

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1190>

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ SARS Co-V-2 У БЕРЕМЕННЫХ (КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ УЗ «6 ГКБ»)

Л.Н. Васильева, Е.В. Никитина, С.Н. Царева, Л.С. Гуляева, В.С. Вербицкий

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь
УЗ «6 Городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

УДК 618.2-06:616.98:578.834.1(476-25)

Ключевые слова: беременные с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2, пневмония, анализ крови, коагулограмма.

Для цитирования. Л.Н. Васильева, Е.В. Никитина, С.Н. Царева, Л.С. Гуляева, В.С. Вербицкий. коронавирусная инфекция SARS Co-V-2 у беременных (клинические данные УЗ «6 ГКБ»). Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски, 2021, Т. 5, № 1, С. 1190–1194.

Резюме: в статье проведен анализ особенностей течения беременности у 110 женщин, госпитализированных в УЗ «6 Городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции SARS CoV-2 в апреле-октябре 2020 г. Авторами изучены анамнестические данные беременных женщин,

проанализированы клинические данные и данные инструментальных и лабораторных обследований беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 в Республике Беларусь. Проведен сравнительный анализ лечения беременных коронавирусной инфекции SARS CoV-2 в условиях стационара.

SARS Co-V-2 CORONAVIRAL INFECTION IN PREGNANT WOMEN (CLINICAL DATA USE “6 CITY CLINICAL HOSPITAL”)

L. Vasilyeva, E. Nikitina, S. Tsarova, L. Gulyaeva, V. Werbitzky

Belarusian State Medical University,
6th Minsk City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Key words: pregnant women with coronavirus infection SARS CoV-2, pneumonia, blood test, coagulogram.

FOR REFERENCES. L. Vasilyeva, E. Nikitina, S. Tsarova, L. Gulyaeva, V. Werbitzky. SARS Co-V-2 coronaviral infection in pregnant women (clinical data USE “6 City Clinical Hospital”). Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1190–1194.

Abstract: The article analyzes the features of the course of pregnancy in 110 women hospitalized in the Healthcare Institution “6th City Clinical Hospital” of Minsk for SARS CoV-2 coronavirus infection in April-October 2020. The authors studied the anamnestic data of pregnant women, analyzed the clinical data and

the data from the instrumental and laboratory examinations of pregnant women with SARS CoV-2 coronavirus infection in the Republic of Belarus. A comparative analysis was carried out dealing with the treatment of pregnant women for coronavirus infection with SARS CoV-2 in a hospital setting.

Введение

Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Коронавирусы – семейство, включающее на январь 2020 года 40 видов РНК-содержащих сложно организованных вирусов, имеющих дополнительную оболочку. Объединены в два подсемейства, которые поражают человека и животных. Название связано со строением

вируса: из супероболочки выдаются большие шиповидные отростки в виде булавы, которые напоминают корону. Назначение «короны» у коронавирусов связано со специфическим механизмом проникновения через мембранные клетки путем имитации молекул, на которые реагируют трансмембранные рецепторы клеток.

В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре острых респираторных вирусных инфекций.

Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019») [1, 2, 3]. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил собственное название возбудителю инфекции COVID-19 – SARS-CoV-2.

Влияние COVID-19 на беременных женщин и детей новорожденных в настоящее время мало изучено, из-за небольшого материала для исследований. Имеются сведения, что риск заражения среди беременных не является более высоким, чем в основной популяции людей, в тоже время известно, что именно среди беременных риск смертности и тяжелого течения гриппа и SARS CoV-2 выше [4, 5, 6]. Были так же зарегистрированы единичные случаи неблагоприятных исходов у новорожденных, рожденных от матерей, положительных по COVID-19 во время беременности [7]. В недавно опубликованных литературных данных, имеются данные, что вирус не был обнаружен ни в амниотической жидкости, ни в грудном молоке [1, 7].

В лечении беременных с коронавирусной инфекции SARS CoV-2 руководствовались приказами: «Об утверждении Инструкции по ведению пациентов от 0 до 18 лет с подтвержденной COVID-19 инфекцией и совершенствованию организации оказания медицинской помощи» от 06.04.2020 г., «Об оказании медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19» от 05.06.2020 г., «Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 июня 2020 г. № 615 и от 15 апреля 2020 г. № 433» от 11.11.2020 г.

Цель

Выявить особенности течения беременности у женщин, госпитализированных в УЗ «6 Городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции SARS CoV-2, систематизировать подходы к их лечению.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ особенностей течения беременности у 110 женщин, госпитализированных в УЗ «6 Городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции SARS CoV-2 в апреле-октябре 2020 г. Авторами изучены анамнестические данные беременных женщин, проанализированы клинические данные и данные инструментальных и лабораторных обследований, а так же схемы лечения беременных с коронавирусной инфекции SARS CoV-2. Рассмотрены способы и критерии

эффективности проводимого лечения у беременных с SARS CoV-2.

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа «Microsoft Excel 2010». Достоверность различий оценивали по t – критерию Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение

Исследуемые беременные были в возрасте от 19 до 40 лет, 97 (88%) из них состояли в браке. Профессиональных вредностей и вредных привычек ни одна из женщин не отмечали. Индекс массы тела у 83 (76%) беременных в пределах нормы.

Первая беременность была у 51 (46%) женщины, у 59 – повторная. У 37 (34%) беременных в анамнезе имелись самопроизвольный выкидыш или замершая беременность.

Из перенесенных гинекологических заболеваний женщины отмечали неспецифический кольпит и цервицит (31 женщина, 28%), эktopию шейки матки (24 женщины, 22%), миому матки (7 женщин, 6%), опухоли яичника (4 женщины, 4%), дисплазию шейки матки легкой степени (4 женщины, 4%), цервицит хламидийной этиологии был в анамнезе у двух женщин (2%), полип цервикального канала также у двух беременных, аномалия развития половых органов – у 2 женщин.

Перенесенные операции: у 33 женщин (30%) в анамнезе имелась операция кесарево сечения, у 4 (4%) – конизация шейки матки, у 2 (2%) – удаление полипа шейки матки, 2 (2%) – удаление перегородки полости матки, 4 (4%) – резекция яичника по поводу синдрома поликистозных яичников, холецистэктомия (1 женщины, 2%), аппендиктомия (8 человек, 8%).

Хронические экстрагенитальные заболевания выявлены у 77 (70%) беременных. Наиболее часто женщины отмечали заболевания желудочно-кишечного тракта (27 человек, 35%), хронический тонзиллит и хронический бронхит (17 человек, 23%), болезни сердечно-сосудистой системы (13 человек, 17%). Реже отмечены болезни мочевых путей (7 женщин, 9%), гипотиреоз (5 женщин, 6%), болезни опорно-двигательного аппарата (4 женщины, 5%), ожирение (4 женщины, 5%). Хроническая железодефицитная анемия отмечена у трех беременных.

Женщины находились в стационаре в сроках беременности от 42 до 250 дней. Длительность пребывания в больнице от 5 до 24 дней.

Наиболее частым осложнением настоящей беременности была угроза ее прерывания (55 человек, 50%), в том числе угрожающие преждевременные роды были у 22 беременных (20%), а также анемия беременных (30 человек, 28%). Такие заболевания беременных,

как гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия отмечались редко (7% беременных). Плацентарные нарушения выявлена у 17 женщин (15%).

Эпидемиологический анамнез: контакты 1 уровня оказались 42 женщин (38%), у остальных – эпидемиологический анамнез неясен. Всем беременным выполнен тест на РНК коронавируса SARS CoV-2, у всех инфекция подтверждена.

Примерно половина женщин при поступлении жаловались на кашель (55 человек, 50%) и аносмию (48 человек, 44%). Общую слабость отмечали 35 беременных (32%), заложенность носа или насморк – 30 человек (28%), одышку – 15 беременных (14%), диспептические явления – 9 человек (8%), головную боль только 2 женщины (2%). Повышенная температура тела до 37,5–39 °C отмечена у 50 беременных (46%).

Состояние беременных при поступлении в основном оценено как удовлетворительное (90 женщин, 82%), у остальных – средней степени тяжести.

Дыхательная недостаточность 1 степени выявлена у 17 беременных (16%), III степени – у 2 (2%). Сатурация меньше 95% отмечена у 4 беременных (4%), тахикардия у 15 (14%).

Компьютерная томография легких выполнена 81 беременной (74%). Пневмония выявлена у 55 беременной (50%), причем у 46 из них двусторонняя (42%), плеврит у 2 беременной (2%). Тяжесть пневмонии по данным компьютерной томографии легких оценена как средняя у 31 женщины (28%), легкая – у 13 (12%), тяжелая – у 11 (10%).

Всем беременным при поступлении выполнено лабораторное обследование, при котором выявлены следующие лабораторные особенности. В общем анализе крови при поступлении лейкоцитоз выявлен у 52 беременных (48%), количество лейкоцитов колебалось от 9,2 до 17×10⁹/л. На 5–10 сутки лейкоцитоз от 9,1 до 15×10⁹/л выявлен у 26 беременной (24%). При выписке лейкоцитоз от 9,3 до 14,2×10⁹/л сохранялся у 46 беременной (42%), однако максимальное число лейкоцитов соответствовало норме для беременных. Лейкоцитоз выявлено не было.

В общем анализе крови при поступлении у 81 (74%) женщин выявлена относительная лимфоцитопения в диапазоне 6–20%. К 7 суткам лечения лимфоцитопения в диапазоне 11–20% сохранялась у 68 беременной (62%). При выписке относительная лимфоцитопения в диапазоне 11–20% сохранилась у 35 женщин (32%).

В общем анализе крови при поступлении относительный моноцитоз в диапазоне 11–16% выявлен у 9 (8%) беременных, относительная моноцитопения (2%) у 2 беременных. К 7 суткам лечения моноцитоз сохранился у 1 беременной, моноцитопения – у 3. При

выписке у всех беременных уровень моноцитов находился в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка был повышен в пределах 5,1–106 г/л у 55 беременных (50%), к 7 суткам лечения уровень С-реактивного белка нормализовался у 43 (78%) женщин, у 20 (18%) беременных снизился по сравнению с первоначальным, хотя и был выше нормы (5,96–81 г/л). При выписке данный показатель оставался несколько повышенным (6,73–12 г/л) лишь у 7 беременных (6%).

Уровень печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) был незначительно повышен при поступлении у 11 беременной (10%), при выписке у 4 женщин (4%).

Уровень ферритина на протяжении пребывания в стационаре был снижен у 21 беременной с анемией до 20 нг/мл. Только у 2 беременных уровень ферритина доходил до 321 нг/мл.

Остальные показатели биохимического анализа крови были в пределах нормы.

Коагулограмма у беременных с коронавирусной инфекцией не имела существенных особенностей. При поступлении в стационар имело место снижение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в пределах 21–22,4 сек у 7 женщин (6%), при выписке у 2 (2%). Д-димеры были повышенены в диапазоне от 700 до 2000 нг/мл у 66 беременной.

При исследовании крови на антитела к коронавирусу SARS CoV-2 иммуноглобулины M выявлены у 30 беременных (28%), иммуноглобулины G у 22 (20%).

При ультразвуковом исследовании плода маловодие выявлено у 10 беременных (9%), многоводие у 10 (9%). При допплерометрическом исследовании маточно-плацентарного кровотока у 11 беременных (10%) выявлено нарушение 1А степени.

В апреле–августе 2020 г. при лечении беременных с коронавирусом SARS CoV-2 использовались антибиотики в виде монотерапии и в комбинациях в средних терапевтических дозах. Так монотерапия азитромицином использовалась у 28% беременных, цефалоспоринами у 12%. Комбинацию цефалоспоринов с азитромицином получала 50% беременных. Длительность антибактериальной терапии подбиралась индивидуально в соответствии с клинико-лабораторными данными и составляла от 10 до 20 дней. Только 10% не получали антибиотики. У половины беременных к антибактериальной терапии добавлено лечение осельтавиром. Парацетамол назначался каждой второй беременной при повышении температуры.

В сентябре принципиально изменились подходы к лечению коронавирусной инфекции SARS CoV-2 у беременных женщин:

выстроилось понимание того, что методы воздействия должны быть направлены на патологические иммунные реакции, которые вызывает сам вирус. Так лечение антибиотиками получали только те беременные коронавирусной инфекции SARS CoV-2, у которых была подтверждена присоединившаяся бактериальная инфекция различной локализации. Осельтавир с сентября не назначался ни одной женщине, так как его применение возможно только при вирусной пневмонии не коронавирусной этиологии. Для угнетения патологического иммунного ответа, вызванного коронавирусом, активно начали использовать кортикоиды (дексаметазон). Частота использования дексаметазона составила в нашем исследовании 20%.

За период наблюдения с апреля по октябрь 2020 г. гидроксихлорохин добавлен к лечению 17 беременным (16%). Активно использовалась оксигенотерапия (38%) пациенткам с пневмониями.

60 беременных (55%) получали низкомолекулярные гепарины в профилактической и лечебной дозах.

Нам представилось интересным сравнить полученные данные беременных женщин с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 с пневмонией (группа 1, 21 человек) и без пневмонии (группа 2, 29 человек), находившихся на лечении с апреля по июнь 2020 г. Выявлен достоверные различия по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$) по следующим параметрам. Так пациенты с пневмонией чаще жаловались на кашель (1 группа-16 человек ($76 \pm 9,5\%$), 2 группа 9 человек ($31 \pm 8,7\%$), одышку (1 группа-7 человек ($33 \pm 10,5\%$), 2 группа 2 человек ($6,9 \pm 4,8\%$), общую слабость (1 группа-12 человек ($57,4 \pm 11\%$), 2 группа 4 человек ($13,8 \pm 6,5\%$)). В общем анализе крови у беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 и пневмонией при поступлении в стационар достоверно чаще отмечена относительная лимфоцитопения (1 группа-19 человек ($90,5 \pm 6,5\%$), 2 группа 17 человек ($56,0 \pm 9,3\%$), при биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка также выше у женщин 1 группы (1 группа-18 человек ($85,7 \pm 7,8\%$), 2 группа 7 человек ($24,4 \pm 8\%$)). В тоже время жалобы на аносмию, заложенность носа и насморк, повышенная температура тела (субфебрильная и фебрильная), лейкоцитоз в общем анализе крови встречались одинаково часто у женщин обеих групп.

4 беременные в сроке от 211 и 250 дней были родоразрешены путем операции кесарево сечения в связи с нарастанием дыхательной недостаточности на фоне пневмонии у беременной и присоединившейся гипоксией плода. У новорожденных тест на полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на коронавирусную инфекцию SARS CoV-2 был отрицательный.

Заключение

По данным нашего исследования жалобы при поступлении были у 2/3 заболевших SARS CoV-2 беременных, основные жалобы были на кашель, повышение температуры тела и аносмию, беременные с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 с пневмонией достоверно чаще жаловались на кашель, одышку, общую слабость.

В подавляющем большинстве состояние беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 оставалось удовлетворительным (82%), несмотря на то, что у 42% из них выявлена двусторонняя пневмония.

Воспалительные изменения в анализах крови (умеренный лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка) при поступлении в стационар отмечены лишь у половины беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2, для них более характерна относительная лимфоцитопения (отмечена у 74% женщин). В тоже время необходимо отметить, что относительная лимфоцитопения и повышение уровня С-реактивного белка достоверно чаще выявлены у беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 с пневмонией.

Беременным с COVID-инфекцией проводилось лечение одним или несколькими антибиотиками в средних терапевтических дозах. До августа 2020 г. только 10% беременных не получали антибиотики для лечения ковид-инфекции. С августа применение антибиотиков для лечения ковид-инфекции у беременных резко снизилось. Назначение гидроксихлорохина понадобилось 17 беременным.

При допплерометрическом исследовании маточно-плацентарного кровотока нарушение 1А степени выявлено у каждой 10 беременной SARS CoV-2, также как и мало- или многоводие.

По нашим данным успешным лечение коронавирусной инфекции SARS CoV-2 у беременных было у подавляющего большинства женщин: лишь четырем из 110 беременных потребовалось досрочное родоразрешение.

На основании приказов МЗ РБ и собственного опыта мы рекомендуем следующие подходы к ведению и лечению беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2:

Компьютерная томография (КТ) легких – метод рентгенологической диагностики, позволяющий получить максимально достоверное представление о легочных изменениях при COVID-19. КТ легких должна назначаться беременным не зависимо от срока беременности при подозрении на пневмонию при среднем и тяжелом течении заболевания. Повторное КТ исследование для оценки эффективности лечения и состояния легких имеет смысл через 4–6 месяцев после заболевания.

Прон-позиция – положение беременной в «позе пловца» с поднятием грудной клетки и бедер возможна и для беременной женщины. В течение суток она должна находится в прон-позиции до 18 часов. При большом сроке беременности можно использовать положение женщины на боку.

Применение кислорода необходимо для поддержания уровня $SpO_2 > 95\%$. При снижении $SpO_2 \leq 95\%$ необходимо начать вспомогательную респираторную поддержку кислородом через интраназальные катетеры со скоростью 1–5 л/мин в прон-позиции.

Поскольку пневмония COVID-19 вызывается вирусом, **антибиотики неэффективны**, если нет сочетанной бактериальной инфекции (наличие лейкоцитоза, палочко-ядерного сдвига, повышение уровня прокальцитина). Неоправданное использование антибиотиков может снизить их доступность, а также привести к инфекции *Clostridioides difficile* и устойчивости к противомикробным препаратам.

Профилактика **антикоагулянтами** показана всем пациентам с умеренным и тяжелым течением COVID-19.

Системное введение **глюокортикоидов** показано при снижении $SpO_2 \leq 94\%$, необходимости во вспомогательной респираторной поддержке: дексаметазон 8–12 мг/сут внутривенно капельно 3 дня, затем 4–8 мг/сут 3 дня, затем снижение дозы на 50% каждые 3 дня.

В настоящее время фармакологические препараты, используемые в лечении COVID-19 (гидроксихлорохин, ремдесивир, тоцилизумаб, плазма реконвалесцентов) являются экспери-

ментальными и их эффективность остается неясной. Ни один из этих методов лечения не противопоказан при беременности.

Гидроксихлорохин – противомалярийный препарат, производное 4-аминохинолина, может оказывать умеренное иммуносупрессивное, специфическое и неспецифическое противовоспалительное действие при аутоиммунных заболеваниях. Этот препарат может быть использован при наличии 1 и более факторов риска тяжелого/осложненного течения при длительности заболевания не более 7 дней и $SpO_2 \geq 95\%$.

Комбинация гидроксихлорохина с азитромицином не показала преимуществ относительно влияния на течение и исходы COVID-19, но продемонстрировала высокий риск кардиотоксичности.

Ремдесивир – ингибитор вирусной РНК-зависимой-РНК-полимеразы с активностью *in vitro* в отношении SARS-CoV-1 и вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). В октябре 2020 года одобрен FDA для лечения COVID-19 у взрослых и детей от 12 лет, требующих госпитализации. Показан пациентам с $SpO_2 \leq 94\%$ и необходимостью во вспомогательной респираторной поддержке. Режим дозирования: 1-й день – 200 мг в/в однократно, со 2-го дня – 100 мг в/в 1 р/сут до 10 дней.

Тоцилизумаб – является иммунодепрессором. Показан при крайне тяжелом течении коронавирусной инфекции SARS CoV-2, по жизненным показаниям при повышении интерлейкина-6 (ИЛ-6) (при любом значении ИЛ-6 выше нормы (0–4,1 пг/мл)).

REFERENCES

1. Zhukovskaya S.V., Mozheyko L.F. Prinzipy okazaniya medizinskoy pomoschi zhenschinam s ginekologicheskimi zabolevaniyami vo vremya pandemii COVID-19 [Principles of Care for Women with Gynecological Diseases During the COVID-19 Pandemic]. *Rezept*, 2020, vol. 23, no. S2-2, pp. 151–161. (in Russian).
2. Priputnevich T.V., Gordeev A.B., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E. Novyy koronavirus SARS-CoV-2 i beremennost': obzor literatury [The novel coronavirus sars-cov-2 and pregnancy: literature review]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2020, no. 5, pp. 6–12. (in Russian).
3. Wang L., Shi Y., Xiao T., Fu J., Feng X., Mu D., Feng Q., Hei M., Hu X., Li Z. et al. Working committee on perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First Edition). *Ann Transl Med*, 2020, vol. 8, no. 3. doi: 10.21037/atm.2020.02.20.
4. Poon L.C., Yang H., Lee J.C., Copel J.A., Leung T.Y., Zhang Y., Chen D., Préfumo F. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 700–708. doi: 10.1002/uog.22013.
5. Mackay I.M., Arden K.E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J*, 2015, vol. 12, pp. 222. doi: 10.1186/s12985-015-0439-5.
6. Franklin S.M. A comparison of personal protective standards: caring for patients with ebola virus. *Clin Nurse Spec*, 2016, vol. 30, no. 2, pp. E1–8. doi: 10.1097/NUR.0000000000000183.
7. Li N., Han L., Peng M., Lv Y., Ouyang Y., Liu K., Yue L., Li Q., Sun G., Chen L., Yang L. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clin Infect Dis*, 2020, vol. 71, no. 16, pp. 2035–2041. doi: 10.1093/cid/ciaa352.

Поступила 10.03.2021