

УДК 616.981.21/

**COVID-19 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ:
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Шепелевич А. Н., Воропаев И. Ю.

Научный руководитель: ассистент В. А. Саварина

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Введение

В декабре 2019 г. в Китае был идентифицирован новый вид коронавируса, названный COVID-19 (SARS-CoV-2), который быстро распространился по всему миру. Для вызванной им инфекции характерно поражение нижних дыхательных путей с развитием тяжелой пневмонии и респираторного дистресс-синдрома. Известно, что беременные за счет иммунологической супрессии имеют более высокий риск заражения инфекционными заболеваниями, что на фоне пандемии вызвало обеспокоенность специалистов по поводу данной категории пациентов. Принимая во внимание, что вирус новый и малоизученный, вопросы клинического течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, при беременности, влияния ее на исход гестации, особенности диагностики и лечения, а также вероятности вертикальной передачи плоду на сегодня остаются нерешенными. В данном обзоре мы обобщаем последние данные, освещающие эти вопросы в зарубежных источниках [1].

Цель

Установить особенности клиники, диагностики и лечения инфекции, вызванной вирусом COVID-19, у беременных женщин.

Материал и методы исследования

Публикации в электронных базах данных «PubMed» и Up-To-Date за последний год, протокол МЗ РБ об организации помощи пациентам с инфекцией COVID-19, зарегистрированные в РБ инструкции по применению лекарственных средств.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время актуальным вопросом является особенность течения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 во время беременности. Тем не менее, описаний случаев инфекции COVID-19 у беременных среди последних публикаций имеется немного.

Журнал The Lancet сообщает о 9 случаях инфекции SARS-CoV-2 у беременных в 3 триместре. У всех женщин коронавирус был обнаружен методом ПЦР в мазке из ротоглотки. Возраст пациенток составлял 26–40 лет. Сопутствующая патология в виде сахарного диабета или сердечно-сосудистых заболеваний отсутствовала. У 3 женщин выявлен грипп, умеренная преэклампсия на 31-й неделе и гестационная гипертензия с 27-й недели беременности.

При поступлении у 7 из 9 пациенток была лихорадка без озноба. Температура тела варьировала в пределах 36,5–38,8 °С. У четырех пациентов был кашель, у 3 — миалгия, у 2 — боль в горле, у 2 — недомогание. Кроме этого, у одной пациентки наблюдалась диарея. Лабораторно у 5 из 9 женщин была лимфопения, у 6 был повышен уровень С-реактивного белка, у 3 был повышен уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), у 7 было нормальное количество лейкоцитов, при этом ни у одной оно не было ниже нормы.

Всем женщинам была проведена компьютерная томография (КТ) грудной клетки. Были обнаружены характерные для COVID-19 поражения легких в виде инфильтратов с феноменом «матового» стекла у 8 пациенток (рисунок 1).

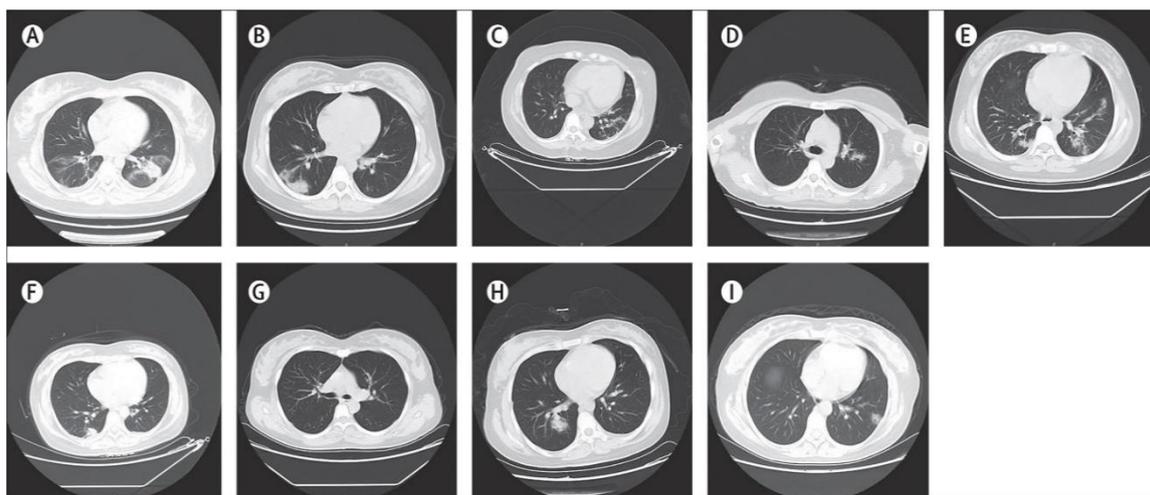


Рисунок 1 — КТ грудной клетки (поперечная плоскость) девяти пациентов

Всем женщинам было выполнено кесарево сечение, основаниями для проведения которого явились тяжелая преэклампсия и дистресс-синдром плода, а также отсутствие достоверной информации о возможности передачи инфекции от матери ребенку во время родов через естественные родовые пути.

Преждевременные роды произошли у 4 беременных: у одной пациентки была тяжелая преэклампсия, также одна женщина имела в анамнезе 2 мертворождения, у одной в анамнезе было два кесарева сечения и нерегулярные схватки; и в одном случае был разрыв плодного пузыря примерно на 12 ч ранее и подозрение на внутриутробную инфекцию. О тяжелой пневмонии или материнской смертности не сообщалось. 2 из 4 недоношенных новорожденных на сроке 36 недель плюс 2 дня имели вес при рождении менее 2500 г. Ребенок 4 имел массу тела при рождении 1880 г, беременность осложнилась преэклампсией. Вес новорожденного 7 составил 2460 г. У всех 9 детей оценка по шкале Апгар за первую минуту составила 8–9, на 5 минуте — 9–10. Ребенок 1 имел умеренное повышение кардиоспецифических ферментов сразу после рождения (миоглобин 170,8 нг/мл и креатинкиназа-миокардиальный 8,5 нг/мл), но без каких-либо клинических симптомов. Ни один из детей не нуждался в специальном лечении.

У 6 пациенток был проведен анализ на наличие коронавируса в околоплодных водах, мазках пуповинной крови, мазках зева новорожденных, а также в грудном молоке. Все образцы были собраны в операционной во время кесарева сечения, что гарантирует, что образцы не были загрязнены и достоверно отражали внутриутробные состояния плода. Вирус не был обнаружен во всех вышеперечисленных образцах, что говорит об отсутствии передачи COVID-19 внутриутробно на поздних сроках беременности [2].

В период со 2 по 5 февраля 2020 г. в акушерское отделение больницы Тонгдзи, Ухань, Китай, поступили 3 беременные женщины с COVID-19.

Женщина в возрасте 34 лет с гипотиреозом сообщила о повышении температуры (37,8 °C) за 8 ч до обращения в акушерский стационар. Коронавирус обнаружен методом ПЦР в мазке из ротоглотки, а также в кале. КТ выявила двустороннюю инфильтрацию легких. Родоразрешение проведено на 40-й неделе гестации путем кесарева сечения. Родился ребенок массой 3250 г. У новорожденного был хронический дистресс-синдром новорожденного, хориоамнионит. Околоплодные воды были окрашены меконием. Грудное вскармливание не проводилось. ПЦР пуповинной крови, плаценты матери, плазмы, отделяемого влагалища, а также мазка из ротоглотки новорожденного, собранные через 34 мин после рождения, дали отрицательный результат на SARS-CoV-2. Женщине были

назначены кислородная терапия, противовирусные препараты (ингаляция интерферона 40 мкг два раза в день и ганцикловир 0,25 г внутривенно) и противовоспалительные. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) не потребовалась.

У другой 34-летней женщины на 37-й неделе беременности развились лихорадка и кашель. Коронавирус обнаружен в мазке из ротоглотки методом ПЦР. По данным КТ органов грудной клетки выявлено двухстороннее поражение легких по типу «матового стекла», а также инфильтрации в нижней доле слева и в средней доле справа. Путем операции кесарева сечения родился ребенок весом 3250 г без признаков асфиксии. В образцах крови, мочи и фекалий новорожденного методом ПЦР коронавирус SARS-CoV-2 не был выявлен. После родов пациентка была переведена в родильное отделение, где она получала кислородную терапию, антибиотики и противовоспалительное лечение. Поддержка аппарата ИВЛ не применялась.

У третьей пациентки в возрасте 30 лет с гестационной артериальной гипертензией на сроке 37 недель появилась лихорадка. На КТ был обнаружен феномен «матового стекла», пятнистые инфильтраты и участок линейного фиброза в левом легком, а также увеличенные лимфатические узлы средостения. Как и у первых двух пациенток, SARS-CoV-2 обнаружен в мазке из ротоглотки методом ПЦР. Ребенок весом 3670 г родился естественным путем на сроке 39,5 недель. В образцах крови, мочи, кала мазке из ротоглотки новорожденного коронавирус также не был обнаружен. Пациентка проходила курс кислородной и противовирусной терапии (арбидола гидрохлорид 3 г 4 раза в день). Поддержка аппарата ИВЛ не требовалась [3].

При диагностике COVID-19 у беременных женщин у специалистов могут возникнуть некоторые сомнения, в частности, связанные с применением методов визуализации. Портативной рентгенограммы грудной клетки достаточно для первичной оценки степени поражения легких и наличия легочных осложнений у госпитализированных пациентов, при этом применение данного метода у беременных дает очень низкую дозу облучения плода от 0,0005 до 0,01 мГр. КТ должна выполняться при наличии показаний, доза облучения плода при этом также низка и не связана с повышенным риском аномалий плода или потери беременности [4]. Таким образом, оба метода могут применяться у беременных женщин с COVID-19.

Вопросы также могут возникнуть при дифференциальной диагностике. У беременных женщин некоторые лабораторные отклонения, связанные с COVID-19 (гемолиз, повышенный уровень ферментов печени, тромбоцитопения), аналогичны тем, которые возникают при преэклампсии с тяжелыми проявлениями и HELLP-синдромом (гемолиз, повышенные ферменты печени, низкие тромбоциты). Головная боль, острые цереброваскулярные заболевания и судороги могут быть неврологическими проявлениями COVID-19, а также симптомами преэклампсии с тяжелыми проявлениями. У пациентов с тяжелой пневмонией SARS-CoV-2 и клиническими проявлениями, которые могут быть связаны как с тяжелой формой COVID-19, так и с преэклампсией, диагноз преэклампсии подтверждается индексом пульсации маточной артерии выше 95 центиль для гестационного возраста и уровнем растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 ≥ 85 (при сроке <34 недель) или ≥ 110 (при сроке ≥ 34 недель).

При COVID-19 может иметь место острое повреждение почек, оно же быть осложнением беременности (тяжелая преэклампсия, отслойка плаценты, шок). Одновременно все эти проявления могут сосуществовать с COVID-19 [4].

Для лечения коронавирусной инфекции, согласно приказу МЗ РБ от 20.10.2020 № 1106 «Рекомендации (временные) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19», могут применяться следующие лекарственные средства: антибиотики (амоксциллин + клавулонат, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, цефуроксим), противомаларий-

ные средства (гидроксихлорохин), жаропонижающие (парацетамол), противовирусные (фавирипабир), антикоагулянты (нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины, ривароксабан, фондапаринукс), глюкокортикостероиды (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон), моноклональные антитела (тоцилизумаб), а также ванкомицин или тейкопланин при развитии *C. difficile*-ассоциированной диареи на фоне применения антибиотиков [5].

Бета-лактамы антибиотики (амоксциллин + клавулат, цефуроксим) разрешены к применению у беременных женщин, если потенциальная польза превышает риск. У пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек выявлена потенциальная связь профилактического лечения амоксициллином/клавулановой кислотой с повышенным риском некротического энтероколита у новорожденных [6, 7].

Что касается препаратов макролидного ряда, то азитромицин разрешен к применению у беременных женщин, кларитромицин нет. Использование последнего во время беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода при отсутствии альтернативной подходящей терапии (в I триместре — только по жизненным показаниям) [8, 9].

Левифлоксацин противопоказан для применения у беременных женщин и женщин в период лактации [10].

Что касается применения гидроксихлорохина во время беременности, то, согласно одобренной МЗ РФ инструкции, это запрещено, однако Up-To-Date считает это допустимым [11, 12].

Тем не менее, польза применения гидроксихлорохина при COVID-19 в настоящее время является недоказанной. В журнале *The Lancet* опубликовано исследование, указывающее на отсутствие пользы от приема гидроксихлорохина. Кроме того, побочные эффекты со стороны матери включают нарушения сердечного ритма (удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия), особенно у пациентов, принимающих другие препараты, связанные с удлинением интервала QT. ВОЗ прислушалась к исследованию *The Lancet* и приняла решение временно приостановить испытания гидроксихлорохина и хлорохина в качестве лекарств от COVID-19 из соображений безопасности. Также не используется азитромицин, отдельно или в сочетании с гидроксихлорохином, для лечения COVID-19, так как связан с удлинением интервала QT, и комбинированное применение может усиливать этот неблагоприятный эффект [13].

Для лечения лихорадки во время беременности и послеродовом периоде UpToDate рекомендует использовать парацетамол. Следует использовать самую низкую эффективную дозу. Парацетамол попадает в грудное молоко, но в клинически незначительных количествах [4].

Беременные женщины подвержены риску тромбоэмболии при COVID-19. Американское общество гематологии, Общество интенсивной терапии и Международное общество тромбоза и гемостаза рекомендуют рутинную фармакологическую профилактику венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, госпитализированных с COVID-19, если нет противопоказаний (например, кровотечение, тяжелая тромбоцитопения). Некоторые специалисты инициируют профилактику у всех беременных/родивших женщин с COVID-19, поступивших в больницу для лечения акушерской или экстрагенитальной патологии, в то время как другие специалисты основывают это решение только на тяжести COVID-19. Для дородовой профилактики у женщин, которые не являются тяжелыми или критическими и которые могут родить в течение нескольких дней, 5 000 единиц нефракционированного гепарина подкожно каждые 12 ч является разумной дозой. Низкомолекулярный гепарин предпочтительнее для большинства беременных женщин, которым требуется антикоагулянт [14].

Ривароксабан и фондапаринукс запрещены к применению при беременности [14].

Глюкокортикоиды, используемые при COVID-19, это преднизолон, предпочтительно в дозе не выше 7,5 мг, метилпреднизолон в дозе не выше 6 мг и дексаметазон. Рекомендовано сцеживание грудного молока в течение первых четырех часов после приема дозы преднизолона ≥ 20 мг, поскольку пиковая концентрация препарата в нем достигается через два часа после приема внутрь матерью. Рекомендуют назначение обычной дозы дексаметазона (4 дозы по 6 мг внутривенно, каждые 12 ч). Это позволит закончить курс лечения матери, а также дополнительно индуцирует созревание плода [4].

Применение ванкомицина и тейкопланина при беременности возможно только по жизненным показаниям в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода [15, 16].

Во время беременности не рекомендуется использовать тоцилизумаб, за исключением тех случаев, когда имеется очевидная клиническая необходимость и отсутствует альтернативный вариант [12].

Фавипиравир — это исследуемый противовирусный препарат, который тестируется на предмет использования против нового коронавирусного заболевания COVID-19. В клинических испытаниях фавипиравир хорошо переносился, но вызывал нарушения ферментов печени, желудочно-кишечные симптомы и повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Если фавипиравир используется кормящей матерью, эти параметры следует контролировать у грудного ребенка [17].

Таким образом, клиническая картина течения COVID-19 у беременных женщин, инфицированных SARS-CoV-2, не отличается от небеременных и также характеризуется лихорадкой, кашлем, болью в грудной клетке, реже диареей. В анализах крови выявляется лимфопения, повышенный уровень СРБ, АЛТ, АСТ и ЛДГ. Картина компьютерной томографии также не отличается от небеременных и характеризуется одно- или двухсторонними очагами инфильтрации по типу «матового» стекла. Из применяемых в Республике Беларусь в настоящее время лекарственных средств беременным женщинам не рекомендуется назначать кларитромицин, левофлоксацин, ривароксабан, фондапаринукс, тоцилизумаб.

Выводы

Новый вид коронавируса SARS-CoV-2 открыт достаточно недавно, информация о вирусе и его эффектах, также о способах его передачи, факторах риска заболевания и уровне летальности ограничены. В настоящее время нет никаких доказательств более высокой восприимчивости беременных к вирусу по сравнению со средней в популяции или повышенного риска для матери или плода. Вероятнее всего, течение заболевания у беременных женщин не отличается от такового у других людей. Убедительные данные о возможности вертикальной передачи коронавируса SARS-CoV-2 от матери к плоду, а также возможности инфицирования новорожденного через грудное молоко отсутствуют. Однако следует отметить относительно небольшое количество наблюдений и вероятное влияние срока беременности на момент начала инфекции COVID-19. Важно помнить о наличии некоторых ограничений по лечению беременных с COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bunyavanich, S. Racial/Ethnic Variation in Nasal Gene Expression of Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2) / S. Bunyavanich, C. Grant, A. Vicencio // JAMA. — 2020.*
2. *Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis / J. Allotey [et al.] // BMJ. — 2020. — Vol. 370: m3320.*
3. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: A case series. Virology Articles. Preprints 2020;2020020373 / W. Liu [et al.] // Available at: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1>. — [Accessed: 23.10.2020].*
4. *Vincenzo Berghella, MD. Brenna Hughes, MD, MSc / Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Prenatal issues and care / UpToDate/. — Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-prenatal-issues-and-care>. — Дата доступа: 29.10.2020.*

5. Приказ МЗ РБ от 20.10.2020 № 1106 «Рекомендации (временные) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19».
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Амоксилав Квиктаб. Приказ МЗ РБ от 10.03.2020 № 283.
7. Инструкция (информация для специалистов) по применению лекарственного средства цефуроксим. Приказ МЗ РБ от 25.05.2017 № 581.
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (информация для специалистов) азитромицин. Приказ МЗ РБ от 22.04.2020 № 469.
9. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства кларитромицин. Приказ МЗ РБ от 20.04.2018 № 394.
10. Национальный Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Справочник лекарственных средств Республики Беларусь. — Минск, 2020. — Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule-in/2974/>. — Дата доступа: 26.10.2020.
11. Инструкция по применению препарата Иммард. Приказ МЗ РБ от 11. 01.2017 № 20.
12. Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy. Bonnie L. Bernas. Official reprint from UpToDate. This topic last updated: Jun 24, 2020.
13. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial / P. Gautret [et al.] // Int J Antimicrob Agents. — 2020; (published online March 20.). — DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
14. Lawrence, L. K. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects / L. K. Lawrence, M. D. Leung // UpToDate — Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-prenatal-issues-and-care>. — Дата доступа: 29.10.2020.
15. Ванкомицин: общая характеристика лекарственного средства (информация для специалиста). Приказ МЗ РБ от 22.04.2020 № 469.
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства тейкопланин-тф. Приказ МЗ РБ от 07.07.2017 № 100.
17. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study / Q. Cai [et al.] // Engineering (Beijing). — 2020. — [PMC free article: PMC7185795] [PubMed: 32346491].

УДК 578.81.083.13(047.31)(476)

**ВКЛАД МАЛОИЗВЕСТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
В ФОРМИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ
НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Шилова Ю. А., Амурсыева Т. В., Колтунова Ю. Б.

Научный руководитель: к.б.н. Н. В. Поклонская

**Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
эпидемиологии и микробиологии»
г. Минск, Республика Беларусь**

Введение

Лидирующую роль в этиологии острых гастроэнтеритов (ОГЭ) вирусной природы играют рота-, норовирусы, аденовирусы кишечной группы [1]. По существующим литературным данным определен вклад в заболеваемость ОГЭ могут вносить другие пока мало известные вирусные патогены, среди которых отмечаются саповирусы (от 0,2 до 39 %), астровирусы (0,5–38,6 %), парэховирусы (6,6–24,6 %) [2–8]. В нашей стране исследования по изучению их распространенности в популяции и роли в формировании кишечных инфекций были начаты 3 года назад и продолжаются сегодня.

Саповирусы — небольшие РНК-содержащие вирусы включены в отдельный род, который совместно с родом норовирусов относится к семейству *Caliciviridae* [9]. Они широко распространены в мире и, наряду с норовирусами, играют определенную роль в развитии групповой заболеваемости [4].

Астровирусы — безоболочечные вирусы с одноцепочечной РНК, которые принадлежат к семейству *Astroviridae*. Астровирусы были обнаружены у более чем 80 видов хозяев, причем некоторые их типы способны инфицировать несколько близкородственных видов [10]. Астровирусная инфекция может варьировать от бессимптомной формы до энцефалита в зависимости от хозяина и