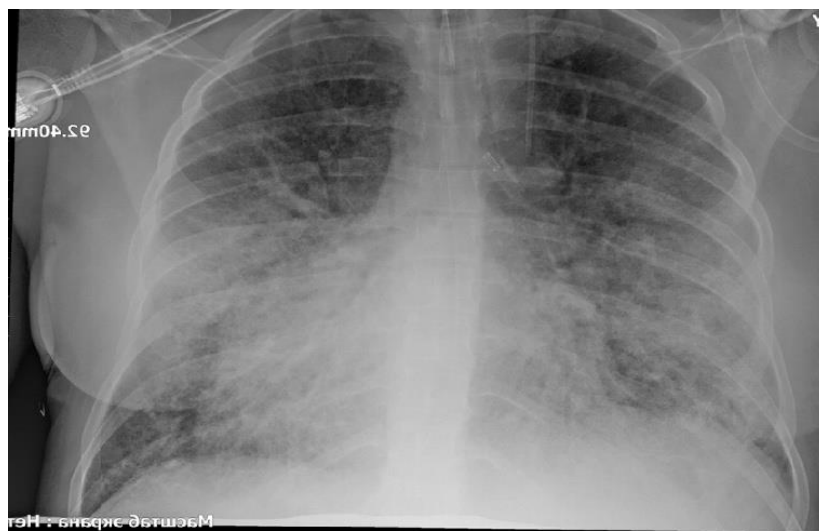


Рис. 4.7 Рентгенологічні зміни легень при тотальній пневмонії у пацієнтки з COVID-19

У всіх пацієнтів з важким перебігом пневмонії встановлено наявність легеневої гіпертензії різного ступеня важкості, зокрема у 56% пацієнток діагностовано легка легенева гіпертензія, показник систолічного тиску в легеневій артерії (ЛА) склав $36,5 \pm 0,78$ мм.рт.ст., у 44,0% пацієнтів цей показник склав $52 \pm 0,65$ мм.рт.ст, що відповідає легеневій гіпертензії помірного ступеня (рис. 4.8).

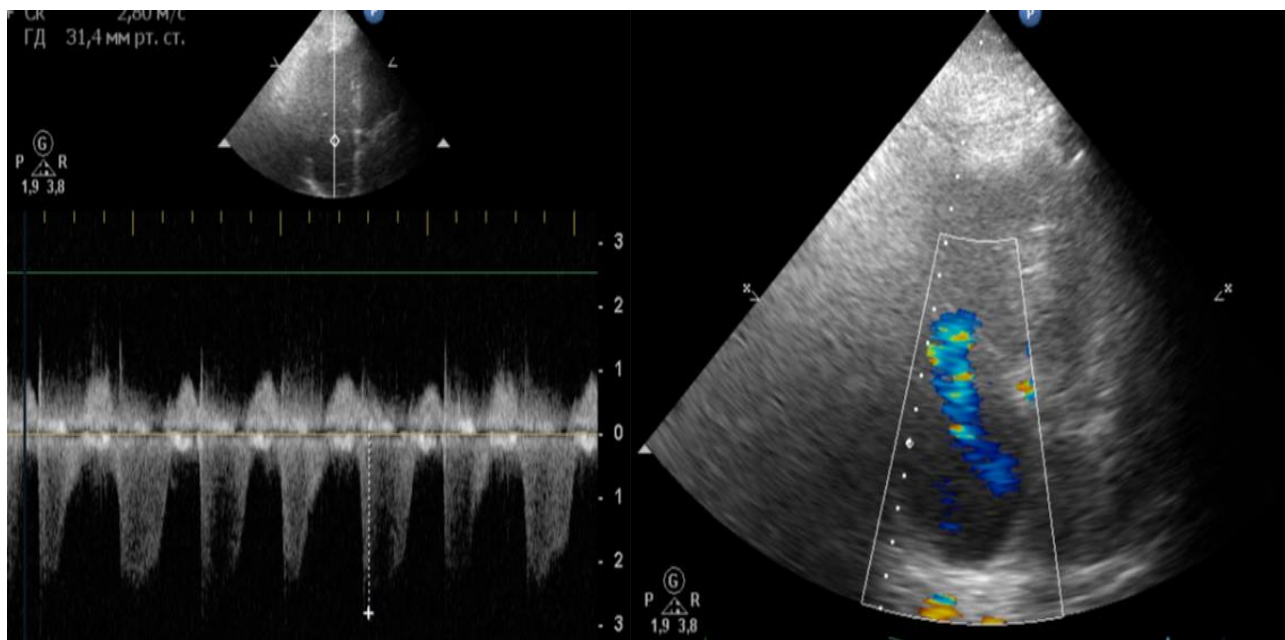


Рис. 4.8 Легка легенева гіпертензія Пацієнтка, 31рік. 26-27 тижнів вагітності поступила у відділення РІТА на 5 день хвороби

У ході спостереження за пацієнтами, встановлені наступні особливості перебігу. Для пневмонії COVID-19, характерні ультразвукові маркери перебігу та особливості перебігу захворювання, що характеризуються його стадійністю.

Основними маркерами легневих уражень при вірусній пневмонії COVID-19 є інтерстиціальний синдром і легневі консолідації. Ці ознаки не є специфічними, так, наприклад, інтерстиціальний синдром (який ехографічно представлений множинними вертикальними В-лініями) може бути при безлічі різних станів і захворювань (при набряку легень різної етіології, при гострих і хронічних запальних захворюваннях легень, при легневому фіброзі і ін.).

При пневмонії COVID-19 інтерстиціальний синдром відображає патологічні процеси в легеневій тканині, викликані коронавірусом SARS-CoV-

19 (альвеолярні ушкодження, включаючи альвеолярний набряк та ексудацію на ранній стадії захворювання). Ехографічно інтерстиціальний синдром представлений множинними В-лініями.

В-лінії – це множинні (більше 3-х в одному міжреберному проміжку) гіперехогенні лінійні вертикальні артефакти, що починаються від плевральної лінії і поширюються до кінця зображення без згасання (нагадують лазерні промені). В-лінії асоційовані з ковзанням легенів «lung sliding» (рухаються з дихальними рухами) і перетинають горизонтальні А-лінії

Інтерстиціальний синдром представлений множинними гіперехогенними роздільними вертикальними В – лініями, що беруть початок від плевральної лінії. Короткі відстані між вертикальними лінійними артефактами говорять про велику їх кількість. Плевральна лінія має гіперехогенний, потовщений вид, зі збереженим рівним контуром.

При інтерстиціальному синдромі в залежності від важкості пневмонії плевральна лінія може бути потовщена понад 2 мм, або відсутня її візуалізація. Через численні артефакти плевральна лінія стає більш гіперехогенною і здається потовщеною і більш грубою, має вигляд гіперехогенних зернистостей. При цьому контур плевральної лінії може бути рівним або нерівним, уривчастим.

Нерівність плевральної лінії в зоні інтерстиціального синдрому обумовлена появою дуже дрібних субплевральних консолидацій, які характерні для початкової стадії вірусних пневмоній.

Для вірусної пневмонії COVID-19 характерна наявність В-ліній різного виду (фокальні, мультифокальні). При великій кількості В-ліній відбувається їх злиття і вони не ідентифікуються, як роздільні. В-лінії, які зливаються представлені однією білою зоною і мають вигляд «білої легені».

Візуальна оцінка ступеня вираженості інтерстиціального синдрому (із застосуванням лінійного високочастотного датчика). Кількість В-ліній пропорційно кількості позасудинної рідини в легенях (чим більше В-ліній, тим більш виражений набряк легень).

Ступінь важкості пневмонії за допомогою ультразвукових критеріїв оцінюється CLUE- протоколом (Cardiopulmonary Limited Ultrasound Examination), який включає обстеження легень та серця. Враховується кількість В-ліній, С-консолідацій та виконується кількісна оцінка отриманих результатів.

В залежності від кількості балів ступінь важкості пневмонії розподіляється на легку, середню та важку: 1-5 балів -легка ступінь; 6-15-середня ступінь; Більше 15 важка.

При одужанні ознаки ураження легеневої тканини регресують. У дослідженнях було відзначено, що при клінічному одужанні ознаки ураження легеневої тканини регресують, але йдуть нешвидко (навіть при легких формах). У більшості пацієнтів з резидуальними ознаками при виписці були переважно зони інтерстиціального синдрому.

Стадійність перебігу пневмонії характеризуються наступними стадіями: 1) Початкова стадія: незначні інтерстиціальні ознаки у вигляді невеликих зон множинних гіперехогенних вертикальних ліній; 2) При прогресуванні процесу зони інтерстиціального синдрому поширюються, чергуючись із зонами нормальної легені; 3) Ураження білатеральне; 4) З'являються консолідації (різної локалізації та розміру).

Висновки до розділу 4

Ультразвукова діагностика легень при COVID-інфекції у вагітних – це актуальний, безпечний та ефективний інструмент, який дозволяє покращити ранню діагностику, оцінку тяжкості захворювання та ведення цієї особливої категорії пацієнток.

1. Ультразвукове дослідження, що виконується пацієнтам при пневмонії COVID 19 має високу інформативність (98,0%), специфічність (89,0%), та корелює з іншими променевими методами діагностики, зокрема КТ.
2. Пневмонія COVID 19 має стадійний перебіг, початкова стадія якої характеризується наявністю інтерстиціальної ознаки у вигляді невеликих зон множинних гіперехогенних вертикальних ліній; подальше

прогресування захворювання залежить від багатьох факторів, зокрема терміну коли відбувся початок лікування, стану імунної відповіді матері, наявності екстрагенітальної патології у вагітної. Подальше прогресування хвороби характеризується поширенням зон ураження, яке має як правило білатеральне ураження, з розвитком консолидацій різного розміру та розташування.

3. Важкий перебіг пневмонії супроводжується розвитком легеневої гіпертензії різного ступеня важкості, зокрема у 56,0% пацієнток діагностовано легка легенева гіпертензія, у 44,0% пацієнтів легенева гіпертензія помірного ступеня важкості.

РОЗДІЛ 5

МАКРОСКОПІЧНА ТА ГІСТОЛОГІЧНА ОЦІНКА ПОСЛІДІВ У ЖІНОК З ГОСТРОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, СПРИЧИНЕНОЮ ВІРУСОМ SARS-COV-2

5.1 Макроскопічне дослідження плацентарної тканини у жінок з коронавірусною інфекцією

При макроскопічному дослідженні плацент, отриманих від вагітних досліджуваних груп, спостерігалися типові патологічні зміни, характерні для гіпоксично-ішемічного ураження плодово-плацентарного комплексу. Поверхня плацент мала сіро-червоне забарвлення з гладенькою або дрібнодольчастою структурою. У ряді випадків межі між дольками були розмитими, а на їх поверхні виявлялися згортки крові, що свідчить про порушення мікроциркуляції та застійні явища в інтервілярному просторі.

Ішемічні інфаркти плаценти виявлялися у значній частині досліджених випадків: у 60% вагітних I групи та у 80,0% – в II групі, що свідчить про більш виражене порушення перфузії в умовах важкого перебігу COVID-19. У контрольній групі подібні зміни не були зафіксовані.

Щодо типу прикріплення пуповини, в більшості випадків (80,0%) воно було центральним, тоді як крайове прикріплення виявлялось у 20,0% випадків. Материнська поверхня плаценти часто мала ознаки крововиливів, локалізованих на значній площі, з наявністю тромбованих судин, що свідчить про активні порушення у судинному руслі. Поверхня мала сіро-червоне забарвлення, блискучу, рівну структуру.

У 4 (40,0%) випадках у плацентах I групи та в 5 (50,0%) – II групи були ідентифіковані чітко обмежені ділянки щільної консистенції білуватого кольору, що інтерпретувалися як організовані інфаркти плаценти – морфологічна ознака хронічної ішемії. У 2 (20%) випадках у II групі також виявлялися вогнища темно-багряного кольору без чітких меж, що відповідали свіжим інфарктам плаценти.

Такі зміни підтверджують активну фазу порушення кровопостачання з ризиком гострої фетоплацентарної недостатності.

Оболонки плаценти в більшості випадків мали сіро-червоний колір, подекуди з наявними вогнищами набряку та крововиливів, що додатково свідчить про запальні та судинні зміни внаслідок впливу інфекційного фактора. Виявлені макроскопічні зміни є морфологічним підтвердженням впливу COVID-19 на стан плаценти та можуть бути пов'язані з високим ризиком перинатальних ускладнень.

5.2 Гістологічне дослідження плацентарної тканини у жінок з коронавірусною інфекцією

Гістологічне дослідження плацент, отриманих від вагітних I та II груп, виявило низку характерних морфологічних змін, що свідчать про ураження плодово-материнського інтерфейсу на тлі перенесеної коронавірусної інфекції. Однією з найбільш виражених змін стало значне фібриноїдне перетворення децидуальної оболонки, що розцінюється як прояв ушкодження материнських тканин в умовах імунного дисбалансу та гіпоксії. Фібриноїдні маси локалізувалися переважно у вигляді переривчастої смуги Ніттабу, що чітко візуалізувалася на межі між децидуальним шаром і ворсинчастим хоріоном.

У всіх досліджених зразках плацент основних груп виявлено осередкову, а в частині випадків – дифузну інфільтрацію децидуальної оболонки клітинами лімфоїдного ряду, що представлена переважно лімфоцитами з домішкою гістіоцитів. Така картина є морфологічним проявом локалізованої запальної реакції у відповідь на вірусний вплив або активацію імунокомпетентних клітин. Порівняльний аналіз показав, що у 5 (50,0%) плацентах I групи та у 7 (70,0%) плацентах II групи реєструвалися вогнищеві крововиливи у межах децидуальної оболонки. Ці зміни супроводжувались розширенням та повнокров'ям судин, інколи з ознаками стазу, що відображає порушення венозного відтоку і схильність до мікротромбозів.

На відміну від основних груп, у жодному з випадків у контрольній групі вагітних подібних змін не виявлено, що підтверджує патогенетичну роль SARS-CoV-2 у розвитку патологічних змін плаценти (рис. 5.1, 5.2, 5.3, 5.4).

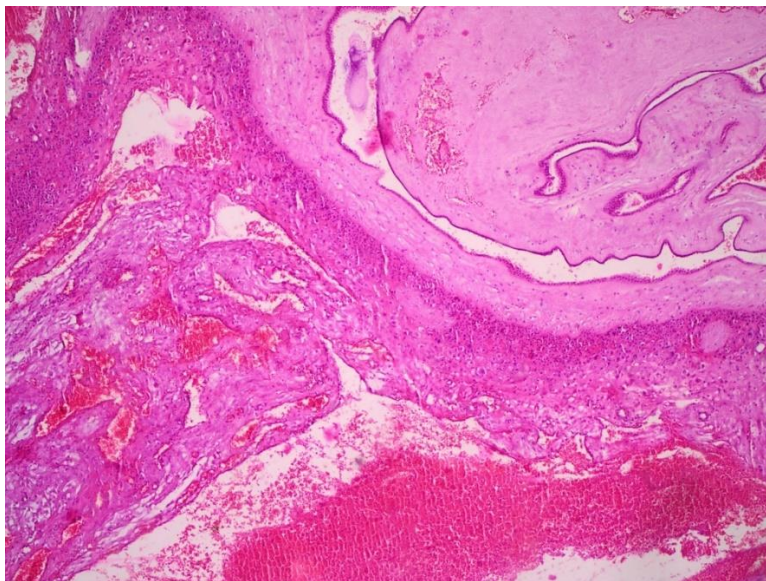


Рис. 5.1 Фібриноїдне перетворення децидуальної оболонки з наявністю характерної смуги Ніттабу, що проходить на межі з ворсинчастим хоріоном. В ділянці децидуального шару візуалізуються лімфоцити з незначною домішкою гістіоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 100$



Рис. 5.2 В оболонках посліду визначаються численні вогнищеві крововиливи різного розміру. Поруч відзначається щільна лімфоцитарна інфільтрація з присутністю гістіоцитів – ознака імунної активації. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 40$, $\times 100$

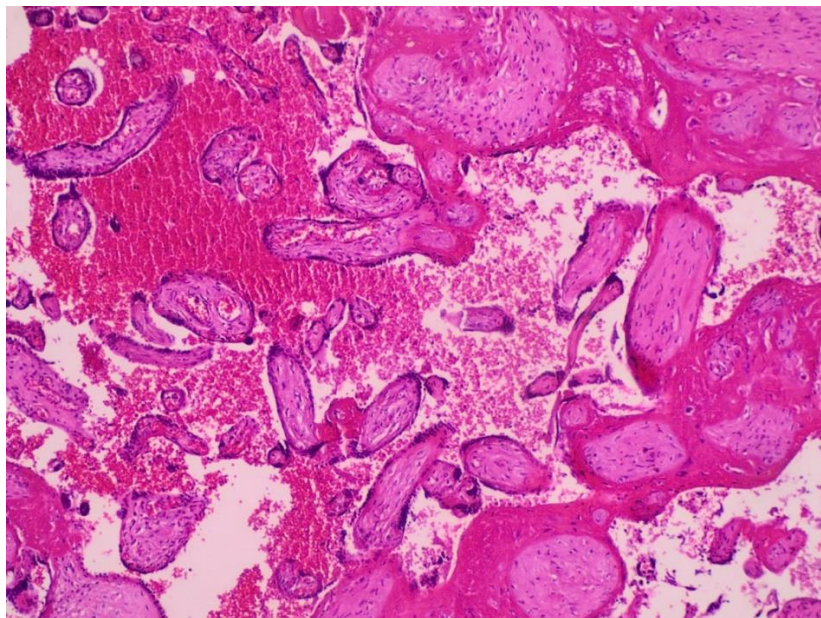


Рис. 5.3 Тканина плаценти з обширними крововиливами між ворсинами хоріона, ділянки петрифікатів з кальцинозом. Судини з пристінковим тромбозом та ділянками проліферації ендотелія. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

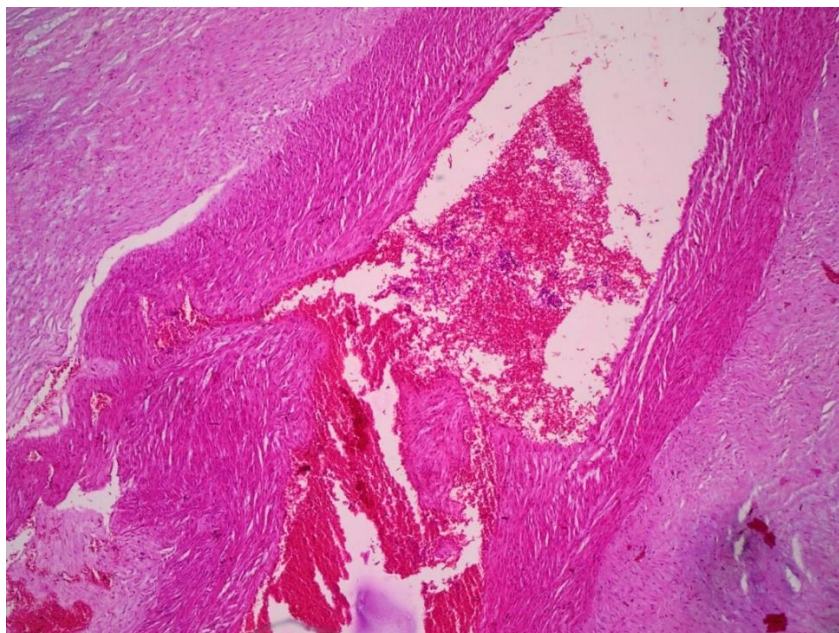


Рис. 5.4 Тканина пуповини з вираженим набряком, обширні пристінкові тромби з ділянками організації та реканалізації, в стінці лімфогістіоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

У 50,0% жінок тканина оболонок з вогнищами крововиливів різного розміру, набряку та ділянками фібриноїдних некрозів. Синцитіальний покрив

ворсин представлений чіткою каймою з гіперхромними ядрами, частково – пікнотичними, з вогнищами проліферації у вигляді синцитіальних вузликів. У стромі ворсин відзначено помірну кількість клітинних елементів, у тому числі клітин типу Кащенко-Гофбауера. Ворсини середнього калібру містили 5-7 капілярів, здебільшого розташованих під епітелієм. Просвіти капілярів варіювали від широких до звужених, місцями відзначалися синусоїдоподібні структури. Стінка ворсин містила 1-2 синцитіокапілярні мембрани.

У 4 (40,0%) І групи та 6 (60,0%) ІІ групи в плацентарній тканині виражене повнокрів'я, ділянки різних за розмірами крововиливів; ворсини плаценти з ділянками фібриноїдних некрозів та вогнищами атрофії синцитіотрофобласту.(рис. 5.5)

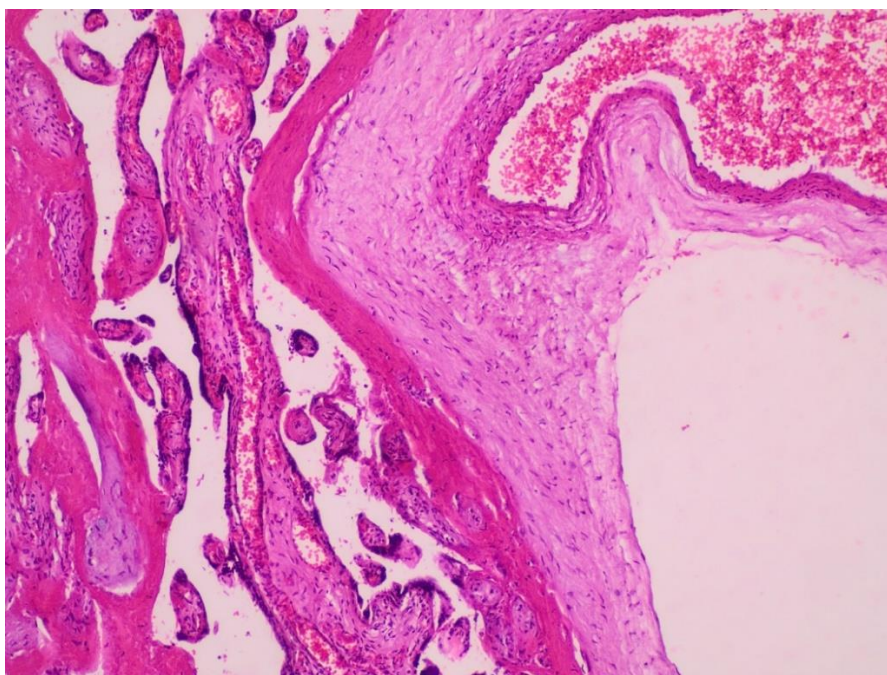


Рис. 5.5 Плацента з ділянками крововиливів, повнокрів'я та тромбозу судин ворсин та міжворсинчастого простору, лімфоцитарна інфільтрація плаценти та стінок судин з вогнищевою наявністю гістіоцитів. Ділянки фібриноїдних некрозів ворсин, та дрібні інфаркти синцитіотрофобласта. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

У частині зразків плацент спостерігалися ізольовані ворсини з ознаками базofilного некрозу, що проявлявся ущільненням структури трофобласту, накопиченням базofilних мас у стромі та деструкцією клітинної архітекτονіки

(рис. 5.6). Подібні зміни можуть бути наслідком локальної ішемії, запального ушкодження або імунного конфлікту на рівні ворсинчастої тканини.

У 2 (20,0%) випадках I групи та 5 (50,0%) випадках II групи було виявлено ворсини з наявністю незрілих клітин – цитотрофобласту з ознаками проліферації, що свідчить про помірну дисоціацію диференціювання ворсин при збереженій відповідності гестаційному терміну. Це може бути інтерпретовано як компенсаторно-регенераторна реакція на фоні хронічної гіпоксії або порушення трофічних процесів. Така картина вказує на функціональне напруження плацентарної тканини в умовах вірусного ураження та системного запалення.

У контрольній групі подібних змін не виявлено, що дозволяє пов'язати зазначені морфологічні порушення із впливом COVID-19 на трофобластичні структури плаценти. Це також підсилює гіпотезу про негативний вплив коронавірусної інфекції на плацентарну зрілість, навіть при гестації у термінах, що відповідають нормі.

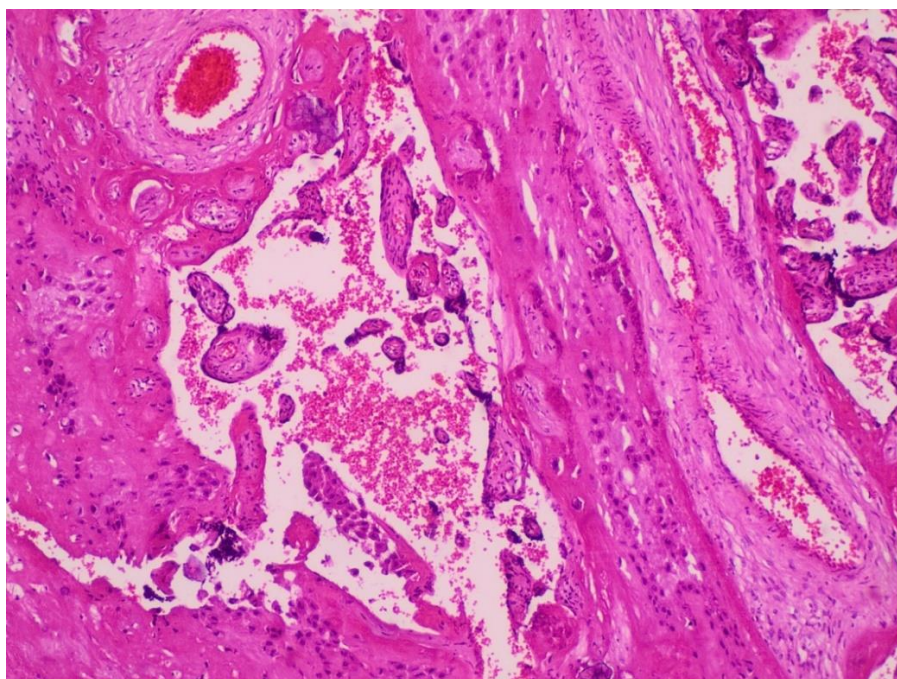


Рис. 5.6 Тканина плаценти з масивними вогнищами фібриноїдних некрозів, крововиливами, з набряком строми дрібними петрифікатами. Судини стінки потовщені з проліферацією ендотелія та інфільтрацією стінок судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

Морфометричний аналіз ворсин плаценти підтвердив загальну відповідність об'єму ворсинчастої тканини, структури судинного русла та товщини синцитіокапілярних мембран до гестаційного терміну у більшості зразків, що свідчить про збереження базових структурних параметрів плаценти попри наявність фонові інфекційної патології. Проте в значній частині зразків, зокрема у 7 (70,0%) випадках I групи та 9 (90,0%) випадках II групи, виявлено виражені морфологічні ознаки апоптозу – механізму запрограмованої клітинної загибелі, який активується у відповідь на низку екзогенних і ендогенних стресових факторів, таких як гіпоксія, вірусне ураження, активація прозапальних цитокінів та імунна відповідь.

Апоптоз у структурі плаценти, особливо в зоні базальної пластинки, розглядається як важливий патогенетичний чинник матково-плацентарної ішемії. Надмірна індукція апоптичних процесів порушує гомеостатичний баланс між клітинною проліферацією та загибеллю, що в умовах вірусного або гіпоксичного стресу сприяє дегенерації трофобласту, деструкції синцитіокапілярного шару, зниженню плацентарної перфузії та формуванню ознак фетоплацентарної недостатності. Такі зміни також асоціюються з передчасним старінням плаценти, зниженням її гормональної активності та порушенням функції бар'єру, що збільшує ризик передчасного розродження та затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Хоча апоптоз є фізіологічним механізмом оновлення тканин, регуляції імунної відповіді та морфогенезу ембріона, у разі його надмірної активації спостерігається гальмування клітинного метаболізму, порушення архітекtonіки ворсин і, як наслідок, порушення ефективного транспорту кисню та поживних речовин до плода. У контексті перенесеної коронавірусної інфекції такі зміни можуть бути морфологічним відображенням системного запального процесу, ендотеліальної дисфункції, мікросудинної тромбоваскулопатії та імунного дисбалансу, характерного для COVID-19.

Окрім апоптозу, у 6 (60,0%) плацентах I групи та 8 (80,0%) плацентах II групи в оболонках плаценти спостерігались крововиливи різного розміру,

що свідчать про підвищену проникність судинної стінки та порушення гемодинаміки. У низці випадків виявлено ділянки реканалізації тромбів, які є наслідком перенесеного тромботичного процесу з подальшою спробою відновлення кровотоку. У зонах навколо змінених судин фіксувалися виражені осередки лімфогістіоцитарної інфільтрації як у периваскулярному просторі, так і в інтрамуральному шарі судин. Клітинний склад інфільтратів був представлений переважно моноцитами, гістіоцитами та окремими Т-лімфоцитами, що вказує на хронічний запальний процес із залученням вроджених і набутих імунних механізмів.

Такі морфологічні зміни відображають наявність судинного запалення, імунної активації та реактивної ангіопатії, що ускладнює функціонування плаценти в умовах вірусного навантаження. Виявлені ознаки є вагомими патоморфологічними маркерами впливу SARS-CoV-2 на фетоплацентарну систему та можуть бути предикторами несприятливих перинатальних наслідків (рис. 5.7, 5.8, 5.9, 5.10).

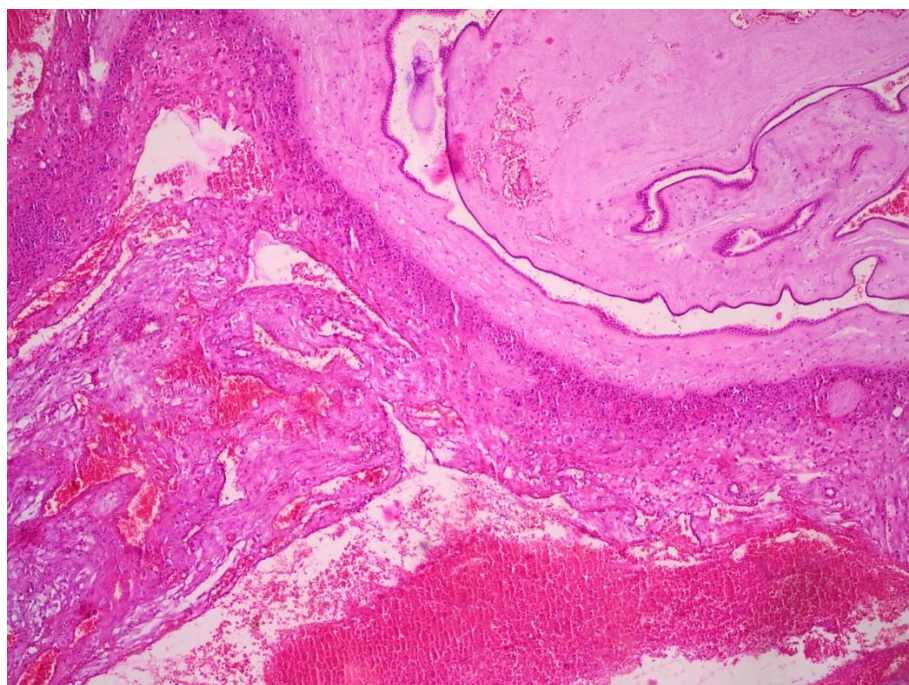


Рис. 5.7 Оболонки посліду з вираженим набряком, обширними крововиливами, тромбозом судин з проявами реканалізації та ділянкою лімфогістіоцитарної інфільтрації та вираженим дисмукоїдозом. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x40

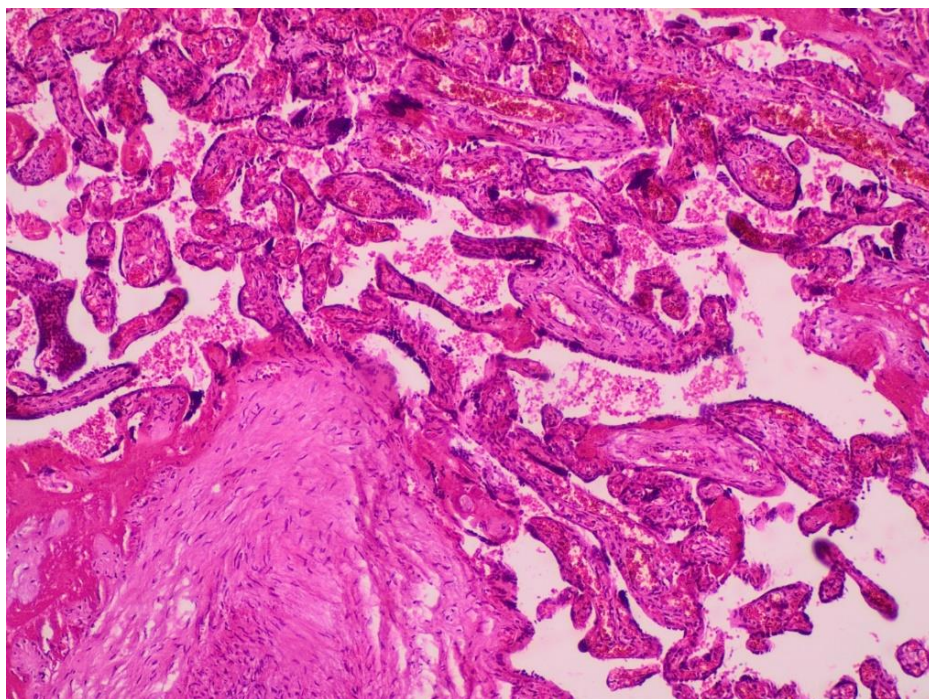


Рис. 5.8 Судинна стінка оболонок із вогнищами реканалізації тромбів та лімфогістіоцитарною інфільтрацією, наявні ознаки апоптозу ендотеліальних клітин та периваскулярного набряку. Строма гіперемована, з помірним крововиливом. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 100$

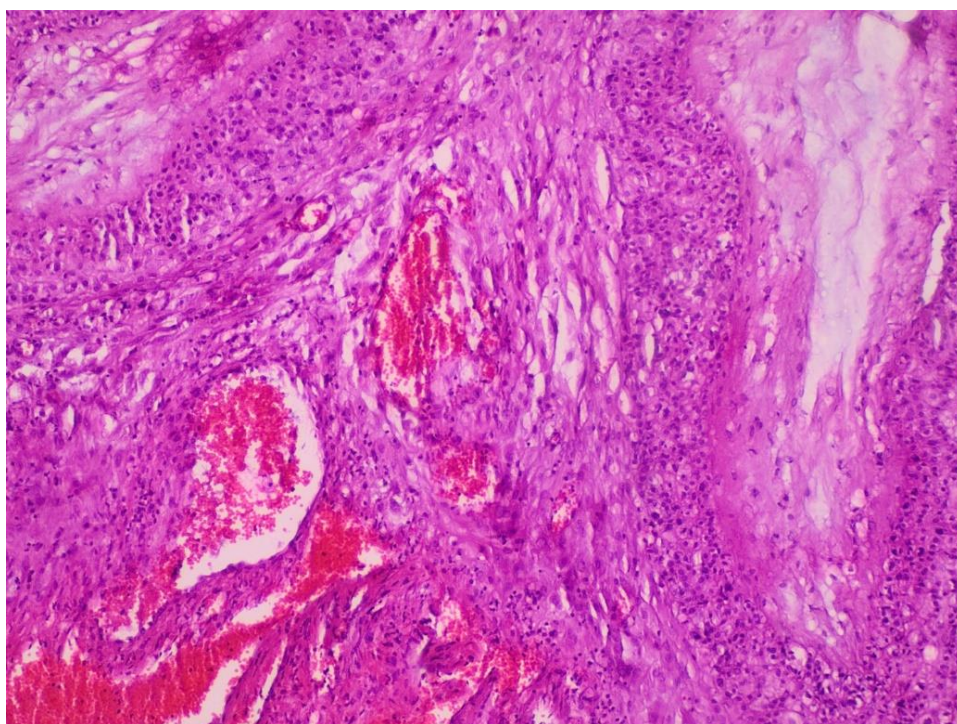


Рис. 5.9 В тканині плаценти обширні крововиливи з тромбозом судин, поля фібриноїдних некрозів, ангіоматоз дрібних ворсин та геморагічні некрози. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 40$, $\times 100$

Тканина пуповини 7 (70,0%) послідах І групи та 9 (90,0%) послідах ІІ групи з обширними крововиливами, пристінковим тромбозом різного розміру, зменшенням просвіту судин та крайовими еритростазами [9].

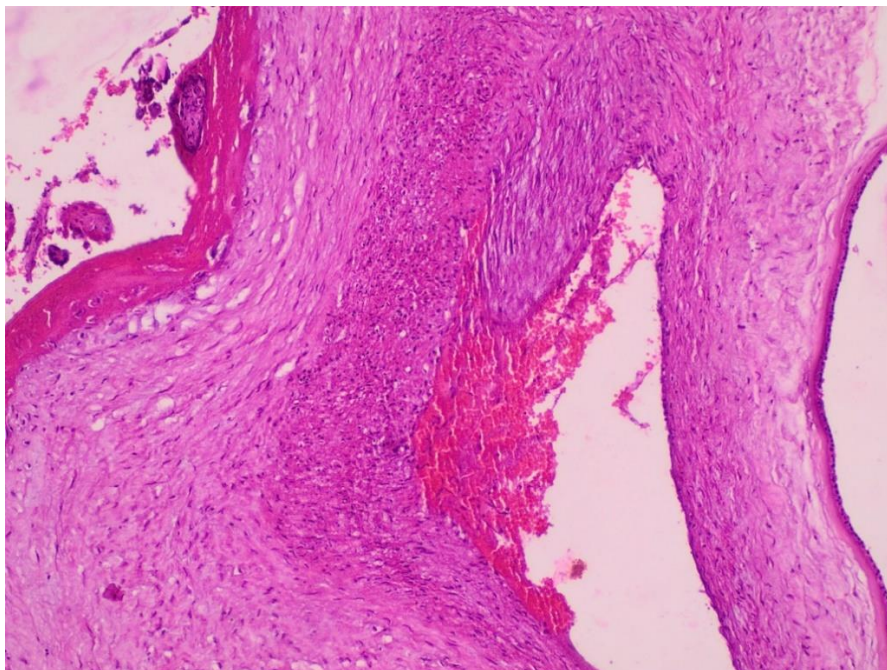


Рис. 5.10 В пуповині прояви пристінкового тромбоутворення з просякненням стінки судини, наявною лімфогістіоцитарною інфільтрацією. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 100$

При впливі вірусу найбільш часто вражається мікроциркуляторне русло та клітинні мембрани. В базальній мембрані цих плацент знаходиться колаген 4 типу, який не утворює фібрил.

Висновки до розділу 5

Таким чином в 60% плацент І групи та 80% плацент ІІ групи спостерігалися розлади кровообігу з початковою формою хронічної плацентарної дисфункції з незрілістю плацент. В декількох випадках виявлена атипова проліферація синціотрофопласта, в 20% випадків І групи та 50% випадків ІІ групи в плацентах домінували незрілі ворсини (вони більшого діаметру з вужчими капілярами).

РОЗДІЛ 6

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖІНОК, ЧИЙ ПЕРЕБІГ УСКЛАДНИВСЯ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

Враховуючи результати проведеного дослідження, нами була здійснена оцінка ефективності запропонованого комплексу профілактично-діагностичних заходів у вагітних, перебіг вагітності яких ускладнився коронавірусною хворобою. З цією метою всі пацієнтки були рандомізовані та розподілені на дві групи: група А (n=30) – вагітні, які спостерігалися за модифікованою схемою комплексного моніторингу та профілактики (див. Додатки В, Д), та група В (n=30) – вагітні, які отримували допомогу згідно з чинними стандартами та наказами МОЗ України. Розроблений комплекс заходів охоплював два ключові етапи: стаціонарний і амбулаторний.

На стаціонарному етапі передбачалося обов'язкове госпітальне спостереження всіх вагітних з підтвердженням COVID-19 незалежно від ступеня тяжкості захворювання. Починаючи з 28 тижня гестації, здійснювався щоденний КТГ-моніторинг плода двічі на добу. Обов'язковим компонентом діагностики стало ультразвукове дослідження легень, що відзначалося високою інформативністю, специфічністю та безпечністю для матері й плода. Крім того, кожні три доби виконувалося УЗД плода з доплерометрією для оцінки стану фето-плацентарного комплексу. З метою оцінки системи гемостазу проводили визначення кількості тромбоцитів, протромбінового часу, активованого часткового тромбопластинового часу, загального фібриногену, рівня розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та D-димеру.

Усім вагітним рекомендовано застосування середніх профілактичних доз низькомолекулярних гепаринів (НМГ), а також впровадження аліментарної підтримки, спрямованої на підвищення імунного захисту організму (див. Додаток Е). На амбулаторному етапі (в умовах жіночої консультації) усім вагітним після перенесеного захворювання рекомендовано щотижневий КТГ-моніторинг і щомісячне доплерометричне УЗД до моменту пологів. У разі,

якщо симптоми COVID-19 з'явилися до 34 тижнів гестації, після виписки зі стаціонару додатково призначалась ацетилсаліцилова кислота в дозі 100 мг на ніч до 36 тижнів вагітності, із постійним контролем показників коагулограми та рівня РФМК під час кожного відвідування жіночої консультації. На 36 тижні обов'язково проводили повторний контроль коагуляційних показників для визначення доцільності подальшого застосування НМГ у середніх профілактичних дозах до пологів за наявності ознак гіперкоагуляційного синдрому. Якщо клінічні прояви хвороби виникли після 36 тижня гестації, призначення НМГ у профілактичних дозах продовжувалося до моменту пологів, з корекцією доз відповідно до результатів контрольних аналізів системи гемостазу, які проводили кожні 14 днів.

В якості антикоагуляційного засобу використовували еноксапарин натрію, дозування якого проводили згідно рекомендаціям Керівництва Королівського коледжу акушерів і гінекологів Великобританії [159]

Еноксапарин натрію – НМГ, у якому виділяють антитромботичну та антикоагулянтну активність, а також має протизапальну властивість. При застосуванні у профілактичних дозах еноксапарин не має значного впливу на АЧТЧ.

З метою попередження геморагічних ускладнень профілактичну дозу НМГ вводили не пізніше 12 годин перед нейроаксіальною анестезією при плановому кесарському розтині, продовження введення НМГ – через 12 годин після видалення епідурального катетеру, а в випадках ургентного оперативного розродження знеболювання здійснювалося під комбінованим ендотрахеальним наркозом. При вагінальних пологах НМГ відміняли з початком пологової діяльності та в прелімінарному періоді, продовжували профілактичні дози НМГ не раніше, ніж 6 годин після пологів.

Ацетилсаліцилова кислота – нестероїдний протизапальний засіб групи саліцилатів, який застосовується як інгібітор агрегації тромбоцитів, має також протизапальну дію. При тривалому застосуванні в низьких дозах має здатність зменшувати агрегацію тромбоцитів, може мати й інші впливи на процес

коагуляції крові (підвищувати фібринолітичну активність і знижувати концентрацію в крові залежних від вітаміну К факторів згортання (II, VII, IX, X). Результати нашої роботи підтверджують очевидну роль визначення стану судинно-тромбоцитарної ланки.

Згідно рекомендаціям, при призначенні профілактичних доз НМГ у пацієток групи А проводилось дослідження кількості тромбоцитів, в ході яких не було виявлено їх зниження.

Доступним та поширеним методом виявлення змін згортальної ланки гемостазу є коагулограма, РФМК. Для виявлення доклінічних порушень прокоагулянтної ланки гемостазу ми рекомендуємо проводити дані дослідження в динаміці при кожному візиті до жіночої консультації.

Нами були отримані результати клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, що свідчать про достовірну ефективність запропонованого нами алгоритму.

Хоча при аналізі системи гемостазу у вагітних обох груп достовірної різниці в показниках коагулограми не виявлено, наявні зміни при патогістологічного дослідженні плацент у вигляді тромбозів різного розміру та еритростазом, колапсом міжворсинчастого простору, важкі гестаційні ускладнення, включаючи перинатальні втрати настановлюють на аналіз наявних маркерів порушення функції згортальної системи крові.

Так, при вивченні системи гемостазу у жінок групи А рівень загального фібриногену та РФМК був нижчий в 2,5 рази в порівнянні з вагітними групи В. ($p < 0,05$)

Незважаючи на відсутність статистично достовірної різниці між середніми значеннями активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), які становили $16,75 \pm 3,06$ с у пацієток групи В та $33,95 \pm 2,89$ с у пацієток групи А, а також протромбінового часу (ПЧ) – $8,2 \pm 1,5$ с у групі В проти $13,84 \pm 2,53$ с у групі А, спостерігалась чітко виражена тенденція до формування гіперкоагуляційного стану у пацієток, які перебували під стандартним наглядом (група В). Таке скорочення обох показників коагулограми свідчить про

активацію як внутрішнього, так і зовнішнього шляхів згортання крові, що може розцінюватися як потенційний маркер ризику розвитку тромботичних ускладнень. У пацієток групи А, які спостерігались за розробленим протоколом із включенням профілактичного застосування низькомолекулярних гепаринів та регулярного лабораторного моніторингу системи гемостазу, ці показники були в межах референтних значень, що вказує на ефективність запропонованої схеми профілактики тромбоутворення. Таким чином, навіть за відсутності статистичної значущості, клінічна динаміка змін параметрів коагуляції демонструє переваги комплексного підходу до ведення вагітних з COVID-19 у запобіганні розвитку коагуляційних розладів.

Таблиця 6.1

Середні значення показників системи гемостазу

Показник	Група А n=30	Група В n=30
ПЧ, с	13,84±2,53	8,2±1,5
МНВ	1,09±0,2	0,86±0,16
АЧТЧ, с	33,95±2,89	16,75±3,06
Фібриноген загальний, г/л	3,11±0,57*	7,9±1,44
Протромбін за Квіком, %	133,24±24,33	94,45±17,24
РФМК, мг/100мл	8,76±1,6*	21,9±3,9
Д-димер, нг ФЕО/мл	2467,78±450,55	3125,67±570,67
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	272,45±49,74	324,36±59,22

Примітка: * – різниця відносно показника вагітних групи В достовірна (p < 0,05).

Таблиця 6.2

Рівень короткотермінової варіабельності серцевого ритму у обстежених жінок

Показник	група А n=30 (%)	II група В n=30 (%)
>4,0	78 (90,0)	16 (53,3)
4,0 – 3,5	2 (6,7)	1 (3,33)
3,5 – 3,0	-	2 (5,0)
3,0 – 2,5	1 (3,33)*	8 (26,7)
<2,5	-	3 (10,0)

Примітка: * – різниця відносно показника вагітних групи В достовірна (p < 0,05).

При оцінці кардіотокограми згідно критеріїв Dawes-Redman (табл. 6.2) ознаки ацидозу плода спостерігались в 8 разів частіше у вагітних групи В порівнянно з пацієнтками групи А ($p < 0,05$), а показник загрози антенатальної загибелі плода був виявлений тільки в групі В (10,0%).

Таблиця 6.3

**Частота виникнення гестаційних та перинатальних ускладнень
у обстежуваних жінок**

Гестаційні ускладнення	Група А n=30 (%)	Група В n=30 (%)
Загроза передчасних пологів	7 (23,3)	13 (43,3)
Структурні зміни плаценти	6 (20,0)*	16 (53,3)
Маловоддя	5 (16,7)*	14 (46,7)
Багатоводдя	-	1 (3,3)
Затримка розвитку плода	4 (13,3)*	10 (33,3)
Агідрамніон	-	2 (6,7)
Порушення плодово-плацентарного кровотоку I-II ст.	2 (6,7)	3 (10,0)
Порушення плодово-плацентарного кровотоку III ст	1 (3,33)*	11 (36,7)
Антенатальна загибель плода	-	1 (3,3)

Примітка: * – різниця відносно показника вагітних групи В достовірна ($p < 0,05$).

Основним завданням при розробці комплексу профілактично-діагностичних заходів було зниження частоти перинатальних ускладнень.

Аналізуючи дані таблиці 6.3 виявлено, що розвиток ПД та відповідні ускладнення внутрішньоутробного стану плода у вагітних групи А достовірно нижче, ніж у пацієнтів групи В.

Структурні зміни плаценти спостерігались в 2,7 разів рідше у жінок групи А порівняно з вагітними групи В, маловоддя в 2,8 разів, ЗРП в 2,5 разів, порушення плодово-плацентарного кровотоку в 11 разів відповідно. Слід відмітити, що антенатальна загибель плода діагностована лише у вагітних, що спостерігались за стандартною схемою (1 випадок).

Таблиця 6.4

**Ускладнення в пологах у вагітних, чий перебіг ускладнився
коронавірусною хворобою з різною тактикою ведення**

Показник	Група А n= 30 (%)	Група В n= 30 (%)
Дистрес плода	1 (3,33)*	11 (36,7)
ПРПО	5 (16,7)	10 (33,3)
Передчасні пологи	4 (13,3)	8 (26,7)

Примітка: * – різниця відносно показника вагітних групи В достовірна ($p < 0,05$).

Враховуючи дані таблиці 6.4 можна стверджувати про те, що частота виникнення загрозливого стану – дистресу плода спостерігалась достовірно нижче (в 11 разів) саме у пацієнток групи А. Відповідно в структурі постнатальної патології (таб. 6.5) саме в жінок цієї ж групи частота виникнення асфіксії плода була нижча також в 11 разів ($p < 0,05$).

Таблиця 6.5

Структура перинатальних ускладнень

Показник	I група n= 30 (%)	II група n= 30 (%)
Легка асфіксія	-	2 (6,7)
Помірна асфіксія	1 (3,33)*	7 (23,3)
Тяжка асфіксія	-	2 (6,7)
Внутрішньоутробна пневмонія	5 (16,7)	7 (23,3)

Примітка: * – різниця відносно показника вагітних групи В достовірна ($p < 0,05$).

Побічних ефектів чи ускладнень (за даними об'єктивних, суб'єктивних та лабораторних оцінок), алергічних (місцевих чи загальних) реакцій не виявлено, що свідчить про безпечність запропонованих профілактично-діагностичних заходів.

Висновки до розділу 6

Ефективність запропонованої тактики ведення жінок із застосуванням комплексу профілактично-діагностичних заходів, що включає використання

аліментарної корекції, що підвищує захисні функції організму, дезагрегантних та антикоагулянтних препаратів в середніх профілактичних дозах, моніторинг за внутрішньоутробним станом плода у жінок, вагітність яких ускладнилась коронавірусною хворобою дозволяє рекомендувати її для широкого впровадження в акушерську практику.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Коронавірусна хвороба, спричинена вірусом SARS-CoV-2, має пандемічний характер розповсюдження та стала серйозним викликом для систем охорони здоров'я.

Збільшення материнської смертності при оцінці непрямих наслідків COVID-19 [12] диктує виклик акушерсько-гінекологічної службі всього світу.

На даний час вже відомо, що особливості змін в організмі під час вагітності суттєво впливають на перебіг COVID-19, зокрема на функціонування серцево-судинної, дихальної, імунної систем, а також на новоутворений фето-плацентарний комплекс [22].

Протягом вагітності жінки перебувають у фізіологічному стані гіперкоагуляції, що характеризується підвищеним рівнем факторів згортання крові та зменшенням рівнів фібринолітичних факторів, що сприяє посиленню внутрішньосудинного запалення та пошкодженню ендотеліальних клітин під час [81, 95] інфікування SARS-CoV-2.

Це призводить до розвитку системного запалення та мікроциркуляторної дисфункції, яка проявляється вазоконстрикцією і, як наслідок, ішемією, що підвищує ризик тромботичних ускладнень [34].

Таким чином, судинні зміни є ключовим фактором важкого перебігу COVID-19.

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення перебігу вагітності на фоні коронавірусної хвороби, попередження перинатальних наслідків, впровадження нової тактики ведення вагітності у жінок, чий перебіг ускладнився коронавірусною хворобою.

Середній вік обстежуваних вагітних I групи становив $30,8 \pm 2,81$ років, а в пацієнтів II групи – $32,9 \pm 5,2$ роки.

Термін гестації на момент проявів симптомів коронавірусної хвороби у 82 (68,3%) жінок I групи становив від 22 до 37 тижнів, у 38 (31,7%) жінок – ≥ 37

тижнів, тоді як в пацієнтів II групи у 29 (72,5%) жінок становив від 22 до 37 тижнів, у 11 (27,5%) жінок – ≥ 37 тижнів.

Серед вагітних I групи легкий перебіг коронавірусної хвороби спостерігався у 48 (40%) жінок, середнього ступеня тяжкості – у 72 (60%) вагітних.

Симптоми коронавірусної хвороби, що відмічали вагітні, були такими: гіпертермія – t тіла $\geq 37,0^{\circ}\text{C}$ (85 вагітних – 70,8%), загальна слабкість (103 вагітні – 85,8%), втрата відчуттів запаху та смаку (27 вагітних – 22,5%), катаральні явища (69 вагітних – 57,5%), задишка (65 вагітних – 54,2%).

Під час обстеження вагітних з легким та середнім перебігом коронавірусної хвороби тахікардія відмічалася у 78 жінок (65%), сатурація $\geq 95\%$ – у 93 вагітних (77,5%), зниження сатурації до 92-94% – у 27 вагітних (22,5%).

У 72 (60,0%) вагітних I групи діагностувалася пневмонія з різним ступенем ураження легень, тоді як у пацієнтів II групи – 40 (100,0%)

При вивченні загальноклінічних гематологічних показників звертало на себе увагу достовірно більша частота лейкоцитозу в II групі в порівнянні з I та контрольною групами ($17,07 \pm 2,7 \times 10^9/\text{л}$ проти $7,16 \pm 0,65 \times 10^9/\text{л}$ та $6,23 \pm 0,99 \times 10^9/\text{л}$ відповідно). Зазначений показник у II групи пацієнтів у 2,7 разів перевищував показник групи контролю.

Спостерігався зсув лейкоцитарної формули вліво у жінок II групи, що мав достовірну різницю з пацієнтками контрольної групи, показник паличкоядерних нейтрофілів у пацієток I групи перевищував показник контрольної групи у 3,3 рази.

У пацієток з важким перебігом COVID-19 достовірно частіше виявлена лімфоцитопенія в порівнянні з I та контрольною групами.

Показник тромбоцитів у жінок II групи був нижчим ніж у вагітних I та контрольної груп в 3 та 2,6 рази відповідно.

Згідно дослідженням коагулограми, підвищення концентрації D-димеру, загального фібриногену та РФМК було найбільш значущим відхиленням від норми. Середнє значення D-димеру в I групі вагітних дорівнювало

3257,25±297,34 нг ФЕО/мл, що у 2,3 рази перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,05$).

За результатами дослідження показників гемостазу отримано такі середні значення в I групі: МНВ – 0,7±0,06; АЧТЧ – 19,75±1,8 с, ПЧ – 9,1±0,83 с; протромбін за Квіком – 147,18±13,44%, що не мало достовірної різниці у жінок контрольної групи, тоді як фібриноген загальний становив 7,6±0,69 г/л, що в 2,2 рази перевищував рівень фібриногену контрольної групи ($p < 0,05$). Середнє значення кількості тромбоцитів в I групі дорівнювало $345,65 \pm 31,55 \times 10^9/\text{л}$, в контрольній – $296,23 \pm 46,84 \times 10^9/\text{л}$.

Звертає на себе увагу значне підвищення РФМК саме у пацієток I групи, що в 2,7 рази перевищувало показник контрольної групи ($p < 0,05$).

Аналогічна картина спостерігалась у жінок II групи. Так, рівень фібриногену у жінок II групи перевищував в 2,3 рази, а рівень РФМК в 2,9 рази в порівнянні з контрольною групою відповідно.

Виявлено, що маркери запального процесу максимально підвищені у вагітних з важким перебігом коронавірусної хвороби.

Так, отримані результати СРБ у пацієнтів II групи були вищими в порівнянні з I групою в 2,4 рази та майже в 14 разів з контрольною групою відповідно ($p < 0,05$). Рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 в II групі значно перевищував рівень даного показника в I та контрольній групах – в 6,7 та 12,2 разів відповідно ($p < 0,05$). У вагітних II групи відмічалось підвищення рівня прокальцитоніну в порівнянні з пацієтками інших груп ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з приєднанням бактеріальної інфекції або розвитком у пацієнтів запального синдрому COVID-19-асоційованого пневмоніту з ендотеліальною дисфункцією.

Під час дослідження ретельна увага зверталася на перебіг вагітності на тлі коронавірусної хвороби та внутрішньоутробний стан плода. За даними КТГ оцінювалися такі параметри: показник короткочасної варіабельності серцевого ритму, базальна частота серцевих скорочень, варіабельність частоти серцевих скорочень, наявність або відсутність акцелерацій, а також наявність децелерацій,

Оцінюючи показники КТГ звертає на себе увагу зниження амплітуди та частоти миттєвих осциляцій у вагітних, а також кількості акцелерацій в І групі порівняно з пацієнтами контрольної групи ($p < 0,05$). Незважаючи на відсутність різниці в кількості децелерацій – спостерігається достовірна різниця в їх тривалості саме у пацієнток І групи.

Монотонний ритм серцебиття плода спостерігався у вагітних з важким перебігом коронавірусної хвороби ($p < 0,05$).

У жінок з важкою формою коронавірусної хвороби достовірно частіше спостерігається патологічна оцінка за шкалою Фішера (<7 балів), на відміну від пацієнток І та контрольної груп (80,0% проти 35,0% та 5,0% відповідно).

Аналіз кардіотокограми згідно критеріїв Dawes-Redman виявив ознаки порушення реактивності серцевої діяльності плодів у більшості пацієнток з коронавірусною хворобою, при цьому найбільш частіше саме у жінок ІІ групи в порівнянні з І та контрольною групами.

Так, показник $STV < 4,0$ відмічався в 2,3 та 4,6 разів частіше у пацієнток ІІ групи, ніж І та контрольній групам відповідно; КТГ ознаки ацидозу плода виявлені у 5,0% жінок ІІ групи та 2,5% І групи, тоді як в контрольній групі не зафіксовано. Ознаки дистресу плода за оцінкою КТГ відмічені у 65,0% жінок ІІ групи, що в 2 рази вище ніж у жінок І групи та в 6,5 разів вище, ніж у пацієнток контрольної групи.

На фоні коронавірусної хвороби з важким перебігом достовірно частіше ніж у жінок контрольної групи спостерігалися наступні гестаційні та перинатальні ускладнення: загроза передчасних пологів – у 23 (57,5%) проти 9 (22,5%) вагітних, а також структурні зміни плаценти – 27 (67,5%) проти 1 (2,5%) відповідно.

При цьому у пацієнток ІІ групи структурні зміни плаценти діагностовано в 2,5 рази частіше ніж у вагітних І групи, агідрамніон в 6 разів, порушення плодово-плацентарного кровотоку І-ІІ ст. в 2,6 разів та ІІІ ст. в 2,2 рази частіше відповідно ($p < 0,05$).

При проведенні УЗД з доплерометрією у вагітних досліджуваних груп з коронавірусною хворобою виявлено достовірне підвищення ПІ в артерії пуповини (у жінок I та II груп відповідно до контрольної групи у 1,6 та 2 рази ($p < 0,05$)), що вказує на порушення фето-плацентарного кровоплину.

Слід зауважити, що при доплерометрії вагітних I групи порушення плодово плацентарного кровоплину встановлено у 35% пацієток, характер кривої у 12% мав перевищення пульсаційного індексу відносно контрольної групи, в 9% – інтермітуючий кровоплин, в 14% випадків-нульовий діастолічний кровоплин.

В II групі порушення плодово плацентарного кровоплину встановлено у 80% пацієток, характер кривої у 44% мав перевищення пульсаційного індексу відносно контрольної групи, в 16% – інтермітуючий кровоплин, в 15% випадків-нульовий діастолічний кровоплин, в 5% випадків – реверсний кровоплин.

Зміни ПІ СМА у I групі обстежених відповідав аналогічним значенням в контрольній групі, у II групі – вірогідно знижений відповідно до показників контрольної групи у 1,9 разів ($p < 0,05$), що вказує на централізацію кровообігу плода.

Показники ПІ (сумарного) МА у I та II груп пацієнтів статистично значуще перевищував показники групи контролю у 1,56 та 1,8 разів, що є маркером розвитку ЗРП.

Відсоток кесарського розтину у жінок з коронавірусною хворобою легкого та середнього ступеня тяжкості склав 38,3%, у вагітних з важким перебігом коронавірусної хвороби – 62,5%, тоді як в контрольній групі – 7,5%.

Дистрес плода в I періоді пологів був діагностований в 29 (24,1%) роділь з легким та середнім перебігом коронавірусної хвороби, в 18 (42,5%) пацієнтів з важким перебігом коронавірусної хвороби, у жінок контрольної групи не діагностовано. Пологи були завершені шляхом кесарського розтину в ургентному порядку.

В II періоді пологів дистрес плода був встановлений у 4 (3,3%) вагітних I групи та в 3 (7,5%) вагітної контрольної групи, що потребувало проведення вакуум-екстракції плода.

Дистрес плода до початку пологової діяльності був діагностований у 2 (1,7%) вагітних I групи та у 5 (12,5%) вагітних II групи, у вагітних контрольної групи дане ускладнення не спостерігалось. Розродження проводилося шляхом ургентного кесарського розтину.

В структурі перинатальних ускладнень було відмічено, що у немовлят I та II групи спостерігається висока частка народження дітей в стані асфіксії – 29,2% та 65,0% проти 2,5% в контрольній групі. Легка асфіксія спостерігалась у 17,5% немовлят I групи, 27,5% немовлят II групи.

Для порівняння лише 2,5% немовлят контрольної групи народилося в стані легкої асфіксії.

Помірна асфіксія діагностовано в 2,7 разів частіше у немовлят II групи, ніж в I групі ($p < 0,05$). У немовлят контрольної групи дане ускладнення не спостерігалось.

Лише у дітей I та II групи зустрічалась асфіксія тяжкого ступеня – 2,5% та 9,0% відповідно ($p < 0,05$).

Високий відсоток внутрішньоутробної пневмонії діагностовано у дітей I та II групи – 10,8% та 27,5% ($p < 0,05$), на відміну від немовлят контрольної групи, де у яких дана патологія не спостерігалась.

З метою підтвердження патогенетичних механізмів виникнення перинатальних ускладнень у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою, проаналізовано результати гістологічного дослідження плацентарної тканини.

Так, у пацієнток, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою, спостерігається патоморфологічна картина, що характерна для плацентарної дисфункції з ознаками декомпенсації в системі «мати-плацента-плід».

При макроскопічному вивченні плаценти виявлялися поверхні сіро-червоного кольору з гладкою або дрібнодольчастою поверхнею, в деяких ділянках межі дольок нечіткі. На поверхні дольок часто знаходилися згортки крові. Ішемічні інфаркти плаценти виявлені у 60% I групи, 80% в II групі. В контрольній групі дана патологія виявлена не була. На материнській поверхні спостерігались обширні ділянки крововиливів з тромбованими судинами. У 4 (40%) плацентах I групи та в 5 (50,0%) II групи спостерігалися чітко обмежені ділянки щільної консистенції білуватого кольору (ознаки інфаркту плаценти в стадії організації) а ділянки темно-багряного кольору без чітких меж (ознаки свіжого інфаркту плаценти) – у 2 (20%) плацентах II групи. Оболонки сіро-червоного кольору з вогнищами набряку та крововиливів.

Гістологічне дослідження засвідчило наявність значного фібриноїдного перетворення децидуальної оболонки. Фібриноїдні маси були локалізовані у вигляді переривчастої смуги Ніттабу на межі з плодово-материнськими тканинами. У всіх зразках у децидуальній оболонці визначалась осередкова, рідше – дифузна, інфільтрація клітинами лімфоїдного ряду. У (5) 50% плацент I групи та 7 (70,0%) плацент II групи спостерігалися вогнищеві крововиливи на поверхні децидуальної оболонки. Судини децидуального шару були здебільшого розширені, повнокровні.

В контрольній групі дана патологія виявлена не була. У 4 (40,0%) I групи та 6 (60,0%) II групи в плацентарній тканині виражене повнокрів'я, ділянки різних за розмірами крововиливів; ворсини плаценти з ділянками фібриноїдних некрозів та вогнищами атрофії синцитіотрофобласту. У частині спостережень виявлено ізольовані ворсини з явищами базофільного некрозу. У 2 (20,0%) випадків I групи та 5 (50,0%) випадків II групи ворсини містили незрілі клітини, що свідчить про помірну дисоціацію ступеня диференціювання при збереженні відповідності гестаційному терміну. В контрольній групі даних змін не було виявлено. У 6 (60,0%) плацентах I групи та 8 (80,0%) плацентах II групи в оболонках відмічаються різні за розмірами крововиливами,

з ділянками реканалізації тромбів, з вогнищами периваскулярних та в товщі судинної стінки лімфогістіоцитарними інфільтратами з наявними моноцитами.

Тканина пуповини 7 (70,0%) послідах I групи та 9 (90,0%) послідах II групи з обширними крововиливами, пристінковим тромбозом різного розміру, зменшенням просвіту судин та крайовими еритростазами.

На третьому етапі дослідження проводилася оцінка ефективності запропонованого комплексу профілактично-діагностичних заходів у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою. Для цього чого методом рандомізації виділено 2 групи: група А – 30 вагітних, які спостерігалися за запропонованою нами схемою, група В – 30 вагітних, які спостерігалися за стандартною схемою, відповідно діючих наказів МОЗ України.

Рекомендована тактика ведення дозволила знизити частоту перинатальних ускладнень (структурні зміни плаценти у вагітних групи А – 20,0% проти 53,3% у жінок групи В, маловоддя 16,7% проти 46,7%, ЗРП 13,3% проти 33,3%, порушення плодово-плацентарного кровотоку III ст. 3,33% проти 36,7%, дистрес плода 3,33% проти 36,7%, стан асфіксії у новонароджених 3,33% проти 36,7% відповідно). Антенатальна загибель плода зустрічалась лише в групі з традиційним веденням вагітності.

Отримані результати профілактично-діагностичних заходів дозволяє рекомендувати їх для широкого впровадження в акушерську практику.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі сучасного акушерства – зниження частоти виникнення перинатальних ускладнень у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою шляхом удосконалення профілактико-діагностичних заходів.

1. Пандемічний характер коронавірусної хвороби та збільшення материнської смертності під час пандемії COVID-19 є актуальною проблемою акушерсько-гінекологічної служби в усьому світі. При коронавірусній інфекції відбуваються наростання ознак гіперкоагуляції з тромбемією темпами, що випереджають фізіологічні зміни гемостазу при вагітності.
2. У вагітних з коронавірусною хворобою на тлі запального процесу, інтоксикаційного та гіпоксичного синдромів виявляються відповідні зміни: лейкоцитоз у вагітних II групи у 2,7 разів перевищував показник групи контролю, зсув лейкоцитарної формули вліво у жінок II групи, що мав достовірну різницю з пацієнтками контрольної групи, показник паличкоядерних нейтрофілів у пацієнток I групи перевищував показник контрольної групи у 3,3 рази. Показник тромбоцитів у жінок II групи був нижчим, ніж у вагітних I та контрольної груп, в 3 та 2,6 разів відповідно. Рівень фібриногену у жінок II групи перевищував в 2,3 рази та рівень РФМК в 2,9 разів показники контрольної групи.
3. Отримані результати СРБ у вагітних жінок із COVID-19 діагностували його перевищення у пацієнтів II групи в 2,4 рази в порівнянні з I групою та майже в 14 разів у порівнянні з контрольною групою. У вагітних II групи відмічалось достовірне підвищення рівня прокальцитоніну в порівнянні з пацієнтками інших груп, що свідчить про імунзапальні реакції при важкому перебігу коронавірусної хвороби.

4. У вагітних з тяжким перебігом COVID-19 виявлено підвищений рівень ІЛ-6 у сироватці крові, показники якого в 12,1 рази перевищували рівень контрольної групи, що свідчить про наявність імунзапальної реакції та розвиток «цитокінового шторму» у цих пацієнток. У вагітних І групи даний показник не перевищував референтні значення.
4. Для пневмонії COVID-19 характерна загальна стадійність запального процесу в легеневій тканині з наявністю інтерстиційного та інтерстиційно-альвеолярного синдрому, білатерально. У 60,0% вагітних І групи була діагностована пневмонія: двобічна нижньодольова пневмонія виявлена у 56,9% вагітних І групи, однобічна нижньодольова пневмонія – 30,6%, двобічна верхньодольова пневмонія – 12,5%.
5. У пацієнтів з важким перебігом коронавірусної хвороби пневмонія виявлена у 100%. 25,0%) Тотальна пневмонія з важкою дихальною недостатністю спостерігалась у 25,0% вагітних ІІ групи, субтотальна пневмонія – 42,5% та двобічна нижньодольова пневмонія з важкою дихальною недостатністю -32,5%.
6. Важкий перебіг пневмонії супроводжується розвитком легеневої гіпертензії різного ступеню важкості, зокрема у 56% пацієнток діагностована легка легенева гіпертензія, у 44,0% вагітних – легенева гіпертензія помірного ступеню важкості.
5. У вагітних з коронавірусною хворобою виявлено достовірне підвищення ІІІ в артерії пуповини у жінок І та ІІ груп у порівнянні з контрольною групою – у 1,6 та 2 рази відповідно ($p < 0,05$), що вказує на порушення плодово-плацентарного кровообігу у вагітних І та ІІ груп та корелює з даними КТГ. Порушення плодово-плацентарного кровообігу відмічається у 35% вагітних з легким та середнім перебігом коронавірусної хвороби та у 80,0% жінок з важким перебігом COVID-19.
6. Клінічними проявами тромботичних порушень у вагітних з COVID-19 є розвиток плацентарної дисфункції з формуванням наступних гестаційних ускладнень: загроза передчасних пологів, структурні зміни плаценти,

олігогідрамніон, порушення плодово-плацентарного кровотоку з розвитком дистресу плода, асфіксії новонароджених, а також перинатальна смертність (антенатальна загибель плода), частота яких зростає при прогресуванні важкості COVID-19. У пацієнток II групи структурні зміни плаценти діагностовано в 2,5 рази частіше, ніж у вагітних I групи, агідрамніон в 6 разів, порушення плодово-плацентарного кровотоку I-II ст. в 2,6 разів та III ст. в 2,2 рази частіше відповідно ($p < 0,05$).

7. Вперше виявлені макроскопічні та гістологічні зміни плаценти як додаткової патогенетичної ланки пов'язаних з плацентарними ускладненнями. При макроскопічному дослідженні плаценти виявлені ішемічні інфаркти плаценти та обширні ділянки крововиливів з тромбованими судинами. У вагітних з COVID-19 виникають макроскопічні та гістологічні зміни плаценти, які мають найбільші прояви у жінок з важким перебігом коронавірусної хвороби.
7. Гістологічна картина змін плаценти характеризується наявністю значного фібриноїдного перетворення децидуальної оболонки, ділянок різних за розмірами крововиливів; ворсин плаценти з ділянками фібриноїдних некрозів та вогнищами атрофії синцитіотрофобласту, апоптозу базальної пластини плаценти. На тлі зазначених змін виникають порушення на рівні мікроциркуляторного русла та клітинних мембрани, в базальній мембрані плацент виявляється колаген 4 типу, який не утворює фібрин.
8. Впровадження комплексу профілактично-діагностичних заходів дозволило знизити частоту перинатальних ускладнень (структурні зміни плаценти – 20,0% проти 53,3%, маловоддя – 16,7% проти 46,7%, ЗРП – 13,3% проти 33,3%, порушення плодово-плацентарного кровотоку III ст. – 3,33% проти 36,7%, дистрес плода – 3,33% проти 36,7%, стан асфіксії у новонароджених – 3,33% проти 36,7%). Антенатальна загибель плода зустрічалась лише в групі зі стандартним веденням вагітності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Профілактика перинатальних ускладнень

I. Дії лікаря акушера-гінеколога на стаціонарному етапі:

1. Усі вагітні з проявами коронавірусної хвороби, незалежно від ступеня тяжкості захворювання повинні бути госпіталізовані до акушерського стаціонару для обстеження, спостереження та лікування.
2. Провести УЗД легень у вагітних з коронавірусною хворобою при поступленні враховуючи високу специфічність, інформативність, зручність у використанні та безпечність даного дослідження.
3. Визначити показники гемостазу: кількість тромбоцитів, ПЧ, АЧТЧ, фібриноген загальний, РФМК, Д-димер.
4. Вагітним з коронавірусною хворобою, незалежно від ступеня тяжкості призначити середні профілактичні дози НМГ. плода з доплерометрією для оцінки фето-плацентарного комплексу у вагітних з коронавірусною хворобою кожні 3 дні. всім вагітним з 28 тижнів рекомендовано проводити КТГ моніторинг плода щоденно, двічі на добу.
5. Застосовувати рекомендації щодо аліментарної корекції, що підвищує захисні функції організму, в комплексному веденні пацієнток (Додаток Е).
6. Проводити УЗД плода з доплерометрією кожні 3 дні у вагітних з терміном вагітності < 28 тижнів, та додатково проводити КТГ моніторинг плода щоденно, двічі на добу вагітним з 28 тижнів гестації.

II. Дії лікаря акушера-гінеколога на етапі жіночої консультації:

Всім жінкам, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною інфекцією проводити:

1. Контроль коагулограми та РФМК при кожному візиті в жіночу консультацію
2. КТГ щотижня та УЗД з доплерометрією щомісяця до пологів для моніторингу стану плода.

3. Якщо симптоми коронавірусної хвороби виникли до 34 тижнів вагітності – призначити ацетилсаліцилову кислоту в дозуванні 100 мг на ніч до 36 тижнів вагітності. В 36 тижнів – контроль РФМК та коагулограми для вирішення питання щодо доцільності призначення НМГ в середніх профілактичних дозах до пологів при наявності гіперкоагуляційного синдрому.
4. Якщо симптоми коронавірусної хвороби виникли після 36 тижнів вагітності – продовжити середні профілактичні дози НМГ до пологів, з контролем показників коагуляції кожних 2 тижні для корегування доз НМГ.

III. Рекомендації щодо прийому НМГ:

1. Вагітним, чий перебіг ускладнився коронавірусною хворобою, при відсутності показів до розродження шляхом операції кесарського розтину рекомендується проводити динамічне спостереження та, при наявності ознак прелімінарного періоду/початку пологової діяльності, відмінити введення НМГ.
2. При плановому кесарському розтині відмінити введення НМГ за 12 годин до початку операції, та відновити прийом НМГ через 12 годин після операції.

IV. Розрахунок середньої профілактичної дози НМГ:

1. Вага < 50 кг – 20 мг п/ш щодня;
2. Вага 50-90 кг – 40 мг п/ш щодня;
3. Вага > 90 кг – 60 мг п/ш щодня.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Smith LH, Dollinger CY, VanderWeele TJ, Wyszynski DF, Hernández-Díaz S. Timing and severity of COVID-19 during pregnancy and risk of preterm birth in the international registry of coronavirus exposure in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):775. doi: 10.1186/s12884-022-05101-3.
2. Boettcher LB, Metz TD. Maternal and neonatal outcomes following SARS-CoV-2 infection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(1):101428. doi: 10.1016/j.siny.2023.101428.
3. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):415-26. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
4. World Health Organization Data. COVID-19 cases: WHO COVID-19 dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2025. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=o>.
5. Oliu-Barton M, Pradelski BSR, Algan Y, Baker MG, Binagwaho A, Dore GJ, et al. Elimination versus mitigation of SARS-CoV-2 in the presence of effective vaccines. *Lancet Glob Health*. 2022;10(1):142-7. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00494-0.
6. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: A mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(9):1293-302. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00320-6.
7. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2029058. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29058.
8. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

9. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):16-25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
10. Pineles BL, Goodman KE, Pineles L, O'Hara LM, Nadimpalli G, Magder LS, et al. Pregnancy and the risk of in-hospital coronavirus disease 2019 (COVID-19) Mortality. *Obstet Gynecol.* 2022;139(5):846-54. doi: 10.1097/AOG.00000000000004744.
11. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, Kuhn P, Thuet V, Hansmann Y, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):914.e1-e15. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.022.
12. Roberton T, Carter ED, Chou VB, Stegmuller AR, Jackson BD, Tam Y, et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: A modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(7):e901-08. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30229-1.
13. Thoma ME, Declercq ER. All-Cause Maternal Mortality in the US Before vs During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2219133. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.19133.
14. U.S Centers for disease control and prevention. Pregnancy mortality surveillance system [Internet]. CDS: Maternal mortality prevention; 2025. Available from: <https://www.cdc.gov/maternal-mortality/php/pregnancy-mortality-surveillance/index.html>.
15. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.

16. Kotlar B, Gerson EM, Petrillo S, Langer A, Tiemeier H. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: A scoping review. *Reprod Health*. 2021;18(1):10. doi: 10.1186/s12978-021-01070-6.
17. Ahn JH, Kim J, Hong SP, Choi SY, Yang MJ, Ju YS, et al. Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. *J Clin Invest*. 2021;131(13):e148517. doi: 10.1172/JCI148517.
18. Celewicz A, Celewicz M, Michalczyk M, Woźniakowska-Gondek P, Krejczyk K, Misiek M, et al. Pregnancy as a risk factor of severe COVID-19. *J Clin Med*. 2021;10(22):5458. doi: 10.3390/jcm10225458.
19. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(5):270-84. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0.
20. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7:157. doi: 10.3389/fmolb.2020.00157.
21. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473-4. doi: 10.1126/science.abb8925.
22. Falahi S, Abdoli A, Kenarkoohi A. Maternal COVID-19 infection and the fetus: Immunological and neurological perspectives. *New Microbes and New Infections*. 2023;53:101135. doi: 10.1016/j.nmni.2023.101135.
23. Alavian F, Alavian K. Pregnancy and COVID-19: Physiology, some challenges, and solutions. *Iranian J Obst Gynecol Infertility*. 2021;24(1):99-111.
24. Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(6):R1953-61. doi: 10.1152/ajpregu.90592.2008.
25. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020;139:103122. doi: 10.1016/j.jri.2020.103122.
26. Zhao X, Jiang Y, Zhao Y, Xi H, Liu C, Qu F, et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening.

- Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(7):1209-20. doi: 10.1007/s10096-020-03897-6.
27. 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):714-17. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.9241.
 28. 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.* 2020;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
 29. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy: Physiology masterclass. *Breathe (Sheff).* 2015;11(4):297-301. doi: 10.1183/20734735.008615.
 30. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
 31. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, et al. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(23):884-903. doi: 10.1161/CIR.0000000000000772.
 32. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibirogba ER, Trad ATA, Elrefaei A, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: A multidisciplinary review. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1750-65. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.011.
 33. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 34. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU

- patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
35. Aghaeepour N, Ganio EA, Mcilwain D, Tsai AS, Tingle M, Van Gassen S, et al. An immune clock of human pregnancy. *Sci Immunol.* 2017;2(15):eaan2946. doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946.
 36. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319-29. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
 37. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1201-08. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2.
 38. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-8. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
 39. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020.006520.
 40. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol.* 2020;139:103122. doi: 10.1016/j.jri.2020.103122.
 41. Ghi T, di Pasquo E, Mekinian A, Calza L, Frusca T. Sars-CoV-2 in pregnancy: Why is it better than expected? *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol.* 2020;252:476-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.025.
 42. Berumen-Lechuga MG, Leños-Miranda A, Molina-Pérez CJ, García-Cortes LR, Palomo-Piñón S. Risk factors for severe-critical COVID-19 in pregnant women. *J Clin Med.* 2023;12(18):5812. doi: 10.3390/jcm12185812.

43. Tutiya C, Mello F, Chaccur G, Almeida C, Galvão E, Barbosa de Souza AC, et al. Risk factors for severe and critical COVID-19 in pregnant women in a single center in Brazil. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):5389-92. doi: 10.1080/14767058.2021.1880561.
44. Brandt JS, Hill J, Reddy A, Schuster M, Patrick HS, Rosen T, et al. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):389.e1-e9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.043.
45. Deng J, Ma Y, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J. Association of infection with different SARS-CoV-2 variants during pregnancy with maternal and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15932. doi: 10.3390/ijerph192315932.
46. Günther J, Ziert Y, Andresen K, Pecks U, von Versen-Höynck F; CRONOS Network. Variability in COVID-19 symptom presentation during pregnancy and its impact on maternal and infant outcomes across the pandemic. *Int J Infect Dis.* 2024;146:107157. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107157.
47. Kılıç İ, Ankaralı H, Aydın GA, Ünal S, Özsoy HGT. A prediction model for severe COVID-19 infection and intensive care unit admission in pregnant women. *Türk Yoğun Bakım Dergisi.* 2023;22(1):50-61. doi: 10.4274/tybd.galenos.2023.07088.
48. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albezrah NKA, Bahaa HA, El-Bouseary MM, Alexiou A, et al. Pregnancy and COVID-19: High or low risk of vertical transmission. *Clin Exp Med.* 2023;23(4):957-67. doi: 10.1007/s10238-022-00907-z.
49. Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernández-García S, et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e067696. doi: 10.1136/bmj-2021-067696.
50. 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.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049.
51. Jeganathan K, Paul AB. Vertical transmission of SARS-CoV-2: A systematic review. *Obstet Med*. 2022;15(2):91-8. doi: 10.1177/1753495X211038157.
 52. Wu C, Zheng S, Chen Yu, Zheng M. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, in the nasal tissue. *MedRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.11.20022228.
 53. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife*. 2020;9:e58716. doi: 10.7554/eLife.58716.
 54. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, Dygulska B, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: A series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2092-103. doi: 10.1038/s41379-020-0639-4.
 55. Beesley MA, Davidson JR, Panariello F, Shibuya S, Scaglioni D, Jones BC, et al. COVID-19 and vertical transmission: Assessing the expression of ACE2/TMPRSS2 in the human fetus and placenta to assess the risk of SARS-CoV-2 infection. *BJOG*. 2022;129(2):256-66. doi: 10.1111/1471-0528.16974.
 56. Bertero L, Borella F, Botta G, Carosso A, Cosma S, Bovetti M, et al. Placenta in SARS-CoV-2 infection: A new target for inflammatory and thrombotic events. *Res Square*. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-30412/v1.
 57. Costa MA. The endocrine function of human placenta: An overview. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):14-43. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.10.005.
 58. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2441-45. doi: 10.1007/s10096-020-03964-y.
 59. Jang WK, Lee SY, Park S, Ryoo NH, Hwang I, Park JM, et al. Pregnancy outcome, antibodies, and placental pathology in SARS-CoV-2 infection during

- early pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5709. doi: 10.3390/ijerph18115709.
60. Heeralall C, Ibrahim UH, Lazarus L, Gathiram P, Mackraj I. The effects of COVID-19 on placental morphology. *Placenta*. 2023;138:88-96. doi: 10.1016/j.placenta.2023.05.009.
 61. Schwartz DA, Mulkey SB, Roberts DJ. SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: Clinical-pathologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(3):261-9. doi: 10.1016/j.ajog.2022.10.001.
 62. Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaienko SI, Zhezhera VM, et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. *PLoS One*. 2022;17(7):e0268591. doi: 10.1371/journal.pone.0268591.
 63. Gomez UT, Francisco RPV, Baptista FS, Gibelli MABC, Ibidi SM, Carvalho WB, et al. Impact of SARS-CoV-2 on pregnancy and neonatal outcomes: An open prospective study of pregnant women in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100073. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100073.
 64. Al-Musawi SM. The effect of previous and current COVID-19 infections on amniotic fluid index. *Int J Reprod Contraception Obst Gynecol*. 2024;13(10):2737-40. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20242804.
 65. Ulu I, Jafarzade A, Mungan MT, Biri A. Impact of COVID-19 on the risk of development of oligohydramnios in pregnancy: A retrospective observational study. *J Clin Diagnostic Res*. 2024;18(2):QC01-04. doi: 10.7860/jcdr/2024/66368.19036.
 66. Molloy EJ, Lavizzari A, Klingenberg C, Profit J, Zupancic JAF, Davis AS, et al. Neonates in the COVID-19 pandemic. *Pediatr Res*. 2021;89(5):1038-40. doi: 10.1038/s41390-020-1096-y.
 67. Mishra R, Kumar S, Mohapatra S. Sudden onset oligohydramnios in asymptomatic COVID-19 disease: Case reports. *Res Square*. 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-772124/v1.
 68. Soto-Torres E, Hernandez-Andrade E, Huntley E, Mendez-Figueroa H, Blackwell SC. Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-

- CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(1):111-20. doi: 10.1002/uog.23642.
69. Dorjey Y, Chhettri D. Polyhydramnios in COVID-19 infected Pregnant Woman. *Authorea.* 2021. doi: 10.22541/au.163535398.88426198/v1.
 70. Ayhan SG, Tanacan A, Atalay A, Sinaci S, Tokalioglu EO, Sahin D, et al. Assessment of fetal doppler parameters in pregnant women with COVID-19 infection: a prospective case-control study. *J Perinat Med.* 2021;49(6):697-701. doi: 10.1515/jpm-2020-0512.
 71. Anuk AT, Tanacan A, Yetiskin FDY, Buyuk GN, Senel SA, Keskin HL, et al. Doppler assessment of the fetus in pregnant women recovered from COVID-19. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(5):1757-62. doi: 10.1111/jog.14726.
 72. Turgut E, Ayhan SG, Tokalioglu EO, Oluklu D, Tanacan A, Tekin OM, et al. Evaluation of foetal doppler after maternal COVID-19 disease: How does foetal aortic isthmus doppler change? *Med Sci Discovery.* 2022;9(1):39-43. doi: 10.36472/msd.v9i1.653.
 73. Hasbini YG, Sokol RJ, Green PM, Tarca AL, Goyert G, Ouweini HME, et al. COVID-19 is associated with early emergence of preeclampsia: results from a large regional collaborative. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(1):2345852. doi: 10.1080/14767058.2024.2345852.
 74. Lai J, Romero R, Tarca AL, Iliodromiti S, Rehal A, Banerjee A, et al. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: Evidence of a dose-response relationship supporting causality. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(6):689-93.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.020.
 75. 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. *BJOG.* 2020;127(11):1374-80. doi: 10.1111/1471-0528.16339.
 76. Serrano B, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Mendoza M, Garcia-Manau P, Garcia-Aguilar P, et al. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe

- COVID-19: An observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(1):100760. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100760.
77. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1817-32. doi: 10.1056/NEJMr2109523.
 78. 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.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009.
 79. González-Vanegas O, Martínez-Perez O. SARS-CoV-2 Infection and Preeclampsia-how an infection can help us to know more about an obstetric condition. *Viruses*. 2023;15(7):1564. doi: 10.3390/v15071564.
 80. da Cunha Sobieray NLE, Zanela M, Padilha SL, Klas CF, de Carvalho NS. HELLP syndrome and COVID-19: A minor revision of a possible new "COVID-19-linked HELLP-like syndrome". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;283:90-94. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.02.005.
 81. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-18. doi: 10.1152/physrev.00024.2020.
 82. Wang PH, Lee WL, Yang ST, Tsui KH, Chang CC, Lee FK. The impact of COVID-19 in pregnancy: Part I. Clinical presentations and untoward outcomes of pregnant women with COVID-19. *J Chin Med Assoc*. 2021;84(9):813-20. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000595.
 83. Dashraath P, Wong JLJ, 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.
 84. Narang K, Miller M, Trinidad C, Wick M, Theiler R, Weaver AL, et al. Impact of asymptomatic and mild COVID-19 infection on fetal growth during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;281:63-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.12.020.

85. Mitta M, Holt L, Chandrasekaran S, Dude C. The association between parental SARS-CoV-2 infection in pregnancy and fetal growth restriction. *J Perinat Med*. 2024;52(3):317-21. doi: 10.1515/jpm-2023-0406.
86. Yao Y, Sun L, Luo J, Qi W, Zuo X, Yang Z. The effect of long-term COVID-19 infection on maternal and fetal complications: A retrospective cohort study conducted at a single center in China. *Sci Rep*. 2024;14(1):17273. doi: 10.1038/s41598-024-68184-2.
87. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
88. Rizzo G, Mappa I, Maqina P, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsarya A, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(6):1034-39. doi: 10.1111/aogs.14130.
89. Chouaki Benmansour N, Carvelli J, Vivier E. Complement cascade in severe forms of COVID-19: Recent advances in therapy. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1652-59. doi: 10.1002/eji.202048959.
90. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
91. Cheng SB, Nakashima A, Huber WJ, Davis S, Banerjee S, Huang Z, et al. *Cell Death Dis*. 2019;10(12):927. doi: 10.1038/s41419-019-2162-4.
92. Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torreblanca S, Valdespino-Vázquez Y, Helguera-Repetto C, Espejel-Núñez A, et al. Molecular insights into the thrombotic and microvascular injury in placental endothelium of women with mild or severe COVID-19. *Cells*. 2021;10(2):364. doi: 10.3390/cells10020364.
93. Muyayalo KP, Huang DH, Zhao SJ, Xie T, Mor G, Liao AH. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(5):e13304. doi: 10.1111/aji.13304.

94. Ferrer-Oliveras R, Mendoza M, Capote S, Pratcorona L, Esteve-Valverde E, Cabero-Roura L, et al. Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(1):39-57. doi: 10.1007/s00404-021-06061-3.
95. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Vivanti AJ, Shehata N, Benachi A, Le Gouez A, Desconclois C, et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1648-52. doi: 10.1111/jth.14856.
96. Tan C, Li S, Liang Y, Chen M, Liu J. SARS-CoV-2 viremia may predict rapid deterioration of COVID-19 patients. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(6):565-9. doi: 10.1016/j.bjid.2020.08.010.
97. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4947-53. doi: 10.1172/JCI139569.
98. Matsuo K, Green JM, Herrman SA, Mandelbaum RS, Ouzounian JG. Severe maternal morbidity and mortality of pregnant patients with COVID-19 infection during the early pandemic period in the US. *JAMA Netw Open.* 2023;6(4):e237149. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.7149.
99. Molina RL, Tsai TC, Dai D, Soto M, Rosenthal N, Orav EJ, et al. Comparison of pregnancy and birth outcomes before vs during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2022;5(8):e2226531. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.26531.
100. Czeisler MÉ, Marynak K, Clarke KEN, Salah Z, Shakya I, Thierry JM, et al. Delay or avoidance of medical care because of COVID-19-related concerns – United States, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(36):1250-57. doi: 10.15585/mmwr.mm6936a4.
101. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;277:55-64. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.001.

102. Chowdhury P, Paul SK, Kaisar S, Moktadir MA. COVID-19 pandemic related supply chain studies: A systematic review. *Transp Res E Logist Transp Rev.* 2021;148:102271. doi: 10.1016/j.tre.2021.102271.
103. DuBose B, Tembunde Y, Goodman KE, Pineles L, Nadimpalli G, Baghdadi JD, et al. Delivery outcomes in a cohort of pregnant patients with COVID-19 with and without viral pneumonia. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(10):101077. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101077.
104. Engjom HM, Ramakrishnan R, Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, et al. Perinatal outcomes after admission with COVID-19 in pregnancy: A UK national cohort study. *Nat Commun.* 2024;15(1):3234. doi: 10.1038/s41467-024-47181-z.
105. Magawa S, Maki S, Tamaishi Y, Enomoto N, Takakura S, Nii M, et al. Modes of delivery and indications in women with COVID-19: A regional observational study in Japan. *J Obstet Gynaecol.* 2024;44(1):2362968. doi: 10.1080/01443615.2024.2362968.
106. Ferreira DP, Bolognani CV, Santana LA, Fernandes SES, de Moraes MSF, Fernandes LAS, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on births, vaginal deliveries, cesarian sections, and maternal mortality in a brazilian metropolitan area: A time-series cohort study. *Int J Womens Health.* 2023;15:1693-703. doi: 10.2147/IJWH.S429122.
107. Miyamoto M, Perreand E, Mangione M, Patel M, Cojocar L, Seung H, et al. Mode of delivery in patients with COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):S582-3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.963.
108. To T, Zhu J, Terebessy E, Borkhoff CM, Gershon AS, Kendzerska T, et al. Mode of delivery and birth outcomes before and during COVID-19 -A population-based study in Ontario, Canada. *PloS One.* 2024;19(5):e0303175. doi: 10.1371/journal.pone.0303175.
109. Cai J, Tang M, Gao Y, Zhang H, Yang Y, Zhang D, et al. Cesarean section or vaginal delivery to prevent possible vertical transmission from a pregnant

- mother confirmed with COVID-19 to a neonate: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:634949. doi: 10.3389/fmed.2021.634949.
110. Chilaka VN, Navti O, Opoku A, Okunoye GO, Babarinsa I, Odukoya OA, et al. Managing labour in women with COVID-19. *J Clin Med*. 2023;12(12):3980. doi: 10.3390/jcm12123980.
 111. Boelig RC, Manuck T, Oliver EA, Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, et al. Labor and delivery guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100110. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100110.
 112. Slayton-Milam S, Sheffels S, Chan D, Alkinj B. Induction of labor in an intubated patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020;136(5):962-4. doi: 10.1097/AOG.0000000000004044.
 113. Liu C, Sun W, Wang C, Liu F, Zhou M. Delivery during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support of pregnant woman with severe respiratory distress syndrome caused by influenza: A case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(15):2570-74. doi: 10.1080/14767058.2018.1439471.
 114. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарт медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19) [Інтернет]. 2020. Наказ № 722; 2020 Бер 28. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/20_722_standart_covid_19.pdf.
 115. Sinaci S, Ocal DF, Ozden Tokalioglu E, Halici Ozturk F, Aydin Senel S, et al. Cardiotocographic features in COVID-19 infected pregnant women. *J Perinat Med*. 2021;50(1):46-55. doi: 10.1515/jpm-2021-0132.
 116. Martinelli I, Ferrazzi E, Ciavarella A, Erra R, Iurlaro E, Ossola M, et al. Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:36-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.022.
 117. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-47. doi: 10.1002/ajh.25829.

118. Gracia-Perez-Bonfils A, Martinez-Perez O, Llurba E, Chandrachan E. Fetal heart rate changes on the cardiotocograph trace secondary to maternal COVID-19 infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:286-93. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.049.
119. Farhan FS, Nori W, Al Kadir ITA, Hameed BH. Can Fetal Heart Lie? Intrapartum CTG Changes in COVID-19 Mothers. *J Obstet Gynaecol India.* 2022;72(6):479-84. doi: 10.1007/s13224-022-01663-6.
120. Berghella V, Hughes BL. COVID-19: Intrapartum and postpartum issues [Internet]. UpToDate. 2025, from Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-intrapartum-and-postpartum-issues>.
121. Pavlidis P, Eddy K, Phung L, Farrington E, Connolly M, Lopes R, et al. Clinical guidelines for caring for women with COVID-19 during pregnancy, childbirth and the immediate postpartum period. *Women Birth.* 2021;34(5):455-64. doi: 10.1016/j.wombi.2020.10.015.
122. Landau R, Bernstein K, Ring LE. Anesthesia considerations for pregnant people with COVID-19 infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2022;65(1):179-88. doi: 10.1097/GRF.0000000000000669.
123. Coviello A, Vargas M, Marra A, Golino L, Saccone G, Iacovazzo C, et al. Protocols of anesthesia management in parturients with SARS-CoV-2 infection. *Healthcare.* 2022;10(3):520. doi: 10.3390/healthcare10030520.
124. Rose CH, Wyatt MA, Narang K, Lorenz KE, Szymanski LM, Vaught AJ. Timing of delivery with coronavirus disease 2019 pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(4):100373. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100373.
125. Xu K, Sun W, Yang S, Liu T, Hou N. The impact of COVID-19 infections on pregnancy outcomes in women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):562. doi: 10.1186/s12884-024-06767-7.
126. Yang N, Che S, Zhang J, Wang X, Tang Y, Wang J, et al. Breastfeeding of infants born to mothers with COVID-19: A rapid review. *Ann Transl Med.* 2020;8(10):618. doi: 10.21037/atm-20-3299.

127. Liu X, Chen H, An M, Yang W, Wen Y, Cai Z, et al. Recommendations for breastfeeding during coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Int Breastfeed J*. 2022;17(1):28. doi: 10.1186/s13006-022-00465-w.
128. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Atanu FO, El-Zamkan MA, Diab HM, Ahmed AS, et al. Maternal transmission of SARS-CoV-2: Safety of breastfeeding in infants born to infected mothers. *Front Pediatr*. 2021;9:738263. doi: 10.3389/fped.2021.738263.
129. Boukoura ME, Dagla M, Gourounti K, Nieri AS, Taskou C, Tsoukala E, et al. Breastfeeding practices for COVID-19-infected mothers: A Systematic review and meta-analysis. *Nurs Rep*. 2024;14(1):516-31. doi: 10.3390/nursrep14010040.
130. World Health Organization. Breastfeeding and COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Breastfeeding-2020.1.
131. U.S Centers for disease control and prevention. COVID-19 and Breastfeeding [Internet]. CDS; 2024. Available from: https://www.cdc.gov/breastfeeding-special-circumstances/hcp/illnesses-conditions/covid-19.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/maternal-or-infant-illnesses/covid-19-and-breastfeeding.html.
132. Saus-Ortega C. Skin-to-skin contact in mothers with suspected, probable, or confirmed COVID-19. *Birth*. 2023;50(3):486-95. doi: 10.1111/birt.12715.
133. Costello S, Santillan D, Shelby A, Bowdler N. Skin-to-skin contact and breastfeeding after planned cesarean birth before and during the COVID-19 pandemic. *Breastfeed Med*. 2024;19(3):166-76. doi: 10.1089/bfm.2023.0195.
134. Kc A, Gurung R, Kinney MV, Sunny AK, Moinuddin M, Basnet O, et al. Effect of the COVID-19 pandemic response on intrapartum care, stillbirth, and neonatal mortality outcomes in Nepal: A prospective observational study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(10):1273-81. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30345-4.

135. Venta A, Bick J, Bechelli J. COVID-19 threatens maternal mental health and infant development: Possible paths from stress and isolation to adverse outcomes and a call for research and practice. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2021;52(2):200-04. doi: 10.1007/s10578-021-01140-7.
136. Wang J, Deng Y, Wang W. COVID-19 vaccination during pregnancy and adverse perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2024;118(7):405-25. doi: 10.1093/trstmh/trad093.
137. Simon S, John S, Lisonkova S, Razaz N, Muraca GM, Boutin A, et al. Obstetric intervention and perinatal outcomes during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Obstet Gynecol*. 2023;142(6):1405-15. doi: 10.1097/AOG.0000000000005412.
138. Babic I, Alsomali F, Aljuhani S, Baeissa S, Alhabib I, AlAhmari E, et al. COVID-19 Pandemic and its impact on perinatal outcomes between symptomatic and asymptomatic women. *Obstet Gynecol Int*. 2022;2022:1756266. doi: 10.1155/2022/1756266.
139. Gribble K, Cashin J, Marinelli K, Vu DH, Mathisen R. First do no harm overlooked: Analysis of COVID-19 clinical guidance for maternal and newborn care from 101 countries shows breastfeeding widely undermined. *Front Nutr*. 2023;9:1049610. doi: 10.3389/fnut.2022.1049610.
140. Minckas N, Medvedev MM, Adejuyigbe EA, Brotherton H, Chellani H, Estifanos AS, et al. Preterm care during the COVID-19 pandemic: A comparative risk analysis of neonatal deaths averted by kangaroo mother care versus mortality due to SARS-CoV-2 infection. *EClinicalMedicine*. 2021;33:100733. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100733.
141. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9(6):759-72. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00079-6.
142. DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, Polen K, Ko JY, Meaney-Delman D, et al. Risk for stillbirth among women with and without COVID-19 at delivery

- hospitalization – United States, March 2020–September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(47):1640–45. doi: 10.15585/mmwr.mm7047e1.
143. Magnus MC, Örtqvist AK, Urhoj SK, Aabakke A, Mortensen LH, Gjessing H, et al. Infection with SARS-CoV-2 during pregnancy and risk of stillbirth: A scandinavian registry study. *BMJ Public Health.* 2023;1(1):e000314. doi: 10.1136/bmjph-2023-000314.
 144. Stock SJ, Moore E, Calvert C, Carruthers J, Denny C, Donaghy J, et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection in periods dominated by delta and omicron variants in Scotland: A population-based cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(12):1129–36. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00360-5.
 145. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun.* 2022;13(1):2414. doi: 10.1038/s41467-022-30052-w.
 146. Flannery DD, Zevallos Barboza A, Pfeifer MR, Hudak ML, Barnette K, Getzlaff TR, et al. Perinatal COVID-19 maternal and neonatal outcomes at two academic birth hospitals. *J Perinatol.* 2022;42(10):1338–45. doi: 10.1038/s41372-022-01446-x.
 147. Shaiba LA, Altirkawi K, Hadid A, Alsubaie S, Alharbi O, Alkhalaf H, et al. COVID-19 disease in infants less than 90 days: Case series. *Front Pediatr.* 2021;9:674899. doi: 10.3389/fped.2021.674899.
 148. Saban A, Haleluya NL, Geva Y, Geva N, HersHKovitz R. Perinatal outcomes among pregnant patients with peripartum coronavirus disease 2019 infection. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;310(2):793–800. doi: 10.1007/s00404-024-07536-9.
 149. Norman M, Magnus MC, Söderling J, Juliusson PB, Navér L, Örtqvist AK, et al. Neonatal outcomes after COVID-19 vaccination in pregnancy. *JAMA.* 2024;331(5):396–407. doi: 10.1001/jama.2023.26945.
 150. Mullins E, Perry A, Banerjee J, Townson J, Grozeva D, Milton R, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: The PAN-COVID study. *Eur*

- J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;276:161-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.07.010.
151. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(3):501-03. doi: 10.1016/j.jmii.2018.04.005.
 152. 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. 2020;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
 153. Breslin N, Baptiste C, Miller R, Fuchs K, Goffman D, Gyamfi-Bannerman C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: Early lessons. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(2):100111. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100111.
 154. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(2):100118. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118.
 155. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Epidemiological updates and monthly operational updates [Internet]. Geneva: WHO; 2025. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
 156. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
 157. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: Prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.

158. Doria A, Iaccarino L, Arienti S, Ghirardello A, Zampieri S, Rampudda ME, et al. Th2 immune deviation induced by pregnancy: The two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol*. 2006;22(2):234-41. doi: 10.1016/j.reprotox.2006.04.001.
159. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium (Green-top Guideline No. 37a) [Internet]. RCoOG; 2015. 40 p. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/reducing-the-risk-of-thrombosis-and-embolism-during-pregnancy-and-the-puerperium-green-top-guideline-no-37a/>.
160. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152.
161. Liu Y, Chen H, Tan W, Kuang Y, Tang K, Luo Y, et al. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 2021;82(6):e9-e10. doi: 10.1016/j.jinf.2021.03.030.
162. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Macfarlane K, Cragan JD, Williams J, Henderson Z, et al. Pandemic influenza and pregnant women: Summary of a meeting of experts. *Am J Public Health*. 2009;99(2):248-54. doi: 10.2105/AJPH.2008.152900.
163. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-%282005%29-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-%282019-ncov%29>.
164. Балан АВ. Особливості перебігу коронавірусної хвороби у вагітних та частота виникнення перинатальних ускладнень залежно від ступеня

тяжкості захворювання. Укр Журнал Здоров'я Жінки. 2022. 2(159):20-5. doi: 10.15574/HW.2022.159.20.

165. Карлова ОО, Балан АВ. Особливості стану системи коагуляції у вагітних із легким та середнім перебігом COVID-19. Укр Журнал Перинатол Педіатр. 2024;98(2):37-41. doi: 10.15574/PP.2024.98.37.
166. Карлова ОО, Балан АВ. Імунозапальні зміни важкого перебігу COVID-19 у вагітних. Укр Журнал Перинатол Педіатр. 2023;95(3):28-34. doi: 10.15574/PP.2023.95.28.
167. Балан АВ, Карлова ОО, Кузьмінська ОВ. Шляхи аліментарної корекції у вагітних з COVID інфекцією. В: Матеріал наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини». 2024 Бер 13, Київ. Київ: НМУ імені О.О. Богомольця; 2024, с. 47-8.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Балан АВ. Особливості перебігу коронавірусної хвороби у вагітних та частота виникнення перинатальних ускладнень залежно від ступеня тяжкості захворювання. Укр Журнал Здоров'я Жінки. 2022. 2(159):20-5. doi: 10.15574/HW.2022.159.20.
2. Карлова ОО, Балан АВ. Особливості стану системи коагуляції у вагітних із легким та середнім перебігом COVID-19. Укр Журнал Перинатол Педіатр. 2024;98(2):37-41. doi: 10.15574/PP.2024.98.37. (Особистий внесок: дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення обстеження, опрацювання результатів).
3. Карлова ОО, Балан АВ. Імунозапальні зміни важкого перебігу COVID-19 у вагітних. Укр Журнал Перинатол Педіатр. 2023;95(3):28-34. doi: 10.15574/PP.2023.95.28. (Особистий внесок: дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення обстеження, опрацювання результатів).
4. Балан АВ, Карлова ОО, Кузьмінська ОВ. Шляхи аліментарної корекції у вагітних з COVID інфекцією. В: Матеріал наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини». 2024 Бер 13, Київ. Київ: НМУ імені О.О. Богомольця; 2024, с. 47-8. (Особистий внесок: дисертантом здійснено розробку дизайну дослідження, проведення обстеження, опрацювання результатів).

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

Основні положення та результати роботи були представлені та обговорені на наукових форумах, пленумах і науково-практичних конференціях:

1. Балан АВ, Карлова ОО, Кузьмінська ОВ. Шляхи аліментарної корекції у вагітних з COVID інфекцією. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини». (13 березня 2024, м. Київ). (*Форма участі*: усна доповідь та публікація тез).

Схема комплексу профілактично-діагностичних заходів у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою на етапі стаціонарного лікування

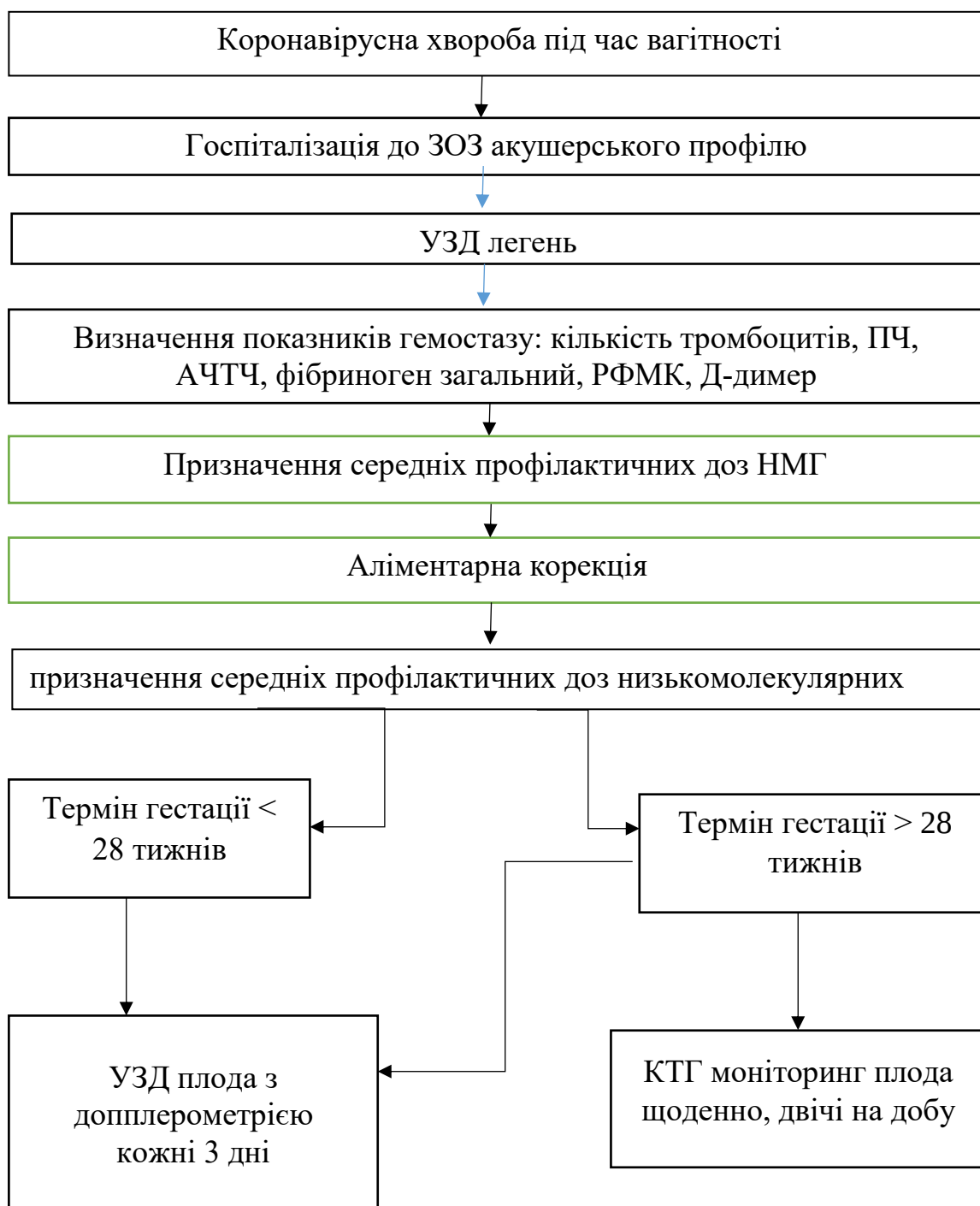
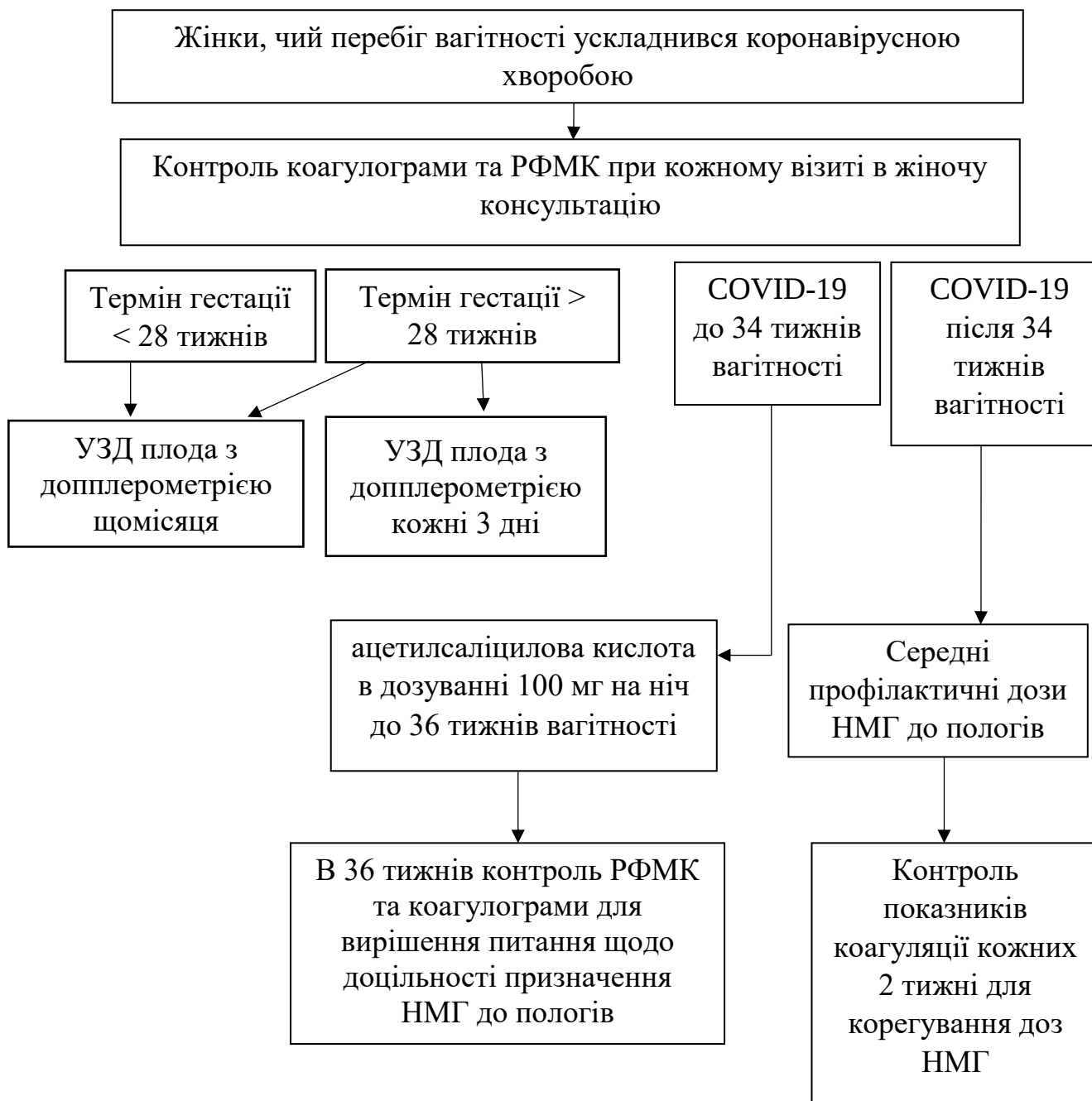


Схема комплексу профілактично-діагностичних заходів у жінок, чий перебіг вагітності ускладнився коронавірусною хворобою на етапі жіночої консультації



РЕКОМЕНДОВАНИЙ РАЦІОН ХАРЧУВАННЯ ДЛЯ ВАГІТНИХ З
КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

Селен та цинк

Риба, морепродукти, молода баранина, м'ясо кроликів, насіння гарбуза, кеш'ю, бразильський горіх та інші горіхи, цільнозернові продукти

Флаваноїди та вітамін С

Чорна смородина, відвар шипшини, узвар, вишня, солодкий перець, цитрусові

Мелатонін

Свіжа вишня, мигдаль, насіння льону, фундук, броколі

Поліненасичені жирні кислоти (Омега-3)

Лосось, скумбрія, оселедець, сардини, тунець; льняна, ріпакова, оливкова олія; волоські горіхи, насіння льону, чіа

Додатковий вітамін С
по 500 мг 2 рази на
добу, а також вітамін D
у дозі 2000 МО на добу