Пандемия коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) и беременность

Авторы: (фамилии подчеркнуты, *в файле нет подчеркиваний, прим.пер.)

Dr Pradip Dashraath*, MBBS MMed (O&G) MRCOG 1

Dr Wong Jing Lin Jeslyn* MBBS MMed (O&G) MRCOG 1 | (оба первые авторы)

Dr Lim Mei Xian Karen, MBBS MMed (O&G) MRCOG 1

Dr Lim Li Min, MBBS MMed (O&G) MRCOG 1

Dr Li Sarah, MBChB MPH MMed (O&G) MRCOG 1

Prof Arijit Biswas, MBBS MD FRCOG 1,2

A/Prof Mahesh Arjandas Choolani, MBBS PhD FRCOG 1,2

A/Prof Citra Mattar, MBBS MRANZCOG PhD 1,2

A/Prof Su Lin Lin, MBBS MMed (O&G) MRCOG 1,2

Организация:

1 отделение акушерства и гинекологии, Национальная университетская больница, Сингапур

2 Медицинский факультет Йонг Лу Лин, Национальный университет Сингапура

Авторские вклады: Pradip Dashraath и Wong Jing Lin Jeslyn - значительно и в равной степени. Каждый из нас принимал участие в написании и редактировании рукописи. Все авторы прочитали ее и одобрили окончательный вариант.

Заявление о раскрытии информации: все авторы заявляют об отсутствии конкурирующих интересов.

Ответственный автор: Pradip Dashraath, MBBS MMed (O&G) MRCOG

Почтовый адрес:

Национальный университет Сингапура, кафедра акушерства и гинекологии, National University of Singapore, Department of Obstetrics & Gynaecology

Медицинский факультет Йонг Лу Лин, Yong Loo Lin School of Medicine, 1E Kent Ridge Road, NUHS Tower Block, Level 12, Singapore 119228

Электронный адрес: pradip_dashraath_vijayakumar@nuhs.edu.sg

Количество слов (основной текст): 3467

Количество слов (аннотация): 406

Рисунки: 3

Таблицы: 2

Ссылки: 88

Благодарности:

Мы благодарим Dr See Kay Choong, MBBS MPH FRCP FCCP из Отделения респираторной медицины и реанимации, Национальная университетская больница, Сингапур и Dr Shaun Tan Shi Yan, MBChB MS, Отделение лабораторной медицины, Национальная университетская больница, Сингапур, за их вклад в подготовку этой работы.

Краткое название: COVID-19 Пандемия и беременность

Основное: разборка патофизиологии, диагностики и акушерской помощи беременным с инфекцией COVID-19

Ключевые слова: пандемия, коронавирус, вирус, COVID-19, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2, восприимчивость, акушерская помощь, беременность, лихорадка, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс- синдром, сепсис, заболеваемость, смертность, противовирусный, ремдесивир, барицитиниб, хлорохин, маска

Аннотация

В настоящее время коронавирусная пандемия пневмонии 2019 (COVID-19), вызванная вирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), распространяется во всем мире с ускоренной скоростью, с базисным показателем распространения (R0) 2 - 2.5, что означает, что 2-3 человека будут инфицированы от исходного пациента. Это очень серьезное положение в области общественного здравоохранения, которое особенно опасно для уязвимых групп населения и регионов, в которых медицинские работники недостаточно подготовлены для борьбы с инфекцией. По состоянию на 16 марта 2020 года в мире зарегистрировано более 180 000 подтвержденных случаев COVID-19 и более 7 000 смертей, которые с ним связаны. Вирус SARS-CoV-2 был выделен от лиц без симптомов, а пораженные им пациенты остаются заразными в течение двух недель после прекращения проявления симптомов. Значительная заболеваемость и ее социально-экономическое влияние потребовали драконовских мер на всех континентах, в том числе полную блокаду государств и закрытие границ.

Беременная женщина и плод представляют собой группу высокого риска во время

вспышек инфекционных заболеваний. На сегодняшний день в литературе опубликованы исходы 55 беременных женщин, инфицированных COVID-19, и о 46 новорожденных, при этом нет точных доказательств вертикальной передачи инфекции. Физиологические изменения и механические факторы во время беременности повышают восприимчивость к инфекциям в целом, особенно при вовлечении кардио-респираторной системы, что способствуют быстрому развитию дыхательной недостаточности у беременных. Кроме того, сдвиг во время беременности в сторону доминирования системы Т-хелперов типа 2 (Th2), защищающей плод, делает мать уязвимой для вирусных инфекций, которые более эффективно сдерживаются системой Т-хелперов типа 1 (Th1). Эти уникальные вызовы требуют комплексного подхода к беременным, подвергнутым SARS-CoV-2. Мы представляем обзор COVID-19 во время беременности, объединяющий различные факторы, необходимые для понимания патофизиологии и восприимчивости, диагностических трудностей с тестом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (рОТ-ПЦР), терапевтических противоречий, внутриматочной передачи и осложнений со стороны матери и плода. Мы рассматриваем новейшие виды противовирусной терапии и разработку вакцины, включая использование хлорохина в лечении COVID-19. Рассматриваются вопросы мониторинга плода в свете предрасположенности к внутриутробной задержке развития плода и особые моменты , касающиеся родов и родоразрешения. Кроме того, мы делаем ударение на обеспечение безопасности акушерских медицинских работников, находящихся на передовой, и при этом продолжающих предоставлять необходимое лечение. Наша модель клинического обеспечения построена на принципах разделения на рабочих местах, ответственного социального отдаления, сдержание перекрестной инфекции среди медицинских работников, разумного использования средств индивидуальной защиты и телемедицины. Нашей целью является поделиться системой, которая может быть принята третичными акушерскими учреждениями, которые ведут беременных в условиях пандемии, но при этом главным является безопасность пациентов и медицинских работников.

Словарь терминов:

• ACE2: ангиотензин - превращающий фермент 2 - функциональный рецептор SARS-COV-2

• BSL-2: уровень биологической безопасности 2 – лаборатория, аккредитованная для работы с микробами, которые представляют умеренную опасность для здоровья

• BSL-3: уровень биологической безопасности 3 - лаборатория, аккредитованная для работы с микробами, которые представляют собой угрозу серьезного или смертельного заболевания

через вдыхание

• CDC: Centers for Disease Control and Prevention, Центры США по контролю и профилактике заболеваний

• COVID-19: Коронавирусная болезнь 2019 (ранее называемый 2019 новый коронавирус (2019-nCoV))

• Резервный объем выдоха: объем воздуха, который может быть выдохнут в конце выдоха

• FFP2: фильтрирующая лицевая маска, удаляющая как минимум 92 % очень маленьких (0,3 микрон) тестовых частиц; Является Европейским эквивалент маски-респиратора N95

• Функциональная остаточная емкость: объем воздуха в легких в конце выдоха; это сумма резервного объема выдоха и остаточного объема легких.

• клетки Huh7: клеточные поколения, используемые в клеточной культуре, имеющие человеческое печеночное происхождение.

• IFN-γ: Интерферон гамма - провоспалительные цитокины, производимые Th1-лимфоцитами

• IL-1: интерлейкин-1 - провоспалительные цитокины, производимые Th1-лимфоцитами; IL-1 состоит из 11 видов, в том числе двух с мощной воспалительной активностью, IL-1α (алармин) и IL-1β;

• IL-4: интерлейкин-4 - противо-воспалительные цитокины, производимые Th2 лимфоцитами

• IL-6: интерлейкин-6 - провоспалительные цитокины, производимые Th1-лимфоцитами; также обладает противовоспалительными свойствами

• IL-10: интерлейкин-10 - противо-воспалительные цитокины, производимые Th2 лимфоцитами

• IL-12: интерлейкин-12 - провоспалительные цитокины, производимые Th1-лимфоцитами

• MERS: Middle East Respiratory Syndrome MERS-CoV: Ближневосточный респираторный синдром коронавирус - вирус, вызывающий MERS

• минутная вентиляция: объем воздуха вентилируемый через легкие и дыхательные пути за 1 мин; произведение частоты дыхания на дыхательного объема

• N95 маска: устройство защиты органов дыхания, удаляющее как минимум 95 % очень маленьких (0,3 мкм) тестовых частиц; американский эквивалент маски-респиратора FFP2

• Комната с отрицательным давлением: помещение, внутри которого поддерживается давление воздуха более низкое, чем окружающее давление, что предотвращает выход воздуха из комнаты наружу

• R0: Базисный показатель распространения: среднее количество вторичных заражений, произошедших в каждом новом случае заболевания в условиях восприимчивого населения

• Остаточный объем: воздух, остающийся в дыхательных путях и легких после максимального глубокого выдоха.

• RT-PCR: полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

• SARS: тяжелый острый респираторный синдром

• SARS-CoV: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома - вирус, вызывающий SARS

• SARS-CoV-2: коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома - вирус, вызывающий COVID-19

• Шкала SOFA (Sequential organ failure assessment): оценка последовательной органной недостаточности - для определения степени дисфункции органов-мишеней при сепсисе; оценка в 2 балла или более связано с 10% смертностью

• Дыхательный объем: это объем воздуха, поступающий в легкие и удаляемый из них за один дыхательный цикл

• VeroE6 клетки: клеточные поколения, используемые в клеточной культуре, полученной из эпителиальных клеток почек обезьян и пригодных для медленно реплицирующихся вирусов

• ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) и беременность

Введение

Важнейшим компонентом в борьбе с любой угрозой инфекционных заболеваний является лечение уязвимых групп населения. Известно, что беременные женщины несоразмерно страдают от респираторных заболеваний, которые связаны с повышенной инфекционной заболеваемостью и высоким показателей материнской смертности. Хотя большинство коронавирусных инфекций человека протекают легко, эпидемии коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) последних двух десятилетий были особенно серьезными, где примерно треть инфицированных беременных женщин умерли от этой болезни[1,2].

Нынешняя вспышка пневмонии от коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), вызванная коронавирусом 2 типа тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2, 11 марта 2020 года была объявлена Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) пандемией[3], пик которой, по прогнозам, наступит в апреле 2020 года без значительного снижения способности передачи вируса.[4] Из-за всеобщего и устойчивого распространения заболевания по всем континентам, мы, вероятно, увидим женщин с COVID-19 во всех триместрах беременности. В этой статье мы суммируем клинические признаки беременных женщин с COVID-19 и хотим представить практическую и интегрированную систему, которая нацелена на акушерские сложностями ведения этого заболевания во время беременности.

Клинически значимая вирусология

SARS-CoV-2, новый оболочечный РНК-бета-коронавирус, поражает респираторные клетки эпителия хозяина через ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) - мембранносвязанную аминопептидазу, которая функционирует как его предполагаемый рецептор. Хотя экспрессия АПФ2 преимущественно происходит в альвеолярных клетках II типа в легких, рецепторы также присутствуют в нескольких внелегочных зонах –по аэродигестивному тракту, включая слизистую оболочку полости рта[5]. Следовательно, пациенты с COVID-19 будут проявлять спектр симптомов поражения верхних и нижних дыхательных путей. Половой диаморфизм предполагался, но не был доказан – клеточные исследования выявили, что секреция АПФ2 ослаблена у женщин[6], что соответствует эпидемиологическим наблюдениям о том, что большинство инфекций COVID-19 на сегодняшний день произошли у мужчин[7].

Физиологическая восприимчивость к COVID-19

<u>Кардиореспираторная система</u>

Приблизительно 80% инфекций COVID-19 это бессимптомные или легкие случаи, 15% серьезные, требующие кислородотерапии, и 5% - критические, требующие искусственной вентиляции легких[8].

Изменения в кардиореспираторной и иммунной системе при беременности повышают восприимчивость женщины к тяжелым инфекциям и гипоксическому угнетению, а также могут вызвать задержку диагностики и контроля источника у пациенток с такими безобидными симптомами верхних дыхательных путей, как боль в горле и заложенность носа – последнее наблюдается у 5% пациентов с COVID-19[7]. Гестационный ринит из-за эстроген-опосредованной гиперемии носоглотки, как правило, случается у пятой части здоровых женщин на поздних сроках беременности и приводит к выраженной заложенности носа и ринорее - эти признаки могут маскировать назальные симптомы COVID-19, что приводит к неконтролируемому выделению вируса и заражению окружающих.

Одышка встречается у 18% пациентов с COVID-19[7]. Однако, физиологическая одышка из-за повышенной потребности матери в кислороде вследствие повышения метаболизма, гестационной анемии и потребления кислорода плодом распространена во время беременности[9] и должна быть дифференцирована от патологической одышки. Кроме того, меняются легочные объемы – функциональная остаточная емкость, резервный объем выдоха и остаточный объем постепенно снижаются с ранних сроков беременности из-за сдавления диафрагмы растущей маткой, что приводит к сниженной общей емкости легких к моменту родов и неспособности эффективно удалять выделения из легких[10]. Это является важным моментом, так как пневмония COVID-19 быстро прогрессирует от очаговой до диффузной двусторонней консолидации паренхимы легких[11], что в контексте изменений в легких, описанных выше, быстрее приведет к гипоксемической дыхательной недостаточности у беременных.

Иммунная система

Цитокины, выделяемые Т-хелперными (Th) лимфоцитами, регулируют иммунитет и воспаление. Цитокины Th1 типа[12] являются микробицидными и *про*воспалительными и в основном включают интерферон-гамма, интерлейкин-1α, 1β, 6 и 12. Напротив, цитокины Th2 типа[12] являются *противо*воспалительными и состоят из интерлейкинов 4, 10 и 13 и трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta). Во время беременности ослабление клеточного иммунитета клетками Th1 из-за физиологического сдвига в Th2-доминирующую среду[9], способствует общей инфекционной заболеваемости за счет увеличения восприимчивости матери к внутриклеточным патогенам, таким как вирусы.

Интересно, что профили цитокинов при инфекциях SARS-CoV и SARS-CoV-2 у небеременных пациентов могут быть экстраполированы для учета различий в степени тяжести заболевания у беременных пациенток. Пациенты с SARS продемонстрировали преимущественную активацию иммунитета Th1, в результате чего заметно повысился уровень провоспалительных цитокинов (гамма-интерферон, интерлейкин-1β, 6 и 12) в течение по меньшей мере двух недель после начала заболевания, что привело к обширному повреждению легких[13]. Напротив, пациенты с COVID-19 продемонстрировали активацию

как Th1, так и Th2-иммунитета в течение тех же периодов заболевания, кульминацией чего стало присутствие интерферона-гамма и интерлейкина-1β в дополнение к интерлейкинам 4 и 10[14]. Кроме того, повышенные уровни интерлейкина-6 (который является преимущественным ответом Th1) связаны со значительно повышенным риском смертности у пациентов с COVID-19[15].

Исследования гриппа на мышах показали, что беременность усиливает связанные с гриппом патологии через нарушение вирусной очистки, увеличение выработки легочного интерлейкина-6, 1α и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и усиления физиологического стресса в легких под влиянием изменения уровней простагландина и прогестерона[16]. Однако в случае с COVID-19 был описан ряд иммунных ответов, и ранние адаптивные иммунные ответы могут быть предикторами более легкой степени заболевания[17]. Мы утверждаем, что изменения в гормональной среде во время беременности, которые влияют на иммунный ответ на вирусные патогены[16], вместе с физиологическим переходом в Th2-среду, благоприятствующую выработке противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-4 и интерлейкин-10) и другие неопознанные иммунные адаптации, могут служить преимущественным иммунным ответом на SARS-CoV-2, приводящим к меньшей степени тяжести COVID-19[18] по сравнению с небеременными пациентами. Эти иммунные ответы следует дополнительно охарактеризовать у беременных и небеременных пациентов с COVID-19 различной степени тяжести заболевания.

Клинические признаки

Как и у небеременных пациентов, основными признаками COVID-19 во время беременности являются лихорадка, кашель, одышка и лимфопения (Таблица 1).

Диагностика и визуализация

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени (рОТ-ПЦР) - золотой стандарт для выявления SARS-CoV-2 из образцов дыхательных путей у пациентов с подозрением на COVID-19. В настоящее время он доступен в 84 лабораториях общественного здравоохранения в США – они обеспечивают возможность тестирования во всех 50 штатах и округе Колумбия. Тест использует особые праймеры и зонды, которые нацелены на РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), оболочку и гены нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2, среди которых анализ RdRp обладает самой высокой аналитической чувствительностью (3,8 копии РНК/реакцию при 95% вероятности обнаружения)[19]. Поскольку рОТ-ПЦР является количественным методом, где амплификация ДНК обнаруживается в реальном времени, теоретически возможно определение вирусной нагрузки при COVID-19. Однако для этого обычно требуется, чтобы лаборатории разрабатывали собственные тестовые наборы и проверяли их с помощью внутреннего контроля[20].

Напротив, большинство коммерчески доступных анализов для COVID-19 дают качественные результаты, и ложноотрицательные результаты могут быть связаны с низкой вирусной нагрузкой. Практические

ограничения тестирования рОТ-ПЦР включают необходимость организации 2 уровня биологической безопасности, требования к наборам с особыми реагентами и праймерами, необходимость поддерживать холодовую цепь (поскольку образцы требуют хранения при 2 - 8С) и использование строгих проверенных протоколов тестирования - следовательно, страны с ограниченными ресурсами или резкими скачками числа подозреваемых случаев могут быть не в состоянии удовлетворить эти требования. Однако хороших альтернатив не существует: тесты на выявление антиген-антител не утверждены, а культивирование вируса нецелесообразно, поскольку для SARS-CoV2 требуется не менее трех дней, чтобы вызвать цитопатические эффекты в отдельных клеточных линиях (клетки VeroE6 и Huh7)[21]. Кроме того, для вирусной культуры потребуется организация 3-го уровня биологической безопасности, которое обычно можно найти только в третичных медицинских или университетских исследовательских центрах.

Визуализация грудной клетки может помочь, но не заменит молекулярное подтверждение COVID-19. Преобладающими находками являются затемнение периферического воздушного пространства на рентгенограмме грудной клетки (рис. 1) и двусторонние многодолевые помутнения по типу «матового стекла» или консолидации при компьютерной томографии (КТ) грудной клетки[22,23], эти признаки неспецифичны и, по-видимому, аналогичны при беременности[18]. Используя рОТ-ПЦР в качестве эталона, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность КТ грудной клетки при диагностировании COVID-19 в Китае составляют 97%, 25%, 65% и 83% соответственно[24]. Однако, когда компьютерная томография выполняется во время беременности, неизбежны опасения относительно тератогенного воздействия ионизирующего излучения на плод. Обнадеживает, что доза облучения плода при обычном КТ грудной клетки составляет 0,03 мГр - воздействие доз облучения <50 мГр не связано с повышенным риском аномалий плода или невынашивания беременности [25]. Хотя внутривенные йодсодержащие контрастные вещества проникают через плаценту, исследования не продемонстрировали тератогенности или дисфункции щитовидной железы у новорожденного[26].

Осложнения во время беременности

Исходы коронавирусных инфекций во время беременности суммированы в Таблице 1. До настоящего времени исходы COVID-19 для матерей выглядят более многообещающими по сравнению с SARS и MERS. Объединенные данные показывают, что летальность составила 0%, 18% и 25% для COVID-19, SARS и MERS соответственно - в последних двух болезнях наиболее частыми причинами были прогрессирующая дыхательная недостаточность и тяжелый сепсис[27,28]. Это неудивительно, учитывая предрасположенность к бактериальным суперинфекциям из-за прямого повреждения слизистой, нарушения регуляции иммунных ответов и изменений в микробиоме респираторного тракта после вирусной пневмонии[29]. Все еще может произойти постнатальное ухудшение состояния матери[30], что потребует непрерывный мониторинг.

Осложнения COVID-19 для плода включают выкидыш (2%), внутриутробную задержку развития (ВЗРП; 10%) и преждевременные роды (39%). Лихорадка со средней температурой 38,1-39°C является преобладающим симптомом[7] при COVID-19; когортные исследования у пациенток с другими инфекциями не показали повышенного риска врожденных аномалий от гипертермии у матери в первом триместре[31], хотя расстройства внимания у таких детей встречаются чаще, что, возможно, связано с гипертермическим повреждением нейронов плода[32].

Вертикальная передача

Существует теоретический риск вертикальной передачи, подобный тому, который наблюдался при SARS, поскольку рецептор АПФ2 широко экспрессируется в плаценте[33] со сходной рецептор-связывающей структурой домена между SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2. Совсем недавно сообщалось о том, что двое новорожденных у матерей, инфицированных COVID-19, дали положительный результат на SARS-CoV-2 вскоре после родов, что вызывает опасения относительно возможности вертикальной передачи[34,35]. Тем не менее, не было подтвержденных случаев вертикальной передачи среди 46 других новорожденных[18,36-41], рожденных у матерей, инфицированных COVID-19, о которых сообщалось к настоящему времени, что подтверждается, в свою очередь, доказательствами, свидетельствующими об отсутствии выделения вируса из амниотической жидкости, пуповинной крови, грудном молоке и мазках из горла, взятых у этой выборки пациентов[18]. Примечательно, однако, что подавляющее большинство из этих женщин заразились COVID-19 в третьем триместре - в настоящее время нет данных об перинатальных исходах, в случаях, когда инфекцией заражались на ранних сроках беременности. Независимо от риска, обнадеживает то, что у детей COVID-19 проявляется как легкое респираторное заболевание[42,43].

Лечение

Современный подход

Симптоматическое лечение и специфический для беременности подход к лечению осложнений, таких как сепсис и острый респираторный дистресс-синдром (acute respiratory distress syndrome (ARDS) относится к текущим общепринятым стандартам лечения. Высокий балл по шкале SOFA и Д-димер более 1 мкг/мл при поступлении больного являются прогностическим фактором повышенной смертности среди небеременных пациентов с COVID-19[44]. Однако, у беременных уровень Д-димера трудно интерпретировать поскольку этот показатель обычно повышен во время беременности, так что только 84%, 33% и 1% женщин соответственно в первом, втором и третьем триместрах имеют нормальный уровень согласно традиционным пороговым значениям. Шкала SOFA также должна быть скорректирована, чтобы отразить влияние беременности на гемодинамику и кровоток в почках, с применением уровня креатинина > 1.02мг/дЛ (вместо > 1.20 мг/дЛ) для обозначения дисфункции почек[46]. Кроме того, при ИВЛ требуется достижение более высокого уровеня кислорода у матери

(целевое PaO2 > 70 мм рт ст вместо 55 – 80 мм рт ст) и более низкий уровень углекислого газа (целевое PaCO2 28 – 32 мм рт ст)[47] для поддержания перфузии плаценты и предотвращения гипоксемии плода и ацидоза.

Мы поддерживаем рекомендацию ВОЗ против рутинного использования кортикостероидов, поскольку это задержит удаление вируса из организма без улучшения в выживаемости[48]. Хотя ни гидрокортизон, ни метилпреднизолон не проходят через плаценту, их длительное использование предрасполагает к материнской гипергликемии, а это имеет иммуносупрессивный эффект и поддерживает репликацию респираторных вирусов в клетках легочного эпителия[49]. Однако, в случаях срочных преждевременных родов по акушерским или медицинским показаниям, решение по использованию кортикостероидов для ускорения созревания плода и минимизации интранатальных осложнений должно быть индивидуализировано. Хорошая акушерская практика должна быть превыше всего, и экстренные роды не должны откладываться.

Выбор антивирусного лечения.

Система ВОЗ по Неотложному применению незарегистрированных и экспериментальных методов лечения (MEURI) должна помогать в принятии решений по этически-допустимому использованию нелицензированных препаратов при беременности в условиях пандемии. Недавние исследования отобрали ремдесивир и хлорохин[50] как важные препараты кандидаты для лечения COVID-19. Ремдесивир является новым антивирусным препаратом широкого действия относящийся к классу нуклеотидного предшественника, который эффективно ингибирует репликацию вируса SARS-CoV-2 *in vitro*, а также родственных корона-вирусов, включая MERS-CoV у обезьян[51]. Его использование безопасно при беременности у человека[52], а клинические испытания фазы III по оценке эффективности при COVID-19 проводятся в настоящее время в США (ClinicalTrials.gov number NCT04280705) и Китае (ClinicalTrials.gov number NCT04252664 and NCT04257656).

Хлорохина фосфат является распространенным антималярийным хинолоном с широким спектром антивирусной и иммуномодулирующей активности. Было продемонстрировано, что он способен блокировать заражение короновирусом путем повышения pH эндосом, важного для слияния клеток, и путем прерывания процесса гликозилирования клеточных рецепторов SARS-CoV в культуре клеток[50]. Неопубликованные данные из мультицентровых клинических исследований в Китае[53] показали что этот препарат эффективно ускоряет клиническое, радиологическое и серологическое разрешение COVID-19. Хотя хлорохин и его метаболиты способны проникать через плаценту, его можно безопасно применять в во всех триместрах беременности, без повышенного риска неблагоприятных перинатальных исходов. Однако, стоит отметить, что хлорохин - это препарат с большим объемом распределения и

фармакокинетические исследования показали значительно меньшую концентрацию препарата в плазме крови у беременных, что указывает на необходимость более высоких доз препарата при COVID-19 (по крайней мере 500 мг два раза в день)[53]. Однако важным побочным эффектом при применении высоких доз хлорохина является систолическая гипотензия , которая может ухудшить гемодинамические изменения, возникающие при аорто-кавальной компрессии беременной матки в положении на спине.

Кроме того, поскольку все бета-коронавирусы, включая MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 имеют две цистеиновые протеазы, важные для процессинга необходимых для репликации вирусных полипептидов[55,56], то применение ингибиторов вирусных протеаз, таких как лопинавир-ритонавир (LPV/r) продемонстрировало определенную пользу как дополнительное лечение COVID-19[57]. Хотя это не было специально изучено у беременных женщин с респираторными инфекциями, LPV/r считается безопасным, так как популяционный анализ применения LPV/r у ВИЧ-позитивных беременных не показал увеличения риска аномалий плода, преждевременных родов или новорожденных с низким весом[58].

И наоборот, рибавирин, антивирусный аналог гуанозина, часто используемый в коктейлях лекарств для лечения коронавируса, является тератогеном[1, 30]: он способен вызывать выкидыши, кранио-лицевые дефекты и дефекты конечностей у эмбрионов беременных мышей при дозах превышающих 25 мг/кг[59], и поэтому его следует избегать, особенно в ранней беременности. Подобным же образом, барицитиниб - ингибитор янус-киназы - был идентифицирован при помощи компьютерного моделирования[60] как потенциальное лекарство для лечения COVID-19, путем подавления эндоцитоза SARS-CoV-2 в легочные клетки. Однако мы считаем, что барицитиниб противопоказан при беременности, так как исследования на животных показали эмбриональную токсичность[61].

В настоящее время нет разрешенных вакцин для профилактики COVID-19, хотя несколько вакцин находятся в стадии разработки, но их не будет в налии в течении определенного времени. Открытое клиническое исследование, в фазе I, которое оценивает вакцину-кандидат mRNA-1273 для использования у не-беременных женщин и у мужчин, проводимое Национальными институтами здравоохранения США, начало набирать пациентов с 16 марта 2020 года (ClinicalTrials.gov номер NCT 04283461). Безопасность и иммуногенное действие этой липидной энкапсулированной наночастицами основанной на мРНК вакцины у беременных в настоящее время не известны.

Акушерское ведение

<u>Антенатальная помощь</u>

В условиях пандемии, усилия по социальному отдалению показали свою эффективность в снижении распространения болезни[62]. Как показывает наш собственный опыт, акушерская помощь может быть успешно оказана в рамках этой модели путем организации медперсонала в самодостаточные мини-группы, состоящие из врача, ординатора, интерна, а также медсестры или акушерок (Рисунок 2). Такие индивидуальные группы функционируют самостоятельно и обеспечивают роды в больнице, амбулаторную антенатальную помощь, а также хирургическое лечение, включая пациенток с подозрением или с подтвержденной инфекцией COVID-19, следуя всем правилам использования средств индивидуальной защиты. Если какой либо из членов такой группы подвергнется заражению COVID-19, то вся группа будет подвергнута карантину как минимум на 2 недели. Разделение персонала даст надлежащее обеспечение не подвергнутыми заражению группами в случае возникновения такой ситуации. Хотя передвижение врачей и пациентов между больницами ограничено, одобренные неотложные переводы между стационарами пациенток в третичные акушерские отделения выполняется со строгим соблюдением всех мер инфекционной безопасности, включая изолирование при необходимости. Амбулаторная помощь все чаще осуществляется при помощи телемедицины в форме видеоконференции (платформа Zoom Video Communications Inc, Сан Хосе, Калифорния, США) с соблюдением закона Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) , что позволяет принимать совместные решения с лечащими врачами в режиме реального времени.

Наблюдение за плодом

Длительное респираторное угнетение увеличивает риск задержка развития плода в результате гипоксии у матери, где гипоксия вызывает выброс сильных вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 и фактор индуцируемый гипоксией (HIF), что приводит к гипо-перфузии плаценты, и снижению доставки кислорода плоду. Учитывая, что внутриутробная задержка развития плода осложняет около 10% случаев беременностей с COVID-19, мы рекомендуем проводить мониторинг плода путем как минимум одного УЗИ обследования после выздоровления матери. После выполнения УЗИ у пациенток высокого риска , УЗИ датчик должен быть дезинфицирован согласно рекомендации производителя[64].

Роды, родоразрешение и кормление грудью

Женщины, прибывающие в родильное отделение, разделяются согласно местным правилам на группы низкого, среднего и высокого риска инфикции COVID-19, чтобы определить куда будет направлена пациентка и меры предосторожности, требуемые от медперсонала (рис. 3).

Вид родоразрешения определяется факторами акушерской и клинической срочности. Поскольку не существует убедительных доказательств об вертикальной передачи вируса[18], пациенткам с COVID-19 вагинальные роды не противопоказаны. Когда требуется срочное родоразрешение у рожениц в критическом состоянии, Кесарево сечение является наиболее надлежащим: показания включают резкое ухудшения состояния роженицы, трудности с ИВЛ из-за беременной матки, и угнетение плода.

Родоразрешение, включая кесарево сечение, должно выполняться с применением полного комплекта средств индивидуальной защиты и в комнате с отрицательным давлением[65].

Широко распространенным способом обезболивания при родах является регулируемая пациенткой самостоятельная подача закиси азота и кислорода (Entonox). Однако, загрязнение оборудования подачи газов респираторными вирусами может оказаться скрытым источником перекрестного заражения и медицинский персонал должен быть знаком с общими правилами обеззараживания оборудования, включая обработку выходного вентиля (клапана) между пациентками, и использование микробиологического фильтра (с размером пор <0,05 мкм) между мундштуком или лицевой маской[66]. Таким же образом, женщины с подозрением или подтвержденным COVID-19 и которым требуется кислород при родах, должны надевать хирургическую маску поверх носовой канюли, поскольку увлажнение килорода приводит к аэрозолизации (или распылению) зараженных капелек в радиусе около 0,4 метра, где результатом может быть риск нозокомиальной капельной инфекции[67,68].
Хотя имеющиеся данные и не подтверждают риск вертикальной передачи инфекции , согласно рекомендациям Канадского Общества Акушеров и Гинекологов по заболеванию SARS у беременных, после родов следует воздерживаться от отсроченного пережатия пуповины, а также от контакта между кожными покровами матери и новорожденного[65].

Базируясь на современных опубликованных руководствах, кормление грудью не противопоказано[69,70] - ретроспективный анализ COVID-19 во время беременности показал, что ни одна из женщин не содержала следов вируса SARS-CoV-2 в грудном молоке[18]. Тем не менее, если пациентка решает кормить грудью, то в виду близости между матерью и ребенком она должна надевать защитную маску чтобы исключить передачу вируса ребенку капельным путем. Наличие антител к коронавирусу в грудном молоке зависит от срока беременности, на котором произошло заражение матери, и от того, были ли использованы высокие дозы кортикостероидов, способные подавить иммунный ответ матери[71].

Средства индивидуальной защиты (СИЗ).

Безопасность медицинского персонала имеет важнейшее значение во время любой пандемии, и тип необходимых СИЗ зависит от степени ожидаемой угрозы (Таблица 2). Хирургические маски подходят для использования для общее-клинических целей, поскольку, как следует из рандомизированных клинических исследований, они так же эффективны для защиты против капельной передачи вируса гриппа, как и маски-респираторы класса N95 (72).

<u>Маски-респираторы класса N95 при беременности.</u>

Использование масок-респираторов N95 (известных также как маски FFP2) рекомендованы Центрами по

контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) к использованию медицинским персоналом с высоким риком воздействия при работе с пациентами с подозрением или подтвержденным COVID-19[73]. Эти фильтрующие лицевые маски имеют свойства повышенного сопротивления потоку воздуха и увеличенного статического объема “мертвого пространства”, что может, при длительном ношении матерью, затронуть её кардио-респираторную функцию и оксигенацию плода.

Контролируемые клинические исследования [74,75] медсестер, носивших респираторы N95 в течение одного часа физически-активной деятельности во время их второго или третьего триместра беременности показали сниженние дыхательного объема (на 23%) и минутного объема дыхания (на 26%) что привело к снижению усвоения кислорода (на 14%) и увеличению выделения углекислого газа (на 9%) из-за более интенсивного дыхания. Хотя не было замечено изменений в сердцебиении плода, уровне лактата в капиллярной крови матери или сатурации кислорода, мы не рекомендуем применять маски-респираторы типа N95 беременными медицинскими работниками с задержкой развития плода, и рекомендуем чтобы они были освобождены от работы на передней линии борьбы со вспышкой COVID-19. Фильтрующий респиратор с принудительной подачей воздуха с HEPA-фильтрами с меньшим сопротивлением воздуху является разумной альтернативой.

Заключение.

Беременные женщины представляют собой уникально уязвимую группу при любой вспышке инфекционного заболевания в связи со своей измененной физиологией, чувствительности к инфекциям и нарушенными механическими факторами и иммунной функцией. Потребность защитить плод добавляет дополнительные трудности в поддержании их здоровья. Специальные предосторожности необходимы чтобы уменьшить возможность перекрестного заражения медицинского персонала во время медицинских процедур, требующих близкого физического контакта и предрасполагающих к капельной передаче инфекции, таких как вагинальные роды. Большая часть акушерской помощи базируется на консенсусных рекомендациях и наилучших практических рекомендациях , в то время как появляются данные об клинической эффективности противо-вирусной терапии и применении кортикостероидов . Данный обзор представляет собой комплексную систему по обеспечению надлежащего уровня медицинской помощи для этих больных и для сотрудников стационаров во время пандемии COVID-19 .

. **Полезные источники информации**

. **U.S. CDC COVID-19 Resource Page:**

(Информационная страница по COVID-19 Центров США по контролю и профилактике заболеваний)

. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019- ncov/index.html

. **JAMA COVID-19 Resource Page:**

(Информационная страница по COVID-19 Журнала Американского Медицинской Ассоциации)

. https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert

. **Report of WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): (Отчет общего проекта ВОЗ-Китай по борьбе с Короновируснм заболеванием 2019 (COVID-19):**

. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-

. final-report.pdf

. **Practical Advice for Healthcare Workers: COVID-19 and Pregnancy – Gianluigi Pilu, MD, University of Bologna:**

. **(Практическое руководство для медицинских работников: COVID-19 и беременность)**

. https://m.facebook.com/watch/?v=1118006391865743&_rdr

. **How to use PPE (Как использовать Индивидуальные средства защиты (англ.):**

. https://www.cdc.gov/hai/pdfs/ppe/PPEslides6-29-04.pdf

Ссылки:

1. Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. Am J Obstet Gynecol 2004;191:292-7.

2. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases and review of the literature. J Microbiol Immunol Infect 2019;52:501-3.

3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available at https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director- general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020). Accessed March 12, 2020.

4. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet 2020; published online Feb 4. DOI:https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30260-9

5. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci 2020; published online Feb 24. DOI:10.1038/s41368-020-0074-x.

6. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov.bioRxiv 2020; published online Jan 26. DOI:10.1101/2020.01.26.919985

7. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; published online Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

8. WHO coronavirus disease 2019 (Covid-19) situation report 46, Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2. Accessed 14 March 2020

9. Nelson-Piercy C. Respiratory disease. In: Handbook of Obstetric Medicine. Boca Raton, FL: CRC Press; 2015:63-84.

10. Gardner MO, Doyle NM. Asthma in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2004;31:385-413.

11. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: descriptive study. Lancet Infect Dis 2020; published online Feb 24.DOI:10.1016/S1473-3099(20)30086-4

12. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? BMJ 2000:321;424

13. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol 2004;136:95-103

14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.

15. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intens Care Med 2020; published online Mar 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x

16. Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, Vassilieva EV, Compans RW, Skountzou I. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue- specific hormonal regulation. PLoS Pathog 2017;13e1006757-e1006757

17. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nat Med 2020; published online Mar 16. DOI: 10.1038/s41591-020-0819-2
18. Chen H, Guo JMS, Chen W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet 2020; published online Feb 12. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
19. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019- nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill 2020;25 DOI:10.2807/1560- 7917.ES.2020.25.3.2000045
20. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis 2020; published online Feb 24. DOI: 10.1016/S14733099(20)30113-4
21. Zhou P, Zhou P, Yang XL, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579:270-73.
22. Kong W, Argawal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. Radiology 2020;2. DOI:10.1148/ryct.2020200028
23. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2020; published online Feb 24. DOI:10.1016/S1473-099(20)30086-4
24. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. Radiology 2020; published online Feb 26. DOI:10.1148/radiol.2020200642.
25. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. ACOG Committee Opinion, Number 723, October 2017. Available at: https://www.acog.org/Clinical- Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric- Practice/Guidelines-for-Diagnostic-Imaging-During-Pregnancy-and-Lactation?IsMobileSet=false. Accessed February 20, 2020.
26. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. Arch Intern Med 2009;169:2078-86.
27. Wong SF, Chow KM, de Swiet M. Severe acute respiratory syndrome and pregnancy. BJOG 2003;110:641-2.
28. Assiri A, Abedi GR, Al Masri M, Bin Saeed A, Gerber SI, Watson JT. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia. Clin Infect Dis 2016;63:9513.
29. Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. Front Immunol 2018;9:2640.
30. Malik A, El Masry KM, Ravi M, Sayed F. Middle East respiratory syndrome coronavirus during pregnancy, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 2013. Emerg Infect Dis 2016;22:515-7.
31. Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, et al. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2017;17:413. DOI: https://doi.org/10.1186/s12884-017-1585-0.
32. Gustavson K, Ask H, Ystrom E, et al. Maternal fever during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder. Sci Rep 2019;9:9519, published online Jul 2. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-019-

45920-7.
33. 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;295:1953-61.
34. Woodward A. A Pregnant Mother Infected with the Coronavirus Gave Birth, and Her Baby Tested Positive 30 Hours Later. Available online: https://www.businessinsider.com/wuhan-coronavirus-in-infant-born-from-infected- mother-2020-2. Accessed 15 March 2020.
35. Murphy S. Newborn baby tests positive for coronavirus in London. Available online: https://www.theguardian.com/world/2020/mar/14/newborn-baby-tests-positive-for- coronavirus-in-london. Accessed 15 March 2020.
36. Li Y, Zhao R, Zheng S, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. Emerg Infect Dis 2020;26(6).
37. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. J Infect 2020; published online Mar 4. DOI:10.1016/j.jinf.2020.02.028
38. Zhu H, Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr 2020;9:51-60.
39. Zhang L, Zhang L, Jiang Y, et al. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2020;55:E009
40. Chen S, Chen S, Huang B, et al. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2020;49:E005.
41. Chen Y, Peng H, Wang L, et al. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). Front Pediatr 2020; published online Mar 16. DOI: 10.3389/fped.2020.00104
42. Xu, Y., Li, X., Zhu, B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med 2020; published online Mar 13. DOI:10.1038/s41591-020-0817-4
43. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis 2020; published online Feb 28. DOI:10.1093/cid/ciaa198
44. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; published online Mar 9. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
45. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, et al. The use of D- dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;148:27–30.
46. Plante LA, Pacheco LD, Louis JM. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and puerperium. Am J Obstet Gynecol 2019;220:B2.
47. Dharani K, Narendra DM, Kalpalatha KG. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. In: Jeffrey P, Phelan LDP, Michael R. Foley, George R. Saade, Gary A Dildy, and Michael A. Belfort, eds. Critical Care Obstetrics. Wiley- Blackwell;2019:403-418.
48. World Health Organization, WHO. Novel coronavirus technical guidance: patient management. Available

at: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel- coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management. Accessed February 20, 2020.
49. Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza virus and glycemic variability in diabetes: a killer combination? Front Microbiol 2017;8:861. DOI:10.3389/fmicb.2017.00861.
50. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30:269–271.
51. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS- 5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. Proc. Natl.
Acad. Sci. U.S.A. 2020, published online Feb 13. DOI:10.1073/pnas.1922083117.
52. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. N Engl J Med 2019;381:2293-2303.
53. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020;14:72-3.
54. Karunajeewa HA, Salman S, Mueller I, et al. Pharmacokinetics of chloroquine and monodesethylchloroquine in pregnancy. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1186- 92.
55. Kilianski A, Mielech AM, Deng X, Baker SC. Assessing activity and inhibition of Middle East respiratory syndrome coronavirus papainlike and 3C-like proteases using luciferase-based biosensors. J Virol 2013;87:11955-62.
56. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004;59:252-6.
57. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. Int J Infect Dis 2020; published online Mar 12, DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.013
58. Tookey PA, Thorne C, van Wyk J, Norton M. Maternal and foetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. BMC Infect Dis 2016;16:65-75.
59. Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. Toxicol Appl Pharm 1980;52:99-112.
60. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019- nCoV acute respiratory disease. Lancet 2020;395:e30–31, published online Feb 4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
61. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2017;13:234-243.
62. Interim guidance for businesses and employers. Plan, prepare and respond to coronavirus disease 2019. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). February 26, 2020. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019- ncov/community/guidance-business-response.html. Accessed March

14, 2020.
63. James JL, Stone PR, Chamley LW. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. Hum Reprod Update 2006;12:137-44.
64. Basseal JM, Westerway SC, Juraja M, et al. Guidelines for reprocessing ultrasound transducers. Australian Journal of Ultrasound in Medicine 2017;20:30-40.
65. Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, Sermer M. No.225 – Management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS). J Obstet Gynaecol Can 2017;39:130-7.
66. Chilvers RJ, Weisz M. Entonox equipment as a potential source of cross-infection. Anaesthesia 2000;55:176-9.
67. Hui DSC, Chan MTV, Chow B. Aerosol dispersion during various respiratory therapies: a risk assessment model of nosocomial infection to health care workers. Hong Kong Med J 2014;20:9-13
68. Pilu G. AJOG Presents: Practical Advice for Healthcare Workers: COVID-19 and Pregnancy – information for healthcare workers serving in obstetric units. Available at: https://m.facebook.com/watch/?v=1118006391865743&_rdr. Accessed 15 March 2020
69. Interim guidance on breastfeeding for a mother confirmed or under investigation for COVID-19. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). February
19, 2020. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific- groups/pregnancy-guidance-breastfeeding.html. Accessed February 22, 2020.
70. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Information for healthcare professionals. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, United Kingdom. Published 13 March 2020.
71. Woo PCY, Lau SKP, Wong BHL, et al. Longitudinal profile of immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA antibodies against the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in patients with pneumonia due to the SARS coronavirus. Clin Vaccine Immunol 2004;11:665-8.
72. Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, et al. N95 respirators vs medical masks for preventing laboratory-confirmed influenza in health care personnel. JAMA 2019;322:824-33.
73. Interim infection prevention and control recommendations for patients with confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) or persons under investigation for COVID-19 in healthcare settings. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). February 19, 2020. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019- nCoV/hcp/infection-control.html. Accessed February 22, 2020.
74. Tong PS, Ng K, Loke AP, et al. Respiratory consequences of N95-type mask usage in pregnant healthcare workers - a controlled clinical study. Antimicrob Resist Infect Control 2015;4:48-57.
75. Roberge RJ, Kim JH, Powell JB. N95 respirator use during advanced pregnancy. Am J Infect Control 2014;42:1097-100.
76. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? Lancet 2020;395:760-2.
77. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV

infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. Viruses 2020;194. DOI:10.3390/v12020194

78. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID- 19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol 2020; published online Feb 24. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017

79. Jiang X, Gao X, Zheng H, et al. Specific Immunoglobulin G antibody detected in umbilical blood and amniotic fluid from a pregnant woman infected by the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. Clin Diagn Lab Immunol 2004;11:1182–84.

80. Robertson CA, Lowther SA, Birch T, et al. SARS and pregnancy: a case report. Emerg Infect Dis 2004; 10:345–8.

81. Stockman LJ, Lowther SA, Coy K, Saw J, Parashar UD. SARS during pregnancy, United States. Emerg Infect Dis 2004;10:1689–90.

82. Yudin MH, Steele DM, Sgro MD, Read SE, Kopplin P, Gough KA. Severe acute respiratory syndrome in pregnancy. Obstet Gynecol 2005;105:124-7.

83. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST et al. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. Emerg Infect Dis 2004;10:342-4.

84. Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. BMC Infect Dis 2016;16:105 DOI:10.1186/s12879-016-1437-y.

85. Jeong SY, Sung SI, Sung JH, et al. MERS-CoV infection in a pregnant woman in Korea. J Korean Med Sci 2017;32:1717–20.

86. Payne DC, Iblan I, Alqasrawi S, et al. Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Infect Dis 2014;209:1870–2.

87. Park MH, Kim HR, Choi DH et al. Emergency cesarean section in an epidemic of the middle east respiratory syndrome: a case report. Korean J Anesthesiol 2016;69:287-91.

88. Racelis S, de los Reyes VC, Sucaldito MN et al. Contact tracing the first middle east respiratory syndrome case in the Philippines. Western Pac Surveill Response J 2015;27:3-7

Таблица 1: Клинические признаки COVID-19 у беременных, стратифицированные в сравнении с SARS и MERS

Характеристики	COVID-19	SARS	MERS
Количество пациенток	55	17	12
Возраст (лет)	23-40	27-44	31-39
Гестационный срок на момент инфицирования (недель)	Все пациентки в III триместре, за исключением 2 женщин со сроком гестации меньше 28 недель	4-32	4-38
Респираторная коморбидность (к-во)	Отсутствует	Астма (1)	Астма (1), Фиброз легких (1)
Симптомы			
Лихорадка (%)	84*	100	58
Кашель (%)	28*	76	67
Одышка (%)	18*	35	58
Результаты исследований[a]			
Рентген/КТ признаки пневмонии	76*	100*	100*
Лейкоцитоз (%)	38*	40*	50*
Лимфопения (%)	22*	67*	50*
Тромбоцитопения (%)	13*	36*	50*
Осложнения у матерей			
Смертность (%)	0	18	25
ИВЛ (%)	2	35	41
Осложнения у плода			
Выкидыш/мертворождаемость (%)	2	25^	18*
Внутриутробная задержка развития плода (%)	9	13^	9*
Преждевременные роды (%)	43	25^	27*
Неонатальные осложнения			
Неонатальная смертность (%)	2	0^	9*

*Пациенты, по которым нет данных, были исключены из расчетов

^Одна пациентка, прервавшая беременность, была исключена из расчетов

[a]Лейкоцитоз был определен как уровень лейкоцитов в крови более чем 11,000 на кубический мм. Лимфопения была определена как содержание лимфоцитов в крови менее чем 1000 на кубический мм. Тромбоцитопения была определена как содержание тромбоцитов в крови менее чем 150,000 на кубический мм.

Рентген/КТ признаки пневмонии включали затемнения по типу матового стекла, очаговые или билатеральные неоднородные затемнения и интерстициальные патологии.

SARS, тяжелый острый респираторный синдром, MERS, ближневосточный респираторный синдром, рентген грудной клетки, КТ, компьютерная томография, внутриутробная задержка развития плода
Данные, отраженные в таблице, являются объединенными из источников 18, 36-40, 76-78 (COVID-19); 1, 79-83 (SARS); 2, 28, 30, 84-88 (MERS)

Таблица 2: СИЗ для медицинского персонала, осуществляющего уход за беременными женщинами с COVID-19

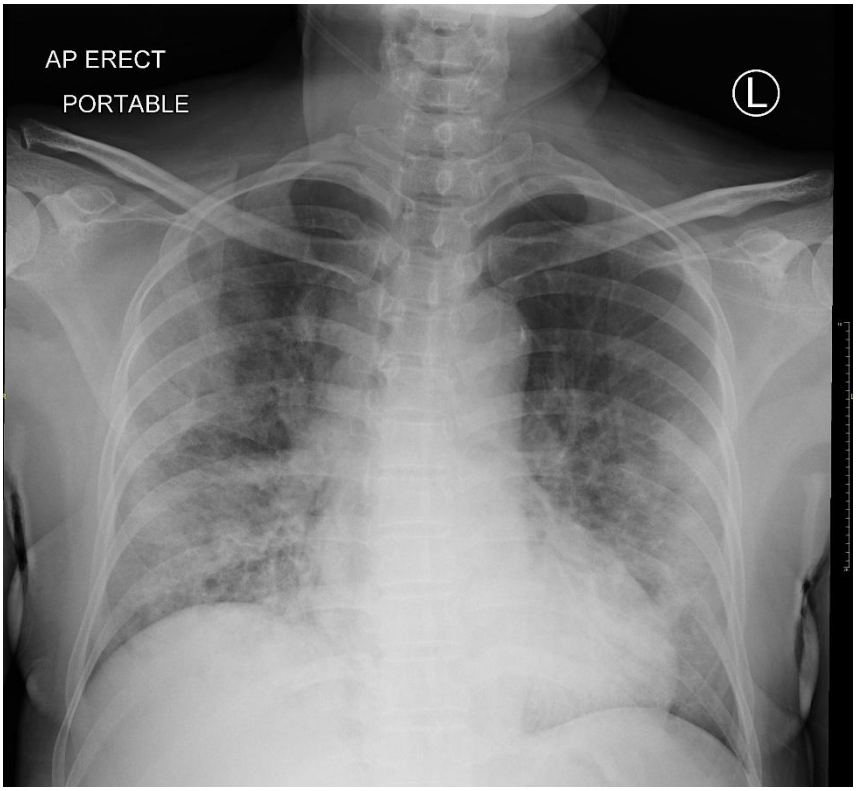
Риск	Примеры клинических приемов в акушерстве	Рекомендованные СИЗ* персонала, контактирующего с пациентами с COVID-19
Низкий риск	• Любые кратковременные встречи > 2 метра от пациента	○ Нет; стандартные меры предосторожности, достаточно хирургической маски
Средний риск	• Акушерское (в том числе вагинальное) обследование • УЗИ (в том числе интравагинальное) • Вагинальные роды или кесарево сечение	○ Хирургическая шапочка ○ Перчатки ○ Лицевой щиток или очки ○ Халат с длинными рукавами ○ Хирургическая маска или респиратор N95/FFP2
Высокий риск	• Использование оксигенотерапии в родах†: Назальная канюля, лицевая маска, маска Вентури или нереверсивной кислородной маски • Материнский коллапс: сердечно-легочная† реанимация и эндотрахеальная интубация†	○ Хирургическая шапочка ○ Перчатки ○ Лицевой щиток или очки ○ Халат с длинными рукавами ○ Респиратор N95/FFP2 или PAPR с фильтром HEPA‡ (рассмотреть для беременных медицинских работников)

* Средства индивидуальной защиты; определяется Occupational Safety and Health Administration (OSHA) как специализированная одежда или оборудование, надеваемое работником для защиты от возбудителей инфекции. К ним относятся респираторы, очки и защитные костюмы.

† Аэрозоль-генерирующие процедуры

‡ Фильтрующий респиратор с принудительной подачей воздуха с HEPA-фильтрами.

Рис. 1 Обзорная рентгенограмма пациентки с COVID-19



Обзорная рентгенограмма при вертикальном положении тела небеременной женщины из Сингапура с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 наглядно показывает двусторонние и периферически распределенные безвоздушные участки уплотнения легочной ткани (консолидация).

Рис. 2 Модель сегрегации рабочих мест в акушерских отделениях во время пандемии

Модель сегрегации рабочих мест в акушерских отделениях

Цели

Обеспечение непрерывности обслуживания

Социальная дистанцированность медицинских работников

Контроль инфекции и облегчение отслеживания контактов

Общие черты каждого отделения:

Независимость

Лечащий врач, ординатор(ы), интерн(ы), сестринский персонал +/- смежный медперсонал (н-р специалист УЗИ)

недели с равномерным распределением выходных и праздни

Амбулаторное отделение

Основные функции

1. Женская консультация
2. Клиника перинатологии и ведения осложненных беременностей
3. Отделение УЗИ
   - Плановое акушерское УЗИ
   - Внутриутробные вмешательства

* Измерение температуры

* Разместить пациентов по зонированным группам†

* Отложите несущественные УЗИ

* Направьте пациентов с низким уровнем риска в пункт первичной медицинской помощи

* Рассмотреть вопрос об отсрочке ЭКО

† - *Облегчает отслеживание контакта, если позже тесты пациента на COVID-19 будут положительны*

Стационар

Основные функции

1. Ведение всех антенатальных беременных, которые нуждаются в госпитализации
2. Ведение всех послеродовых пациенток
3. Предоставление акушерской помощи пациенткам, направленных другими специалистами (включая инфицированных пациентов)

† - *ERAS – ускоренная реабилитация после операции*

Предродовое и родильное отделение

Основные функции

1. Ведение пациентов в родильной палате
2. Выполнение плановых и ургентных кесаревых сечений

* Измерение температуры в приемном отделении

* СИЗ соответственно степени риска (см. Рис. 3)

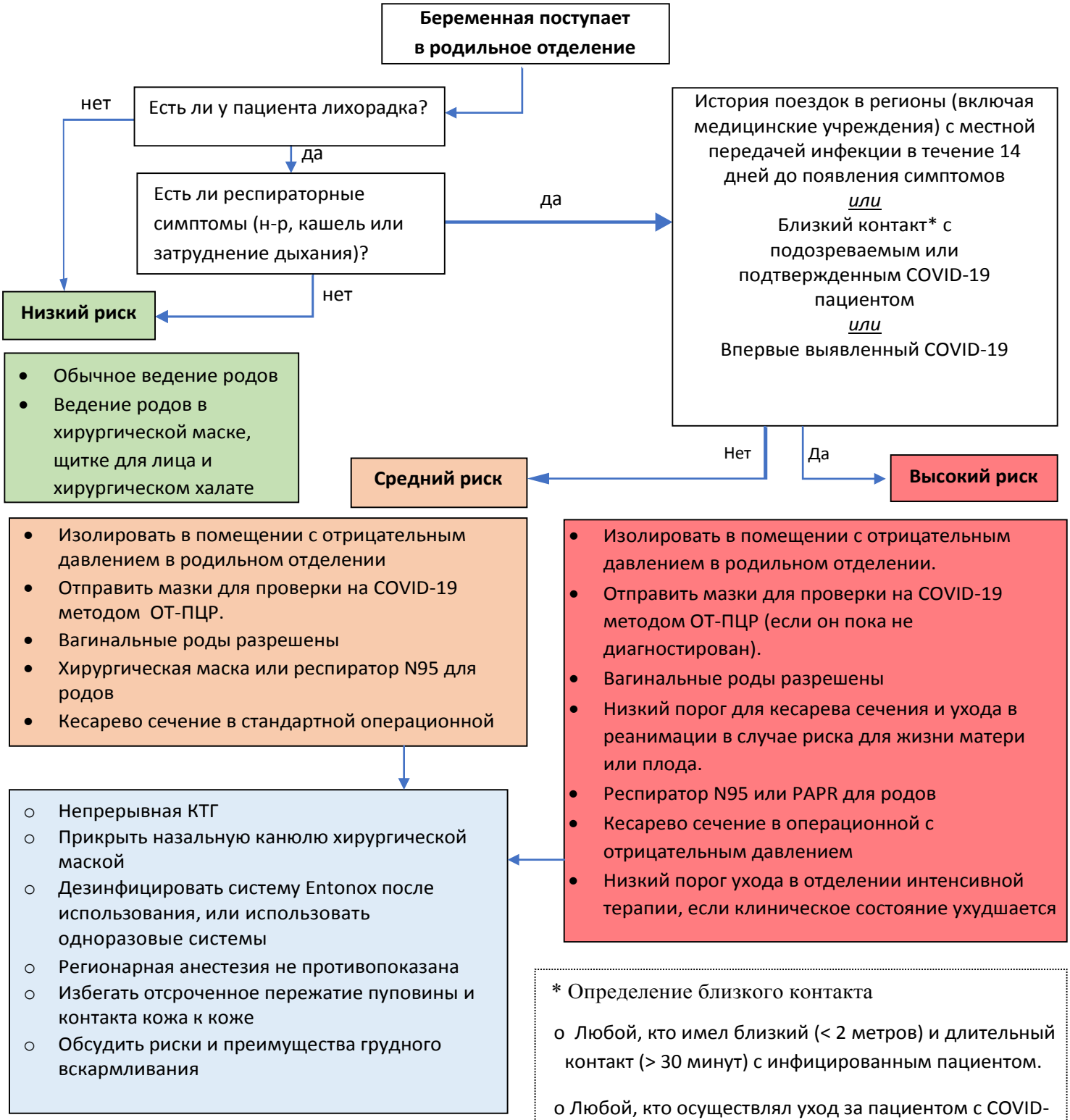
* Непрерывный электронный мониторинг плода

* Кесарево сечение† в операционных с отрицательным давлением

† - *При КС с кривыми ЧСС плода категории III NICHD, переодевание СИЗ занимает много времени и может повлиять на интервал между родами – пациенты должны быть проинформированы о задержках*

Минимальный физический контакт между персоналом отделений как в госпитале, так и вне его уменьшает риск перекрестной инфекции

Рис. 3 Триаж в родильном отделении



* Определение близкого контакта

- Любой, кто имел близкий (< 2 метров) и длительный контакт (> 30 минут) с инфицированным пациентом.
- Любой, кто осуществлял уход за пациентом с COVID-19, например, медицинский работник или член семьи.
- Любой, кто останавливался в одном помещении с пациентом с COVID-19.

На основе материалов Министерства Здравоохранения Сингапура

Условные обозначения к рисункам

Рис. 1

Наименование: Обзорная рентгенограмма пациентки с COVID-19

Сопроводительная надпись: Обзорная рентгенограмма при вертикальном положении тела небеременной женщины из Сингапура с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 наглядно показывает двусторонние и периферически распределенные безвоздушные участки уплотнения легочной ткани (консолидация).

Рис. 2

Наименование: Организация перинатальных услуг

Сопроводительная надпись: Схематичный наглядный пример модели сегрегации рабочих мест в акушерских отделениях для обеспечения бесперебойной работы и инфекционного контроля

Рис. 3

Наименование: Триаж в родильном отделении

Сопроводительная надпись: Схематичный наглядный пример модели для стратификации риска у акушерских пациентов, находящихся в родильном отделении