

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1202>

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2 (COVID-19), ИНФИЦИРОВАННЫХ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

И.А. Логинова¹, А.А. Устинович¹, Е.Н. Альферович¹, И.И. Паюк¹, В.В. Шнитко²

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»¹

Учреждение здравоохранения «3-я городская детская клиническая больница», г. Минск²

УДК 616-053.31-06:618.3:616.98:578.834.1-036-074

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), новорожденные дети, ферритин, лактатдегидрогеназа, церебральная депрессия.

для ЦИТИРОВАНИЯ. И.А. Логинова, А.А. Устинович, Е.Н. Альферович, И.И. Паюк, В.В. Шнитко. Некоторые аспекты клинико-лабораторных показателей у новорожденных от матерей с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), инфицированных в различные сроки перинатального периода. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2021, Т. 5, № 1, С. 1202–1209.

Проблема коронавирусной инфекции волнует весь мир с 2019 года. При этом неясными остаются вопросы инфицирования новорожденных детей, обсуждается вопрос вертикальной передачи вируса от матери к ребенку. Целью нашего исследования было изучить особенности периода постнатальной адаптации новорожденных, рожденных от матерей с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), с учетом сроков ее возникновения. Нами проведен анализ особенностей течения неонатального периода у детей от матерей с подтвержденной инфекцией COVID-19 (ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2), выявленной у них либо

во время беременности, либо в послеродовом периоде. При обследовании детей использовались клинический, лабораторный, биохимический методы исследования. Выявлено, что у детей, чьи матери заболели коронавирусной инфекцией COVID-19 непосредственно перед родами, отмечается отягощенное течение неонатального периода по сравнению с детьми от матерей, переболевших в середине беременности, а проявления внутриутробной инфекции и постгипоксического синдрома были более выраженными. Лабораторные методы исследования у новорожденных от матерей, заболевших накануне родов, свидетельствовали в пользу острого вирусного воспаления.

SOME ASPECTS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH CORONAVIRUS INFECTION SARS-CoV-2 (COVID-19), INFECTED AT DIFFERENT TIMES OF PERINATAL PERIOD

I. Loginova¹, A. Ustinovich¹, E. Alferovich¹, I. Payuk¹, V. Shnitko²

Belarusian State Medical University¹

Health care institution "3rd City Children's Clinical Hospital", Minsk²

Key words: coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19), newborns, ferritin, lactate dehydrogenase, cerebral depression.

FOR REFERENCES. I. Loginova, A. Ustinovich, E. Alferovich, I. Payuk, V. Shnitko. Some aspects of clinical and laboratory parameters in newborns from mothers with coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19), infected at different times of perinatal period. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1202–1209.

The problem of coronavirus infection has been the world's concern since 2019. At the same time, the issues of infection of newborn children remain unclear, the issue of vertical transmission of the virus from mother to child is being discussed. The aim of our study was to study the features of the period of postnatal adaptation of newborns born to mothers with coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19), taking into account the time of infection occurrence. We analyzed the features of the neonatal course in children from the mothers with confirmed Covid-19 infection (PCR RNA of SARS-Cov 2) revealed in the mothers

either during pregnancy or in the postpartum period. When examining children, we used clinical, laboratory, and biochemical research methods. It was found that children whose mothers contracted coronavirus infection COVID-19 immediately before childbirth had an aggravated course of the neonatal period compared with children from mothers who had recovered in the middle of pregnancy, and the manifestations of infection and post-hypoxic syndrome were more pronounced in the former. Laboratory investigations proved that newborns from the mothers who fell ill shortly before childbirth had acute viral inflammation.

Проблема коронавирусной инфекции волнует весь мир с 2019 года. За это короткое время кардинально поменялись представления о самой болезни и о методах ее лечения [1]. Однако остаются открытыми вопросы: почему дети разных возрастов по-разному подвержены заражению, каким путем идет инфицирование у новорожденных детей, какая клиническая картина характерна для новорожденных и детей грудного возраста, возможно ли совместное пребывание в послеродовом периоде инфицированной матери и новорожденного, целесообразность грудного вскармливания и ряд других вопросов. Получить ответы на все эти вопросы можно только изучая и анализируя каждый клинический случай.

Низкая восприимчивость к коронавирусу у детей раннего возраста, возможно, связана с некими особенностями врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе [2, 3]. На сегодняшний день принято считать, что основными путями передачи вируса являются: воздушно-капельный и контактный. Инкубационный период составляет 4–6 дней. Воздушно-капельный путь инфицирования у новорожденных маловероятен, потому что с рождения ребенок изолируется от больной матери. Вопрос вертикального пути передачи вируса от инфицированной матери к ребенку находится на стадии обсуждения. Доказательств передачи коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), через грудное молоко нет [4, 5]. По данным зарубежных авторов, ни у одного новорожденного от матери с установленной COVID-19 инфекцией не было положительного результата на возбудитель, как и не было зарегистрировано ни одного случая болезни среди новорожденных, что опровергает теорию о трансплацентарной передаче SARS-CoV-2.

В литературе представлены результаты лечения 55 беременных женщин, инфицированных COVID-19 и 46 новорожденных, не имеющих четких признаков вертикального пути передачи инфекции. Затем появились сообщения о положительном тесте на наличие РНК возбудителя у новорожденных через 36 часов после родов [6], однако авторы статьи сомневаются в путях инфицирования новорожденного, так как ткани плаценты и пуповины РНК вируса не содержали. Похожая ситуация была описана и другими авторами [7], в случае 10 новорожденных с положительными тестами на SARS-CoV-2.

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, продолжение грудного вскармливания младенцев, чьи матери переносят COVID-19 (при условии соблюдения правил гигиены) – не противопоказано, так как из молока этот вирус ни у одной из женщин не выделялся [8].

Одна из последних публикаций [9] содержит описание 33 новорожденных от матерей с клинической картиной COVID-19, трем из которых также клинически выставлен диагноз коронавирусной инфекции. Все трое детей были рождены путем операции кесарева сечения, имели низкие баллы по шкале Апгар (3/4/5) на 1-й и 5-й минуте, рентгенологические признаки пневмонии, развившейся к 14-му дню антибактериальной терапии, а также положительные результаты на SARS-CoV-2 в назофарингеальных секретах на 2-й и 4-й день жизни и отрицательные на 7-й день жизни. По мнению авторов, заражение произошло интранатально, но полностью нельзя исключить и вертикальный путь передачи вируса. В начале заболевания при лабораторном обследовании у детей показатели лейкоцитов находились в пределах возрастной нормы, с последующим их снижением. Показатель С-реактивного белка повышался у каждого третьего ребенка, уровень прокальцитонина оставался в пределах возрастной нормы. Тяжелые случаи заболевания сопровождалось повышением D-димеров и продолжающейся лимфопенией. Биологические секреты заболевших детей содержали РНК вируса. Диагноз коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), у детей устанавливается при положительном эпидемиологическом анамнезе и при наличии 2-х клинических симптомов с лабораторным подтверждением.

Цель исследования: изучить особенности периода постнатальной адаптации новорожденных, рожденных от матерей с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), с учетом сроков ее возникновения.

Материал и методы

Проведен анализ особенностей течения неонатального периода у детей, от женщин с подтвержденной инфекцией COVID-19 (ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2), выявленной либо во время беременности, либо в послеродовом периоде. Нами использова-

ны следующие методы исследования: анализ медицинской карты стационарного пациента (форма 003/у), выписные эпикризы из истории развития новорожденного ребенка (форма 097/у), с помощью которых проанализирован прегравидарный и гравидарный анамнез матерей детей каждой группы, клинико-лабораторные особенности течения раннего и позднего неонатального периода у этих новорожденных.

Изучены акушерско-гинекологический анамнез, структура заболеваемости, состояние здоровья 59 матерей, гематологические и биохимические показатели крови у 59 новорожденных от этих женщин.

Группы обследованных новорожденных были разделены на 3 в зависимости от сроков беременности/времени послеродового периода, когда была выявлена коронавирусная инфекция COVID-19 (ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2), у беременной или родильницы.

Первую группу составили 22 новорожденных ребенка, матери которых переносили COVID-19 в сроке 23–34 недели беременности; во вторую группу были включены 29 детей, матери которых переболели указанной инфекцией накануне родов и в родах; к третьей группе были отнесены 8 новорожденных, у матерей которых проявления инфекции регистрировались на 2–4-е сутки после родов, в связи с чем они и были обследованы.

При обследовании детей использовались клинический, лабораторный, биохимический методы исследования.

Клинический метод включал анализ особенностей материнского анамнеза, возраст матери, исходы предыдущих беременностей, особенности течения данной беременности, наличие осложнений, угрозы выкидыша, острых и хронических заболеваний, особенностей течения родов. Среди показателей, характеризующих особенности течения неонатального периода, были изучены: оценка по шкале Апгар, антропометрические показатели при рождении, оценка степени зрелости, данные общесоматического статуса, структура заболеваемости.

Лабораторный метод, включал исследование гематологических показателей периферической крови (гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, количество лейкоцитов, абсолютное и относительное число клеток лейкоцитарной формулы, тромбоцитов) и проводился при рождении, на 4–7 сутки жизни с использованием автоматического гематологического анализатора Pentra-60, ABX, Франция.

Биохимическое исследование крови включало определение содержания общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, аланин-трансаминазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, ферритина, лактатдегидрогеназы, калия, натрия, кальция, что проводилось при рождении, на

4–7, 14–17 сутки жизни на биохимическом анализаторе Hitachi 911, (Япония, Германия), наборами фирмы Sigma и Анализ Х.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Статистическую обработку материала выполняли с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0.». Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение. Различия между параметрами считали статистически достоверными при степени безошибочного прогноза равной 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза матерей обследованных детей хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта (кольпит, цервицит, хронический пиелонефрит, аднексит) до настоящей беременности были зарегистрированы у 7 женщин (31,8%) первой группы, у 9 (31%) матерей второй группы, и в третьей группе – у 2 женщин (25%).

Хроническая соматическая патология (хронический гастрит, бронхиальная астма, язвенная болезнь 12-перстной кишки, хронический тонзиллит) отмечались у 6 матерей детей 1-й группы (27,3%), у 7 матерей детей 2-й группы (24,1%) и у 3 женщин 3-й группы (37,5%).

Обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и возникновение острой патологии урогенитальной сферы во время настоящей беременности имели 4 женщины (27,6%) 1-й группы, 8 – 2-й группы (27,6%) и 2 женщины 3-й группы (25%). Санация указанных очагов инфекции проводилась у всех беременных, указаний на отсутствие эффекта от проводимой терапии (сохранение признаков бактериального вагиноза, проявлений мочевого синдрома) у женщин к моменту родов не было.

Таким образом, частота встречаемости хронических воспалительных заболеваний и острой инфекционной патологии урогенитального тракта в течение настоящей беременности у матерей детей в обследуемых группах не имела достоверных различий.

Хроническая фетоплацентарная недостаточность в течение настоящей беременности была установлена у 10 беременных (45,4%) 1-й группы, у 9 матерей детей (31%) 2-й группы и у 1 женщины (12,5%) 3-й группы.

Анемия беременных регистрировалась у 6 женщин (27,3%) 1-й группы, у 11 (37,9%) 2-й группы и у 1 (12,5%) 3-й группы. Угроза прерывания беременности отмечалась

у 7 женщин (31,8%) 1-й группы, у 11 женщин (37,9%) 2-й и у 2 женщин (25%) 3-й группы. Сроки беременности, когда была зафиксирована угроза прерывания, были следующими: от 18–20-й до 30–32-й недели у женщин 1-й группы, от 28–30-й до 35–36-й у женщин 2-й группы и преимущественно на ранних сроках у женщин 3-й группы.

Острая респираторная инфекция отмечалась в различные сроки беременности, при этом ПЦР тест на коронавирусную инфекцию COVID-19 (ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2), в момент респираторной инфекции был отрицательным у 3 женщин (13,6%) 1-й группы, 4 женщин 2-й (13,8%) и 2 женщин 3-й группы (25%).

Матери детей первой группы переносили коронавирусную инфекцию COVID-19 в конце второго – начале третьего триместра беременности. Из 22-х матерей детей 1-й группы проявления коронавирусной инфекции в форме пневмонии средней степени тяжести, подтвержденной на компьютерной томографии органов грудной клетки, отмечены у 5 женщин (22,7%), у остальных 17 беременных (77,3%) регистрировалось легкое течение инфекции, что включало: субфебрилитет, аносмию, умеренно выраженные катаральные или диспептические явления.

Во второй группе из 29 женщин у 8 (27,6%) была диагностирована коронавирусная пневмония, у 21 (72,4%) отмечено легкое течение заболевания.

В третьей группе у всех 8 матерей проявления COVID-19 были зафиксированы в послеродовом периоде, когда повысилась температура до субфебрильных либо фебрильных цифр, в связи с чем им и их новорожденным детям был произведен ПЦР-тест, оказавшийся положительным у всех матерей и двух из 8-ми детей.

При анализе родов у обследованных матерей способ родоразрешения определялся как акушерским статусом, так и клиническими проявлениями сопутствующей патологии (коронавирусная инфекция). В первой группе роды у женщин, произошли в сроке 37,8±2,3 недель гестации (двое родов были преждевременными в сроке 35–36 недель гестации). Роды через естественные родовые пути произошли у 18-ти (81,8%) женщин, плановое кесарево сечение было произведено 4 женщинам (18,2%).

Во второй группе роды у женщин произошли в сроке 36,6±4,1 недель гестации, преждевременные роды отмечались у 3 женщин (в 32–33; 33–34; 35–36 недель гестации). Операция экстренного кесарева сечения была произведена всем 8-ми женщинам с коронавирусной пневмонией и 7-ми беременным с легким течением COVID-19, что в целом составило 51,7% от всех родов в этой группе.

Таким образом, дети 2-й группы достоверно чаще, чем дети 1-й группы, родились путем операции кесарево сечение ($\chi^2 = 5,0$, $p < 0,05$), что было обусловлено проявлениями острой коронавирусной инфекции у их матерей. У 3 матерей детей 2-й группы была зафиксирована преэклампсия, тяжелым было течение коронавирусной пневмонии у 4-х из 8-ми женщин (50%). Роды у всех матерей детей 3-й группы произошли через естественные родовые пути в сроке 40,5±1,2 недель гестации.

При оценке физического развития обследованных детей, было установлено, что масса тела при рождении у детей 1-й группы составила 2840±528 граммов, рост 49,2±3,4 см. Среди новорожденных этой группы было 7 детей (31,8%), рожденных в сроке 37 недель гестации и имевших признаки морфофункциональной незрелости, 2 недоношенных (9,1%), 5 детей (22,7%) имели признаки задержки внутриутробного роста и развития (2 – маленьких и 2 маловесных к сроку гестации), остальные 8 новорожденных (36,4%) были доношенными. Случаев рождения в асфиксии в этой группе не было.

Во второй группе масса тела при рождении составила 2978±532 грамма, рост 50,2±5,6 см. Среди новорожденных детей этой группы 9 (31%) имели признаки морфофункциональной незрелости, маловесных к сроку гестации было 2 (6,9%), 3 ребенка (10,3%) были недоношенными, 15 детей (51,8%) по антропометрическим показателям соответствовали сроку гестации. Двое детей этой группы родились в асфиксии умеренной степени тяжести, из зеленых околоплодных вод. Оценка по шкале Апгар составила на первой минуте 7 баллов, на пятой – 8 баллов.

В третьей группе обследованных младенцев масса тела при рождении составила 3456±325 граммов, рост 54,2±1,1 см. Все обследованные дети были доношенными, рожденных в асфиксии не было.

При анализе течения раннего и позднего неонатального периодов младенцев всех групп было установлено, что новорожденные 1-й группы были рождены в УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска (14 детей), в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска (8 детей). Всем новорожденным в 1-е сутки жизни был исследован назофарингеальный секрет на SARS-CoV-2 методом ПЦР, оказавшийся отрицательным. В УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска 14-ти детям был произведен забор крови на наличие специфических антител. У всех детей этой группы ПЦР-тест был отрицательным, а специфических антител не было обнаружено. Данной группе детей проводилась рентгенограмма органов грудной клетки по клиническим показаниям (рентгенологические признаки синдрома дыхательных

расстройств легкой степени), а также трем детям с признаками морфофункциональной незрелости, имевших умеренно выраженные дыхательные расстройства по типу транзиторного тахипноэ (эмфизематозность отдельных участков легочной ткани).

Младенцы 2-й группы были рождены в УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска, их обследование было аналогичным обследованию новорожденных 1-й группы. ПЦР РНК коронавируса не была обнаружена, иммуноглобулины G определялись у 8-ми (27,6%) детей, причем, их показатели варьировали от 23,8 до 58,6 МЕ, иммуноглобулины М (слабоположительные) были зафиксированы у 2 детей на 1-е сутки жизни, но оказались отрицательными при повторном исследовании на 3-и сутки. Рентгенологические изменения органов грудной клетки присутствовали у абсолютного большинства новорожденных и выражались в виде: локального затемнения легочного поля и инфильтрации в прикорневых отделах у 2 новорожденных, наличии в легочной ткани участков линейного затемнения и очаговой инфильтрации у 3 младенцев; однородного снижения пневматизации обоих легких у 4 детей и усиления легочного рисунка у 9 обследованных новорожденных.

Таким образом, 23 ребенка 2-й группы (79,3%) имели рентгенологические признаки, косвенно отражающие заинтересованность легочной ткани в патологическом процессе.

Новорожденные третьей группы (двое рождены в УЗ «2-й городской клинический родильный дом» г. Минска и 6 – в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска), после получения положительного ПЦР-теста у их матерей, у них был исследован назофарингеальный секрет на SARS-CoV-2. Положительный результат отмечался у двоих новорожденных, у остальных 6-ти детей РНК коронавируса COVID-19 не была обнаружена. Изменений на рентгенограмме органов грудной клетки у детей третьей группы не было. Младенцы с положительным ПЦР-тестом были переведены в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница», где наблюдались до 14-х суток жизни по истечении которых клинических проявлений инфекции не было.

При изучении особенностей раннего неонатального периода, соматического статуса у обследованных новорожденных было установлено, что младенцы 1-й клинической группы наблюдались и при необходимости получали лечение в родильном доме. Двое недоношенных детей (9%) сразу после рождения были переведены на пост интенсивной терапии в связи с синдромом дыхательных расстройств. Объем проводимой им терапии регламентировался клиническим протоколом

оказания медицинской помощи новорожденным и включал купаживание, термонеутральное окружение, кратковременную (до 6-ти часов) кислородотерапию (кислород в кувез до 25%), инфузионную терапию с целью предупреждения энергопотери, антибактериальную терапию (амоксиклав+клавулановая кислота), противогеморрагическую терапию (фитоменадион, этамзилат). Оба этих младенца были на 4-е сутки переведены на 2-й этап выхаживания, где получали посиндромную терапию в связи с неонатальной желтухой и ишемически-гипоксическим поражением головного мозга. Дети с признаками задержки внутриутробного развития плода (2 маленьких и 3 маловесных к сроку гестации) также находились на посту интенсивной терапии, получали антибактериальную, противогеморрагическую, детоксикационную терапию, а с 3-х суток были переведены на совместное пребывание с матерью. На 6-7-е сутки двое из этих малышей были выписаны на амбулаторный этап, а трое переведены на 2-й этап выхаживания, в связи с синдромом двигательных нарушений с мышечной дистонией легкой степени. На второй этап с аналогичными проблемами были переведены 6 детей: 2 с признаками задержки внутриутробного развития и 4 с клинико-лабораторными признаками внутриутробной инфекции (ВУИ) бактериальной этиологии (ведение этих малышей на этапе родильного дома было аналогичным детям со ЗВУР). Эти переведенные на второй этап 10 новорожденных 1-й клинической группы (45,5%) получали лечение согласно Клиническим протоколам лечения новорожденных в соответствии с диагнозом «внутриутробная инфекция неуточненной этиологии». Основанием для диагноза внутриутробной инфекции были локальные очаги инфекции (омфалит, дакриоцистит), признаки интоксикационного синдрома, гипербилирубинемия. Назначенная антибактериальная терапия была следующей: у двоих детей курс амоксициллина + клавулановой кислоты, а 4 нуждались в усилении амоксициллина + клавулановой кислоты амикацином. Все дети были осмотрены неврологом, признаков церебральной депрессии отмечено не было. Средний койко-день на втором этапе для детей 1-й группы составил 10,2 дня.

Таким образом, в 1-й обследуемой группе детей на второй этап выхаживания было переведено 45,5% младенцев, а 54,5% новорожденных этой группы не нуждались в переводе.

Согласно Клиническим рекомендациям ведения новорожденных от матерей с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19, дети 2-й клинической группы сразу после рождения помещались отдельно от матерей.

Состояние новорожденных этой группы было следующим. Двое детей с врожденной пневмонией из меконияльных вод родились в асфиксии умеренной степени, в течение первых 3-х и 4-х суток находились на принудительной вентиляции (ИВЛ), получали сурфактантную терапию. Рентгенологическая картина органов грудной клетки этих малышей соответствовала двусторонней пневмонии. У одного из малышей из крови был выделен *Streptococcus agalactiae*, у второго – *Streptococcus hemolyticus*. Оба ребенка находились в отделении интенсивной терапии роддома, а затем продолжили лечение на втором этапе. Еще один доношенный ребенок родился в удовлетворительном состоянии (Апгар 8/9), но через 5–6 часов у него появились признаки дыхательной недостаточности, эндотоксикоза, в связи с чем малыш был переведен в отделение интенсивной терапии, где была начата искусственная вентиляция легких. На рентгенограмме выявлены данные в пользу двусторонней пневмонии. Принудительная вентиляция продолжалась 3 суток, на 5-е сутки жизни ребенок переведен в отделение второго этапа выхаживания. Особенностью течения позднего неонатального периода был субфебрилитет, на компьютерной томографии легких в возрасте 28 дней в нижней доле правого легкого отмечались признаки поствоспалительных изменений. Двое из недоношенных этой группы также находились в отделении интенсивной терапии, получили сурфактантную терапию с лечебной целью, нуждались в принудительной вентиляции до 4-х суток жизни, а один недоношенный ребенок «потребовал» подачи воздушно-кислородной смеси (до 28%) в кувез в течение 1-х суток жизни. Дети с признаками морфофункциональной незрелости находились на посту интенсивной терапии, 4 из 9-ти «продемонстрировали» признаки транзиторного тахипноэ новорожденных. Проявления синдрома дыхательных расстройств отмечались и у 3-х маловесных к сроку гестации новорожденных, а также у 4-х доношенных без признаков морфофункциональной незрелости и задержки внутриутробного развития. Таким образом, у 15-ти из 29-ти детей 2-й клинической группы (51,7%) сразу после рождения имелись дыхательные нарушения в той или иной степени выраженности. Как указано выше, дыхательные нарушения у детей 1-й группы «продемонстрировали» 2 ребенка (9%), т.е. имеются достоверные различия между двумя группами ($p < 0,05$). Следует отметить, что 8 из 15-ти матерей этих детей заболели коронавирусной пневмонией накануне родов, при этом у всех новорожденных 2-й группы (100%) был выражен синдром угнетения ЦНС (снижение физиологических рефлексов, их быстрое истощение,

мышечная дистония с гипотонией, вялое сосание, др.), что послужило основанием для диагноза «Церебральная депрессия новорожденного». У двоих доношенных этой группы (6,9%) на 2-е сутки развился геморрагический синдром (мелена и гематомезис), тест Апта положительный (кровь ребенка), в коагулограмме – признаки гипокоагуляции. Аналогичный гипокоагуляционный синдром зафиксирован и у одного недоношенного. У 3-х детей 2-й группы (10,3%) отмечался синдром рвоты и срыгиваний, у 4-х новорожденных (13,8%) выявлена стойкая гипогликемия (глюкоза крови 1,8–2 ммоль/л) в течение первых 3–4 суток (данных в пользу нарушения толерантности к глюкозе у их матерей во время беременности не было). У 6-ти детей (20,7%) отмечено раннее появление неонатальной желтухи со значениями общего билирубина, существенно превышающими физиологические, в связи с чем эти новорожденные получали инфузионную и фототерапию. Все дети 2-й клинической группы переводились на второй этап УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска, где продолжили лечение. Диагноз внутриутробной инфекции был установлен 26-ти детям 2-й группы (89,7%), основанием для этого диагноза были: появление локальных очагов инфекции (омфалит, конъюнктивит) у 8-ми (27,6%); периодически возникающие дыхательные расстройства в позднем неонатальном периоде (тахипноэ, апноэ), как проявления внутриутробной инфекции с преимущественным поражением легких, – у 5-ти детей (17,2%); врожденная пневмония – у 3-х (10,3%); геморрагический синдром – у 3-х (10,3%); неонатальная желтуха – у 6-ти (20,7%); интоксикационный синдром без видимого очага инфекции – у одного ребенка (3,4%). Плоская весовая кривая наблюдалась у 11-ти детей 2-й группы (37,9%). Объем проводимой терапии новорожденным описываемой группы определялся выраженностью инфекционно-воспалительного процесса. Дети получали антибактериальную терапию, необходимость и объем которой зависели от клинико-лабораторных данных. Так, курс амоксициллина + клавулановой кислоты получили 6 детей (20,7%); амоксициллин + клавулановая кислота и амикацин – 13 (44,8%); амоксициллин + клавулановая кислота и амикацин, а затем цефотаксим – 6 (20,7%). Основанием для выписки новорожденных на амбулаторный этап был отрицательный ПЦР-тест на коронавирусную инфекцию (назофарингеальный мазок) на SARS-CoV-2, взятый на 13–14 сутки жизни, а также отсутствие клинико-лабораторных признаков инфекционного процесса. Средний койко-день в отделении второго этапа составил 16,8 дня.

Новорожденные 3-ей клинической группы не имели никаких клинических проявле-

ний инфекционного процесса. У двоих из 8-ми детей от ПЦП-положительных матерей обнаружена РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, в связи с чем малыши были переведены в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница», где были обследованы и при отсутствии клинических проявлений болезни выписаны на амбулаторный этап.

При анализе гематологических показателей периферической крови были выявлены следующие особенности. У новорожденных 2-й клинической группы в клиническом анализе крови, взятом на 1-е сутки жизни, уровень лейкоцитов составлял от $11,4 \times 10^9/\text{л}$ до $16,8 \times 10^9/\text{л}$, в то время как у детей 1-й группы этот показатель варьировал от 19,6 до $27,8 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Существенных отличий от возрастной нормы в формуле крови у новорожденных 1-й и 3-й групп не было установлено. У детей 2-й группы, матери которых переносили коронавирусную инфекцию накануне родов в форме двусторонней пневмонии (8 детей), а также еще у 4-х новорожденных этой же группы (всего 12 детей, 41,4%), уже в первые сутки зафиксирован моноцитоз (моноциты от 11 до 16%). На 3-и сутки у 18-ти младенцев 2-й группы (62,1%) выявлена лейкопения (уровень лейкоцитов от $7,1$ до $8,5 \times 10^9/\text{л}$) и нарастающий моноцитоз (моноциты 14–18%). Подобных изменений в клиническом анализе крови у детей 1-й и 3-й групп не отмечалось. В дальнейшем были проанализированы лабораторные тесты 10-ти детей 1-ой и всех младенцев 2-ой группы. Уровень лейкоцитов у 12-ти новорожденных 2-й группы сохранялся на низком уровне в пределах $5,2\text{--}7,4 \times 10^9/\text{л}$ вплоть до 10–14-х суток жизни. Моноцитоз, выявленный у них при рождении, сохранялся до 10–12-го дня жизни, а тенденция к нормализации формулы крови и увеличение уровня лейкоцитов до возрастной нормы наметились к 16–17-м суткам жизни. Следует отметить, что у 10-ти новорожденных 1-й группы, получавших лечение на 2-м этапе, изменений в клиническом анализе крови в виде лейкопении и моноцитоза зафиксировано не было.

При анализе биохимических показателей крови на 4–5 сутки, а затем на 13–16 сутки жизни у детей первых двух групп в отделении второго этапа, было установлено следующее.

Уровень креатинфосфокиназы на 4–6 сутки был повышен у 24-х новорожденных (82,8%) 2-й группы и составил 204–1179 Е/л, в среднем 357,2 Е/л. К 13–16 суткам происходила нормализация показателя (референтный интервал 20–200 Е/л), составляя 88–196 Е/л. У детей 1-й группы данные изменения не установлены. Креатинфосфокиназа – это фермент, катализирующий образование из АТФ и креатина креатинфосфата, который содержится в клетках сердечной мышцы, скелетной му-

скулатуры, головного мозга, легких, щитовидной железы. При воспалении этих органов-мишеней креатинфосфокиназа в виде изоэнзимов поступает в кровь, т.е. лабораторно обнаруживается его повышение, что свидетельствует о повреждении тканей.

При изучении уровня ферритина было определено, что при норме 25–200 нг/мл его значения у детей 2-й группы варьировали от 58 до 425 нг/мл, в среднем 254,14 нг/мл, при этом у 7-ми новорожденных (24,1%) этот показатель не превышал возрастную норму (58–172 нг/мл, в среднем 140,3 нг/мл), у 22-х (75,9%) значения ферритина составляли 210–425 нг/мл, в среднем 290, 36 нг/мл.

У детей 1-й группы в этом же возрасте значения ферритина колебались от 62 до 284 нг/мл, в среднем 154,5 нг/мл, повышение отмечалось лишь у 2-х новорожденных. К 13–16 суткам жизни нормализация уровня ферритина произошла у 15-ти (68,2%) из 22-х детей, изначально имевших повышенные значения этого показателя, у остальных 7-ми новорожденных ферритин либо оставался нормальным, либо (у 3-х детей) повысился до 224–337 нг/мл, в среднем 251,7 нг/мл. Ферритин – не только маркер состояния запасов железа, но и биомаркер воспаления. Как белок острой фазы, он выходит из поврежденных клеток, отражая интенсивность цитокинового шторма. При воздействии повреждающего фактора (в данном случае, коронавируса) провоспалительные цитокины стимулируют печень к выработке защитных белков, один из которых ферритин.

При определении лактатдегидрогеназы у детей 2-й группы выявлялось увеличение данного показателя на 4-6 сутки жизни, составляя 437–1242 Е/л, в среднем 681,94 Е/л, значения в пределах референтного интервала (207–414 Е/л) не имел ни один ребенок.

У новорожденных 1-й группы уровень лактатдегидрогеназы составлял от 164 до 397 Е/л, в среднем 202,4 Е/л, т.е. соответствовало референтным значениям. К 13-16 суткам значения лактатдегидрогеназы у детей 2-й группы имели тенденцию к некоторому снижению (от 394 от 807 Е/л, в среднем 597,7 Е/л), однако ни у одного ребенка показатели «не вошли» в референтный интервал. Лактатдегидрогеназа – один из основных внутриклеточных ферментов гликолиза, который катализирует окисление L-лактата в пируват. Это неспецифический, но очень чувствительный маркер воспаления. Лактатдегидрогеназа присутствует в клетках всех крупных органов (головной мозг, почки, легкие, скелетные мышцы, миокард, печень), а также в лимфатических узлах, эритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах. При нарушении целостности клеток лактатдегидрогеназа попадает в кровь, т.е. лабораторно обнаруживается ее повышение.

Уровни аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы у детей 2-й группы были незначительно повышены на ранние сутки с нормализацией значений к 13–16 суткам жизни и принципиально не отличались от таковых показателей у новорожденных 1-й группы.

Выводы:

1. Осложненное гипоксической компонентой течение беременности (хроническая фетоплацентарная недостаточность) достоверно чаще зафиксировано у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (COVID-19), в середине беременности, нежели у заболевших накануне родов и в послеродовом периоде ($p < 0,05$). Можно предполагать, что коронавирусная инфекция является триггерным механизмом для развития хронической фетоплацентарной недостаточности.

2. У детей, чьи матери заболели COVID-19 непосредственно перед родами, отмечается отягощенное течение неонатального периода по сравнению с детьми от матерей, переболевших в середине беременности, что подтверждается следующими наблюдениями: более частым развитием синдрома дыхательных расстройств (соответственно, 51,7% и 9%, $p < 0,05$); более значительной потребностью в лечении на втором этапе (соответственно, 100% и 45,5%, $p < 0,05$); более частой реализацией внутриутробного инфицирования (соответственно, 89,7% и 45,5%, $p < 0,05$); более длительной продолжительностью антибактериальной терапии; удлинением сроков стационарного лечения (соответственно, 16,8 и 10,2 к/день, $p < 0,05$).

REFERENCES

- Namazova-Baranova L.S. Koronavirusnaya infekziya (Covid-19) u detey (sostoyanie na aprel 2020) [Coronaviral infection (COVID-19) in children (situation on April 2020)]. *Pediatricheskaya farmakologiya*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 85–94. (in Russian).
- Molloy E.J., Bearer C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res*, 2020, vol. 88, no. 3, pp. 340–341. doi: 10.1038/s41390-0200881-y.
- Cristiani L., Mancino E., Matera L., Nenna R., Pierangeli A., Scagnolari C., Midulla F. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*, 2020, vol. 55, no. 4, pp. 2000749. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
- Zeng H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng Q., Zhang W., Long X. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 18, pp. 1848–1849. doi: 10.1001/jama.2020.4861.
- Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 18, pp. 1846–1848. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
- Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 18, pp. 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
- Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W., Li J., Zhao D., Xu D., Gong Q., Liao J., Yang H., Hou W., Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10226, pp. 809–815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- World Health Organization. *Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports* [electronic resource]. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J., Zhou W. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*, 2020, vol. 174, no. 7, pp. 722–725. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.

3. Внутриутробная инфекция у новорожденных от матерей, заболевших COVID-19 перед родами, протекала тяжелее, отличалась гетерогенностью по сравнению с новорожденными, чьи матери переболели в середине беременности. Гетерогенность внутриутробного инфицирования заключалась в наличии локальных очагов воспаления, нарушении коагуляции, метаболических расстройствах, трофических нарушениях.

4. Синдром угнетения ЦНС, зафиксированный у 100% новорожденных, чьи матери заболели коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19) накануне родов, вероятно, обусловлен опосредованным воздействием вируса на плод через маточно-плацентарный кровоток, способствуя активизации процессов анаэробного гликолиза, следствием и проявлением чего и являются церебральная ишемия средней степени тяжести, метаболические и трофические нарушения.

5. Параклинические лабораторные тесты у новорожденных от матерей, заболевших накануне родов, свидетельствовали в пользу острого вирусного (лейкопения, моноцитоз) воспаления (увеличение креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, гиперферритинемия). Учитывая отсутствие убедительных данных о проникновении коронавируса через фетоплацентарный барьер, данный факт требует дальнейшего изучения и анализа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Поступила 12.02.2021