ОТРАЖЕНИЕ НА КОВИД-19 ВЪРХУ БРЕМЕННАТА И ПЛОДА

Емил Ковачев[1,2], Симона Анжел[1,2], Антоанета Цветкова[1,3], Светлана Радева[1,2], Силвия Димова[1,2]

[1]Медицински университет – Варна
[2]СБАГАЛ „Проф. д-р Д. Стаматов“ – Варна
[3]Медицински колеж, Медицински университет – Варна

THE IMPACT OF COVID-19 ON THE PREGNANT WOMAN AND THE FETUS

Emil Kovachev[1,2], Simona Anzhel[1,2], Antoaneta Tsvetkova[1,3], Svetlana Radeva[1,2], Silviya Dimova[1,2]

[1]Medical University of Varna
[2]SBAGAL Prof. Dr. D. Stamatov, Varna
[3]Medical College, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Настоящият обзор представя актуалната заболеваемост от КОВИД-19 и влиянието на вируса SARS-CoV-2 върху протичането на бременността. Авторите разглеждат последните препоръки на дружествата по Акушерство и гинекология в Европа и света относно ваксинацията и степента на вертикална трансмисия на инфекцията, нейното отражение върху бременната, плода и родилката.

Ключови думи: *КОВИД-19, бременност, инфекция, ваксинация, фетус*

ABSTRACT

This review presents the current incidence of COVID-19 and the impact of the SARS-CoV-2 virus on the course of pregnancy. The authors review the latest recommendations of obstetric and gynecological societies in Europe and the world regarding vaccination and the degree of vertical transmission of the infection and its impact on the pregnant woman, the fetus, and the mother.

Keywords: *COVID-19, pregnancy, infection, vaccination, fetus*

ВЪВЕДЕНИЕ

Днес в световен мащаб доминиращата тема е КОВИД-19 (над 514 млн.), като починалите досега са около 6,3 милиона. В България до 09.06.2022 г. са екзетирали 37 188. Основният мотив за поставянето на бременните жени в уязвима група е предпазливостта, знаейки, че някои вирусни инфекции протичат по-тежко при бременни жени.

Според литературни данни през 2009 г. по време на пандемия с грипен вирус H1N1 (свински грип) честотата на тежко протичащите пневмонии, остър респираторен дистрес синдром, необходимостта от механична вентилация и смъртност при бременни е била сравнително по-висока в сравнение с тази при небременни жени в същата възрастова група. Подобни данни са описани и по време на пандемията от SARS (Торс, 2002-2003 г., 8098 са заразени и 775 умират от 17 държави - 9,6% леталитет) и MERS (камилска треска, 2012 г. в Саудитска Арабия, над 2500 случаи до януари 2021 г. и умират около 34%). Броят на заразените бременни е бил 1%, а 5% е броят на смъртните случаи.

Съществува терминът надвишената (извънредна) смъртност за даден период от време, който се дефинира като броя починали в повече от очакваното (нормалното) за даден времеви период. Надвишената (извънредна) смъртност се

ползва като най-точния индикатор за жертвите на пандемията (преки и косвени). Освен официално регистрираните починали от КОВИД-19 се включват и починали от КОВИД-19, без да бъдат официално регистрирани, както и починали вследствие на ненавременното лечение на други заболявания, причинено от претоварването на здравната система.

За България надвишената смъртност е около 69 000 души (малко повече от 1% от населението на страната), като надвишената смъртност за периода (P-score) е около 30%. Редица източноевропейски държави като например Полша, Унгария, Чехия са дали около 2 до 2.5 пъти по-малко жертви от България на глава от населението, а Гърция 3.8 пъти по-малко жертви отколкото у нас (13).

Симптоматика

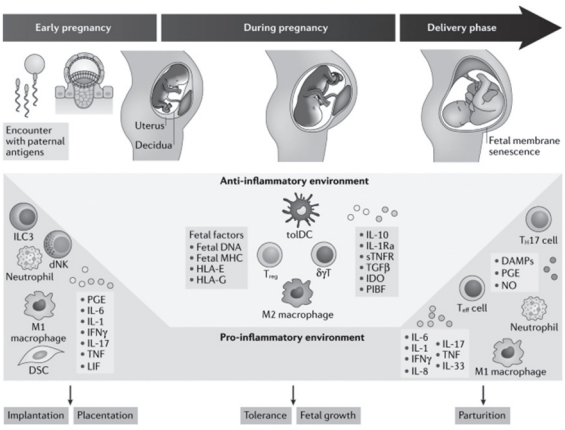
Според последни данни най-честите симптоми при над 64 000 бременни от цял свят с потвърдена инфекция са: фебрилитет (40%), кашлица (41%), миалгия (19%), диспнея (21%), загуба на мирис и вкус (14%). Симптоми като температура и миалгия са по-рядко срещани при бременни в сравнение с небременни в един и съща възрастова група.

Редица проучвания откриват корелация между инфекцията със SARS-CoV-2 по време на бременност и нарастващия риск от малформации на плода, преждевременно раждане, фетална растежна ретардация, хипертонични усложнения и гестационен диабет (7,18,19), докато връзката между инфекцията, мъртвораждания и спонтанните аборти е все още обект на дискусии (7,8,10,16).

КОВИД през първи триместър

Имунната система на майката се адаптира и променя с растежа и развитието на плода в различните етапи на бременността (фиг. 1), което преминава от проинфламаторно състояние (полезно за имплантация и плацентация на ембриона) през първи триместър до антиинфламаторно състояние (полезно за растежа на плода) през втория триместър. През третия триместър достига второ проинфламаторно състояние (в подготовка за началото на раждането) (5).

Като се има предвид, че бременните са в провъзпалително състояние през първия и третия триместър, SARS-CoV-2-индуцираната цитокинова буря може да доведе до по-тежко възпалително състояние при тези жени. В допълнение появата на възпаление при майката в резултат на вирусни инфекции по време на бременност може да засегне различни аспекти на мозъка на плода и може да доведе до широк спектър от неврологични дисфункции и поведенчески фенотипове.



Фиг. 1. Имунологична адаптация през бременността

Инфекцията със SARS-CoV през първия триместър на бременността предразполага към спонтанни аборти, заедно с другите описани вирусни епидемии, при които честотата на спонтанните аборти е повишена. Според различни проучвания заболяването има благоприятен ход в началото на бременността, за разлика от втори и трети триместър (ПР, IUGR, по-тежко протичане на заболяването).

Метаанализ на 208 публикации, 11 от които систематични обзори върху КОВИД-19 и бременност за периода 2019-2020 г. установява повишен риск от спонтанен аборт преди 24 г.с. при бременни, позитивни на SARS-CoV-2 (9). Повечето проучвания сочат, че основен патогенетичен механизъм при абортите е плацентарна инсуфициенция поради вирусно обусловено възпаление на плацентата, която може да доведе до фетална растежна ретардация и мисед аборт с напредване на бременността. Същите резултати се докладват в наскоро публикувано едноцентрово проучване през 2022 г., според което честотата на спонтанните аборти нараства при по-ранен срок на инфектиране в първи триместър.

Вертикална трансмисия

Множество съобщения включват резултати от новородени с положителни тестове за SARS-CoV-2. В много случаи не става ясно дали инфекцията възниква вътреутробно, по време на раждането, дали предаването се случва от заразената майка, или от асимптомен болничен персонал непосредствено след раждането. Наличието на тестове за антитела обаче дава нови доказателства, че може да възникне вертикално предаване. При тези бебета се наблюдава повишен титър на IgM и IgG. Въпреки че IgG може да се прехвър-

ля пасивно от майката на фетуса вътреутробно, IgM има по-голямо молекулно тегло и не може да премине през плацентата. По този начин циркулирането на SARS-CoV-2 IgM в новороденото показва вертикално предаване на вируса.

Безспорно един от най-интересните въпроси е съществуването на трансплацентарен механизъм за предаване на вируса от майката на плода (0,7% - 0,9%) (21). Доказано е, че ACE2 играе ролята на рецептор, спомагащ за навлизане на SARS-Cov2 в клетките. Този рецептор се експресира от епителните клетки на белия дроб, червата, бъбреците и кръвоносните съдове. Локализацията на ACE2 (SARS-CoV-2 рецептор) е слаба от стромалната страна на вилозния синцитиотрофобласт, както е експресията на трансмембранна серинова протеаза 2 (TM-PRSS2, активиращ ко-фактор за навлизане на вирусни частици) върху ендотелиума на майката, което частично обяснява рядката вертикална трансмисия (20).

Установено е, че ACE-2 рецептори се откриват на повърхността на плацентарните и децидуалните клетки, което може да предразположи предаването на инфекцията от майката на плода. Експресията на SARS-CoV-2 е открита в проби, взети от плацентите на жени във втори триместър, но остава неясно дали наличието на вирус се дължи на първична инфекция. Наличието на вирусна инфекция на плацентарните клетки не означава задължително, че има наличие на инфекция или увреждане на плода.

През март 2022 г. анализ на 43 публикации на случаи с доказана чрез PCR неонатална COVID инфекция след раждане установява, че честотата на вертикална трансмисия на корона вирус е 7,15% (според различните източници 3% - 8%) (23).

Систематичен анализ установява, че сред 936 новородени, родени от майки, заразени с COVID-19, 27 са положителни за вирусна РНК за SARS-CoV-2 (назофарингеален секрет) и тестът за SARS-CoV-2 вирусна РНК в кръвта на новороденото е положителен при 2,9% (1/34), 7,7% (2/26) от плацентарните проби и 9,7% (3/31) от фекални/ректални проби, според което са налице данни за вертикална трансмисия на SARS-CoV-2 тогава, когато инфекцията се появи в трети триместър на бременността (12).

Отражение на КОВИД върху бременността

Epelboin et al. провеждат ретроспективно кохортно проучване на 244 654 раждания на деца след 22 г.с. в периода януари-юни 2020 г. (първата вълна от КОВИД). 874 от раждания са на КОВИД-позитивни родилки. Авторите установяват, че бременните заразени с КОВИД са в по-напреднала възраст, с по-висок BMI, фамилна анамнеза за артериална хипертония и поне една предходна бременност и раждане. Бременните с КОВИД са със значително по-висок риск от преeклампсия/еклампсия, хориоамнионит, преждевременно раждане, фетален дистрес синдром, постпартална хеморагия, оперативно родоразрешение и нужда от хоспитализация в интензивен сектор (3).

Установено е, че майчината инфекция със SARS-CoV-2 се свързва с повишена честота на нарушения в неврологичното развитие при новородените, особено нарушения в двигателната функция или речта през първите 12 месеца след раждането. Бебетата, родени от жени, ваксинирани по време на бременност, особено през третия триместър, са протектирани вследствие трансплацентарен трансфер на майчини антитела и са с 61% ниска вероятност да бъдат приети в болница с КОВИД-19 през първите шест месеца след раждането (6).

Националното звено за перинатална епидемиология на Oxford Population Health (NPEU), включващо информация от 194 болници в Обединеното Кралство, публикува доклад относно компликациите за бременността след КОВИД инфекция след анализ на данни за 1.1 милиона раждания (22). Жените с тежка инфекция с КОВИД-19 в сравнение с тези с лека и умерена са с повишен риск от неблагоприятни последици за бременността като:

- Повишена честота на преждевременно раждане (преди 32 седмици от бременността): 22,6% срещу 2,7%;
- 50 пъти по-висок дял на цезарово сечение;
- По-висок дял на мъртвораждания (3,3% срещу 1,2%);
- 12 пъти по-висок риск за лечение на новородените в интензивен сектор.

Рисковете от преждевременно раждане и по-тежко протичане на инфекцията са умерено повишени при бременни със SARS-Cov-2 инфекция, особено след 28 г.с. Това налага своевременно и без отлагане да се проведат всички изследвания, включително и образни, които се прилагат и при небременни. Според СЗО SARS-Cov-2 инфекцията не е индикация сама по себе си за раждане чрез цезарово сечение. Раждането би следвало да бъде по акушерски индикации, индивидуално преценени във всеки отделен случай. Изключение от горната препоръка представляват случаите в трети триместър (след 28г.с.) с тежки усложнения на бременната и необходи-

мост от дихателно подпомагане. В тези случаи, в интерес на лечението на бременната, може да се наложи да се предприеме бързо родоразрешение чрез цезарово сечение (24). В ранни срокове на бременността, когато плодът не е витален, а матката не повдига диафрагмата и не затруднява дишането, не се налага прекъсване на бременността само заради наличието на SARS-Cov-2 инфекция.

Ваксини и бременност

Центровете за контрол и превенция на заболяванията (CDC) проследяват над 30 000 ваксинирани жени, които са били бременни по време на ваксинацията. Близо 1800 бременни са предоставили детайлна информация относно здравословното си състояние след ваксинация и влиянието на ваксината върху бременността. До този момент не са установени различни странични ефекти като тези при небременни.

Счита се, че няма рискове - практически или теоретични, които да надвишават потенциалните ползи от ваксинацията за бременни жени. FIGO подкрепя предлагането на ваксинация срещу COVID-19 на бременни и кърмещи жени. По последни данни от април 2022 г. СЗО препоръчва ваксинацията при всички жени, които са бременни, планират забременяване или кърмят (4,24).

Американският колеж по акушерство и гинекология препоръчва ваксинацията срещу КОВИД по време на бременност, като последната може да се извърши във всеки триместър от бременността (1).

По последни литературни данни апликацията на 2-дозова иРНК ваксина срещу КОВИД-19 по време на бременност може да защити новородените на възраст до 6 месеца срещу риска от хоспитализация с COVID-19: това явление изглежда се засилва сред майките, ваксинирани по-късно по време на бременност (2). Във връзка с това се наблюдава значително намаляване на нивата на анти-SARS-CoV-2 антитела по време на бременност при жени, ваксинирани в ранна бременност, което намеква за релевантно въздействие на времето на антенаталната имунизация срещу SARS-CoV-2 и трансплацентарния трансфер на антитела, който може потенциално да повлияе на неонаталната серопротекция (15).

При консултиране на пациентките относно необходимостта от ваксинация и съотношението полза/риск можем да обсъдим следните опорни точки:

- Докато известният абсолютен риск е нисък, бременността е свързана с повишен риск от тежко заболяване на майката, прием в интензивно отделение, механична вентилация и смърт;
- Съществува известен повишен риск от усложнения от КОВИД-19 при бременни пациентки със съпътстващи здравословни състояния (например диабет, затлъстяване, нарастваща възраст и сърдечносъдови заболявания);
- Съществува повишен риск за определени расови и етнически групи.

В проучване сред 18 457 ваксинирани бременни, публикувано през януари 2022 г., е установено, че неваксинираните жени са изложени на по-висок риск от усложнения при заразяване с вируса SARS-CoV-2. От 4950 потвърдени случая на Covid-19 по време на бременност 77,4% не са били ваксинирани, докато 11,5% и 11,1% са съответно частично или напълно ваксинирани. Сред неваксинираните майки 19,5% са хоспитализирани, за разлика от 8,3% от частично ваксинираните жени и 5,1% от напълно ваксинираните. Единствените документирани смъртни случаи на плода или новороденото са наблюдавани при неваксинирани жени с положителни симптоми на КОВИД-19. Повечето бременни жени, изложени на КОВИД-19, съобщават за леки или липсващи симптоми, но по-тежките усложнения при бременност са свързани със симптоматични неваксинирани пациентки (17).

Проучване върху фертилитета на Американското дружество по репродуктивна медицина не установява разлика в процента на успешна имплантация при пациентки след COVID ваксина или след преболедуване.

Бъдещето на КОВИД ваксините

Вариант Omicron е атенюиран най-вероятно чрез пренасочване в друг гостоприемник (гризачи) и обратно прескачане в човек или чрез многократни пасажи под постоянен натиск на компрометирана имунна система при индивиди с имунодефицитни състояния. Вариант Omicron е най-заразният от познатите досега варианти и макар с отслабена вирулентност е в състояние да причинява тежко заболяване, особено при възрастни и хора със съпътстващи хронични заболявания.

КОВИД-19 и кърмене

Новородените и кърмачетата са изложени на нисък риск от КОВИД-19 инфекция. Според СЗО майката и бебето трябва да имат контакт при раждането независимо от състояние-

то на майката (с изключение на родилка с тежка симптоматика)

Настоящите насоки са майките да продължат да кърмят, дори ако те са дали положителен резултат по време на раждането и следродилния период. Трябва да се следват основни хигиенни съвети и миене на ръцете, а жените с потвърден КОВИД-19 трябва да носят медицинска маска, докато хранят новороденото. Като се има предвид, че неонаталната инфекция обикновено е лека и често асимптоматична, ползите от кърменето могат да надвишат потенциалния риск от предаване.

Според Центъра за превенция и контрол на заболяванията и препоръките на Китайската асоциация по акушерство и гинекология новородените на майки с потвърдена КОВИД-19 вирусна инфекция трябва да бъдат изолирани за 14 дни, до пълното излекуване на майката. Само когато майката даде два отрицателни PCR теста (с интервал от 1 ден) и при информирано съгласие, майката и детето могат да бъдат в една стая.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG– COVID-19 Vaccines and Pregnancy: Key Recommendations and Messaging for Clinicians, January 2022.
2. Dick A., Rosenbloom J. I., Gutman-Ido E., Lessans N., Cahen-Peretz A., Chill H. H. Safety of SARS-CoV-2 Vaccination during Pregnancy-Obstetric Outcomes from a Large Cohort Study. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22, 166. doi:10.1186/s12884-022-04505-5
3. Epelboin S, Labrosse J, De Mouzon J, et al. Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study. PLoS Med. 2021;18(11):e1003857. doi:10.1371/journal.pmed.1003857.
4. FIGO statement Covid vaccination for pregnant and breastfeeding woman, March 2021.
5. Förger, F., Villiger, P.M. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. Nat Rev Rheumatol. 2020; 16, 113–122. https://doi.org/10.1038/s41584-019-0351-2.
6. Halasa NB, Olson SM, Staat MA, et al. Overcoming COVID-19 Investigators Overcoming COVID-19 Network. Effectiveness of maternal vaccination with mRNA covid-19 vaccine during pregnancyagainst covid-19-associated hospitalization in infants aged <6 months—17 states, July 2021-January2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:264-70. doi: 10.15585/mmwr.mm7107e3 pmid: 35176002.
7. Jamieson D. J., Rasmussen S. A. An Update on COVID-19 and Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022; 226, 177–186. doi:10.1016/j.ajog.2021.08.054.
8. Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S. A., Abbasi H., Mirjalili S. R., Behforouz A., et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. Fetal Pediatr. Pathol. 2020; 39, 246–250. doi:10.1080/15513815.2020.1747120.
9. Kazemi S., Bahareh Hajikhani, Hamidreza Didar, Sareh Sadat Hosseini, Sara Haddadi, Farima Khalili, Mehdi Mirsaeidi, Mohammad Javad Nasiri, COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic: A systematic review, PLOS ONE, 2021, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255994.
10. Khalil A., von Dadelszen P., Draycott T., Ugwumadu A., O'Brien P., Magee L. Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery during the Covid-19 Pandemic. JAMA. 2020; 24, 705–706. doi:10.1001/jama.2020.12746.
11. Kiremitli S, Kiremitli T, Ulug P, Kirkinci A, Kurnuc FZ, Yilmaz N, Dinc K, Yilmaz BK, Gul OI, Uzel K. Does being infected with SARS-CoV-2 in the first-trimester increase the risk of miscarriage? An Acad Bras Cienc. 2022; 2;94(2):e20211283. doi: 10.1590/0001-3765202220211283.
12. Kotlyar A, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2020; 224:35–53. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049.
13. Raganchev A., Marinov G., Mladenov M., The demographic and geographic impact of the COVID pandemic in Bulgaria and Eastern Europe in 2020, Scientific Reports, 2022; 12:6333.
14. Randy S. Morris, SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility, F&S Reports, Volume 2, Issue 3, 2021; Pages 253-255, ISSN 2666-3341, https://doi.org/10.1016/j.xfre.2021.05.010.
15. Rottenstreich A., Zarbiv G., Oiknine-Djian E., Vorontsov O., Zigron R., Kleinstern G., et al. The Effect of Gestational Age at BNT162b2 mRNA Vaccination on Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Antibody Levels. Clin. Infect. Dis. official Publ. Infect. Dis. Soc. America. 2022; 135. doi:10.1093/cid/ciac135
16. Smith V., Seo D., Warty R., Payne O., Salih M., Chin K. L., et al. Maternal and Neonatal Outcomes Associated with Covid-19 Infection: a Systematic Review. PLoS One. 2020: 15, e0234187. doi:10.1371/journal.pone.0234187.
17. Stock, S.J., Carruthers, J., Calvert, C. et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. Nat Med. 2022; 28, 504–512. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01666-2

18. Thomas P., Alexander P. E., Ahmed U., Elderhorst E., El-Khechen H., Mammen M. J., et al. Vertical Transmission Risk of SARS-CoV-2 Infection in the Third Trimester: A Systematic Scoping Review. J. Maternal-Fetal Neonatal Med. 2020; 1, 1–8. doi:10.1080/14767058.2020.1786055.

19. Timircan M, Bratosin F, Vidican I, et al. Exploring Pregnancy Outcomes Associated with SARS-CoV-2 Infection. Medicina (Kaunas). 2021;57(8):796. doi:10.3390/medicina57080796

20. Vimercati, A.; De Nola, R.; Trerotoli, P.; Metta, M.E.; Cazzato, G.; Resta, L.; Malvasi, A.; Lepera, A.; Ricci, I.; Capozza, M.; et al. COVID-19 Infection in Pregnancy: Obstetrical Risk Factors and Neonatal Outcomes—A Monocentric, Single-Cohort Study. Vaccines 2022; 10, 166. https://doi.org/10.3390/ vaccines10020166

21. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020; 11:1–7. doi: 10.1038/ s41467-020-17436-6.

22. Vousden N, Rema Ramakrishnan, Kathryn Bunch, Edward Morris, Nigel Simpson, Christopher Gale, Pat O'Brien, Maria Quigley, Peter Brocklehurst, Jennifer J. Kurinczuk, Marian Knight, Management and implications of severe COVID-19 in pregnancy in the UK: data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort, AOGS, Issue4. 2022; 101:461-470

23. Wake AD. Intrauterine Vertical Transmission of SARS-CoV-2 Infection Among Confirmed Cases of Pregnant Women: „A Double Burden for the Pregnant Women"-A Systematic Review. Glob Pediatr Health. 2022;9:2333794X221089765. doi: 10.1177/2333794X221089765.

24. WHO Covid vaccines Advice, 13 April 2022.

Адрес за кореспонденция:
Симона Анжел
Катедра по акушерство и гинекология
ул. „Проф. Марин Дринов" 55
Варна, 9000
e-mail: simona.ivanova7@abv.bg