Nėštumas ir COVID-19: rizika bei padariniai. Atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga

Pregnancy and COVID-19 Infection: Risk, Consequences. Case Presentation and Literature Review

Gabriele Jaskeviciute[1], Ligita Jancoriene[1]
1 Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius University.
ligita.jancoriene@santa.lt



Gabrielė Jaskevičiūtė
Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto Klinikinės
medicinos instituto Infekcinių ligų
ir dermatovenerologijos klinika



Prof. Ligita Jančorienė
Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto Klinikinės
medicinos instituto Infekcinių ligų ir
dermatovenerologijos klinika

Santrauka

Nėštumas – laikotarpis, kai vyksta įvairūs fiziologiniai pokyčiai, įskaitant imuninės sistemos pokyčius, dėl kurių moters organizmas tampa mažiau atsparus infekcijoms, tarp jų ir SARS-CoV-2. Sergant sunkios formos COVID-19, dėl citokinų audros gali vystytis kvėpavimo sistemos, kitų organų nepakankamumas, hiperkoaguliacija, todėl padidėja preeklampsijos, placentos atšokimo ir vaisiaus augimo sulėtėjimo rizika. Dėl SARS-CoV-2 infekcijos sukeltos pneumonijos gali išsivystyti hipoksija, todėl sutrinka vaisiaus vystymasis, įvyksta vaisiaus ar motinos mirtis. Tyrimais įrodyta, kad, susirgus COVID-19 nėštumo metu, padidėja vaisiaus ir motinos mirties rizika. Įvairių tyrimų duomenimis, COVID-19 nėščiosioms kelia didelę sunkios klinikinės eigos ir pneumonijos išsivystymo bei hospitalizacijos į reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių riziką. Nustatyta vaisiaus augimo sulėtėjimo ir priešlaikinio gimdymo rizika. Šių komplikacijų rizika didesnė nėščiosioms, sergančioms gretutinėmis ligomis, pavyzdžiui, cukriniu diabetu, arterine hipertenzija, nutukimu.

Šiame darbe pateikiamas klinikinis atvejis, iliustruojantis galimus neigiamus COVID-19 padarinius ir riziką nėštumo metu. 29 metų nėščioji antrame nėštumo trimestre užsikrėtė SARS-CoV-2. Pacientei išsivystė kritiškai sunki COVID-19 forma. Dėl abipusės pneumonijos, sunkios hipoksijos, hipovoleminio šoko kritinio sunkumo būklės pacientė buvo hospitalizuota į reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių. Taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija ir venoveninė ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (VV EKMO). Dėl vaisiaus žūties buvo užbaigtas nėštumas. Pacientė 44 dienas gydyta stacionare, taikyta 2 etapų reabilitacijos programa. Vėliau reabilitacija pratęsta ambulatoriškai.

Vakcinos nuo COVID-19 nėščiosioms yra saugios ir veiksmingos, todėl rekomenduojamos siekiant sumažinti infekcijos ir jos komplikacijų riziką. Skiepijimas suteikia tam tikrą apsaugą naujagimiui, motinos antikūnams patenkant į vaisiaus organizmą per placentą. Kad būtų sumažinta COVID-19 rizika, nėščiosioms rekomenduojama laikytis prevencijos priemonių.

Reikšminiai žodžiai: SARS-CoV-2, COVID-19, nėštumas, dirbtinė plaučių ventiliacija, venoveninė ekstrakorporinė membraninė oksigenacija.

Summary

Pregnancy is a period of physiological changes in a woman's body, including changes in the immune system, which make the body less resistant to infections, including SARS-CoV-2. In severe COVID-19, an excessive immune response – a cytokine storm – can lead to respiratory and other organ failure and hypercoagulability, increasing the risk of pre-eclampsia, placental abruption and fetal growth restriction. Pneumonia caused by COVID-19 can lead to hypoxia, which can impair fetal development and even result in fetal or maternal death. Studies in pregnant women have shown that infection with SARS-CoV-2 increases the likelihood of a severe clinical course of COVID-19, the death, the development of pneumonia, the need for intensive care unit treatment, the risk of preterm birth, and the risk of intrauterine growth restriction for gestational age. The risk of these complications is higher in pregnant women with comorbidities, for example, diabetes, hypertension or obesity. This paper describes a clinical case illustrating the potential adverse consequences and risks of COVID-19 in pregnancy. A 29-year-old pregnant woman was infected with SARS-CoV-2 in the second trimester of pregnancy and developed a critically severe, rapidly progressive form of COVID-19. Due to bilateral pneu-

monia, severe hypoxia and hypovolemic shock, the patient was admitted to the intensive care unit. Artificial pulmonary ventilation and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO) were applied. The pregnancy was terminated due to fetal death. The patient was treated in hospital for 44 days with a two-phase rehabilitation programme, followed by outpatient rehabilitation.

COVID-19 vaccines are safe and effective in pregnant women and are recommended to reduce the risk of infection and complications. The vaccination also provides some protection for the newborn by allowing maternal antibodies to enter the fetus through the placenta. Pregnant women are advised to follow preventive measures to reduce the risk of COVID-19 infection.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pregnancy, mechanical ventilation, venovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Įvadas

COVID-19 – SARS-CoV-2 sukelta ūminė kvėpavimo takų infekcija [1]. SARS-CoV-2 yra apgaubtas, nesegmentuotas virusas, priklausantis beta koronavirusų šeimai [2]. Tai yra 7 žinomas koronavirusas, gebantis užkrėsti žmogų. Kiti 4 koronavirusai (229E, NL63, OC43, ir HKU1) sukelia tik neryškius peršalimo simptomus. SARS-CoV ir MERS-CoV yra betakoronavirusams priklausantys virusai, kurie sukėlė gyvybei pavojingų (mirštamumas nuo SARS-CoV – 10 proc., nuo MERS-CoV – 37 proc. [3]) kvėpavimo takų infekcijų protrūkius 2003 metais ir 2012 metais. SARS-CoV-2 genomas yra 79 proc. identiškas SARS-CoV genomui [1].

COVID-19, pirmą kartą nustatyta Uhane (Kinija), greitai išplito po visą pasaulį ir sukėlė pandemiją [4, 5]. 2023 metų gegužės 3 dienos Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, buvo nustatyta 765 222 932 patvirtintų COVID-19 atvejų pasaulyje, iš kurių 6 921 614 atvejų baigėsi mirtimi [6].

Naujojo koronaviruso (SARS-CoV-2) sukelta COVID-19 pandemija tapo pasauline sveikatos apsaugos sistemos problema, nuo kurios nukentėjo įvairaus amžiaus žmonės, taip pat ir nėščiosios. Nuo pandemijos pradžios naujasis koronavirusas kėlė susirūpinimą, kokią įtaką jis gali daryti besilaukiančioms moterims vystant specifiniams imuninės sistemos pokyčiams, dėl kurių jos tampa pažeidžiamesnės infekcijų. SARS-CoV-2 infekcijos poveikis nėštumui – aktyviai tyrinėjama sritis dėl galimo poveikio motinos, vaisiaus ir naujagimio būklei [7].

COVID-19 ir nėštumo sąveikos mechanizmas nėra iki galo nustatytas, tačiau yra pagrįsti keli galimi mechanizmai. Nėštumas yra susijęs su imuninės sistemos pokyčiais, kurie padeda apsaugoti besivystantį vaisių, bet taip pat gali padidinti nėščiosios jautrumą virusinėms infekcijoms, įskaitant ir COVID-19. SARS-CoV-2 infekcija gali sukelti įvairių organų, pavyzdžiui, kvėpavimo ir kardiovaskulinės sistemos, uždegimą bei pažeidimą, o tai daro neigiamą įtaką besivystančiam vaisiui. Sunki COVID-19 sukelia citokinų audrą – stiprų imuninį atsaką, kuris gali sukelti organų nepakankamumą, hiperkoaguliacijos būseną, todėl padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika. Dėl to gali padidėti nėštumo komplikacijų, pavyzdžiui, preeklampsijos, placentos atšokimo, vaisiaus augimo sulėtėjimo, rizika. COVID-19 gali sukelti hipoksiją, kuri neigiamai veikia vaisiaus vystymąsi. Galiausiai COVID-19 gali būti perduodama iš motinos kūdikiui nėštumo, gimdymo ar žindymo metu. Vertikalaus perdavimo rizika yra nedidelė, tačiau galima, o šio perdavimo rizika ir padariniai vis dar yra tiriami. COVID-19 ir nėštumo sąveikos mechanizmas apskritai yra sudėtingas. Jis apima imuninės sistemos pokyčių, uždegimo, hiperkoaguliacijos, hipoksijos ir galimo vertikalaus perdavimo derinį [8].

Remiantis turimais duomenimis, COVID-19 sergančioms nėščiosioms dažniau pasireiškia sunki ligos forma, todėl joms dažniau prireikia hospitalizacijos. Tyrimai atskleidė, kad COVID-19 sergančioms nėščiosioms dažniau prireikia hospitalizacijos į intensyviosios terapijos skyrių, mechaninės ventiliacijos ir yra didesnė mirties rizika, palyginti su SARS-CoV-2 užsikrėtusiomis negimdžiusiomis moterimis. Nėščiosioms, sergančioms cukriniu diabetu, arterine hipertenzija ar kitomis lėtinėmis ligomis, padidėja rizika susirgti sunkia COVID-19. Yra duomenų, kad COVID-19 nėštumo metu gali padidinti nepalankių nėštumo padarinių, pavyzdžiui, priešlaikinio gimdymo, preeklampsijos, vaisiaus vystymosi sulėtėjimo, riziką [9]. COVID-19 nėštumo metu gali turėti įtakos motinos psichikos sveikatai, padidinti nerimą ir depresiją. Dėl pandemijos pasikeitė ir prenatalinės priežiūros, gimdymo paslaugų teikimas, o tai dar labiau padidino motinos stresą bei nerimą [10].

Siekiant sumažinti COVID-19 riziką nėščiosioms, rekomenduojama laikytis prevencijos priemonių – tinkamos rankų higienos, dėvėti kaukes, vengti didelių susibūrimų. Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai turėtų žinoti apie galimą COVID-19 poveikį nėščiosioms ir vaisiui. Glaudus akušerių, neonatologų ir infekcinių ligų specialistų bendradarbiavimas yra labai svarbus gydant nėščiąsias, užsikrėtusias COVID-19 [11].

Taigi nėštumo metu dėl hormoninių pokyčių sumažėja moters atsparumas visoms virusinėms infekcijoms, ne tik COVID-19. Jungtinių Amerikos Valstijų ligų kontrolės ir prevencijos centras (angl. *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) patvirtino, kad nėščiosioms, neseniai gimdžiusioms moterims yra padidėjusi sunkios COVID-19 formos, priešlaikinio gimdymo ar vaisiaus žūties rizika, todėl šiai grupei būtina laikytis prevencijos priemonių [12]. Šis darbas yra aktualus, nes aprašytas ir išanalizuotas kritinės būklės nėščiosios, užsikrėtusios SARS-CoV-2, klinikinis atvejis, aptartos sunkios ligos formos priežastys, rizika vaisiui, taikyti gydymo metodai ir pasiūlytos priemonės rizikai sumažinti [13]. Darbo tikslas – remiantis literatūros šaltinių duomenimis, aptarti galimą riziką ir padarinius nėštumo metu susirgus COVID-19, iliustruojant tai klinikiniu atveju.

Klinikinis atvejis

Pirmųjų pandemijos metų pabaigoje (2020 metų gruodžio 19 dieną) 29 metų nėščioji (GA 22 savaitės + 1 diena) atsiųsta

1 lentelė. **Pacientės duomenys hospitalizacijos metu**

Skundai	Dusulys, padažnėjęs širdies plakimas, bendras silpnumas, sausas priepuolinis kosulys, epizodais atkosėjant nedaug gelsvai rausvų skreplių. Taip pat pacientė skundėsi, kad nuo ryto nebejautė vaisiaus judesių
Objektyvios apžiūros duomenys	● Pacientė sąmoninga, bet labai sunkios būklės, dūstanti ● Stebima odos cianozė ● Temperatūra: 37,5 °C ● Kraujospūdis: 152/87 mm Hg ● Pulsas 82 k./min. ● Kvėpavimo dažnis: 30 k./min. ● SpO_2 80 proc. su papildomu 15 l/min. deguonies per nesandarią kaukę
Gyvenimo anamnezė	Pacientė 22 savaites + 1 diena nėščia, RPL diagnozuota nėščiųjų hipertenzija. Tai antras pacientės nėštumas (pirmas nėštumas 2015 metais užbaigtas cezario pjūvio operacija dėl gimdymo distonijos)

iš Respublikinės Panevėžio ligoninės (RPL) į Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų (VULSK) Infekcinių ligų centrą dėl COVID-19 sukeltos sunkios ir blogėjančios klinikinės eigos (dėl didėjančio papildomo deguonies poreikio, išliekančio subfebrilaus karščiavimo, didelių uždegiminių rodiklių, nepaisant gydymo RPL). Pacientės skundai, gyvenimo anamnezė, objektyvios apžiūros duomenys pateikti *1 lentelėje*.

Ligos anamnezė pateikta *1 pav.*

Ligos eiga pateikta *2 pav.* ir *3 pav.*

Vaisiaus patologinis tyrimas pateiktas *2 lentelėje*.

Hospitalizacijos metu skirtas gydymas detaliau aprašytas *3 lentelėje.*

Laboratorinių rodiklių duomenys pateikti grafikuose, iliustruojančiuose rodiklių dinamiką pagal laiką (*4–12 pav.*).

Visos hospitalizacijos metu pacientei nustatytos diagnozės pateiktos *4 lentelėje*.

Diskusija

Tyrimų duomenimis, COVID-19 reikšmingai nesiskiria tarp nėščiųjų ir bendrosios populiacijos, tačiau skiriasi infekcijos klinikinė eiga.

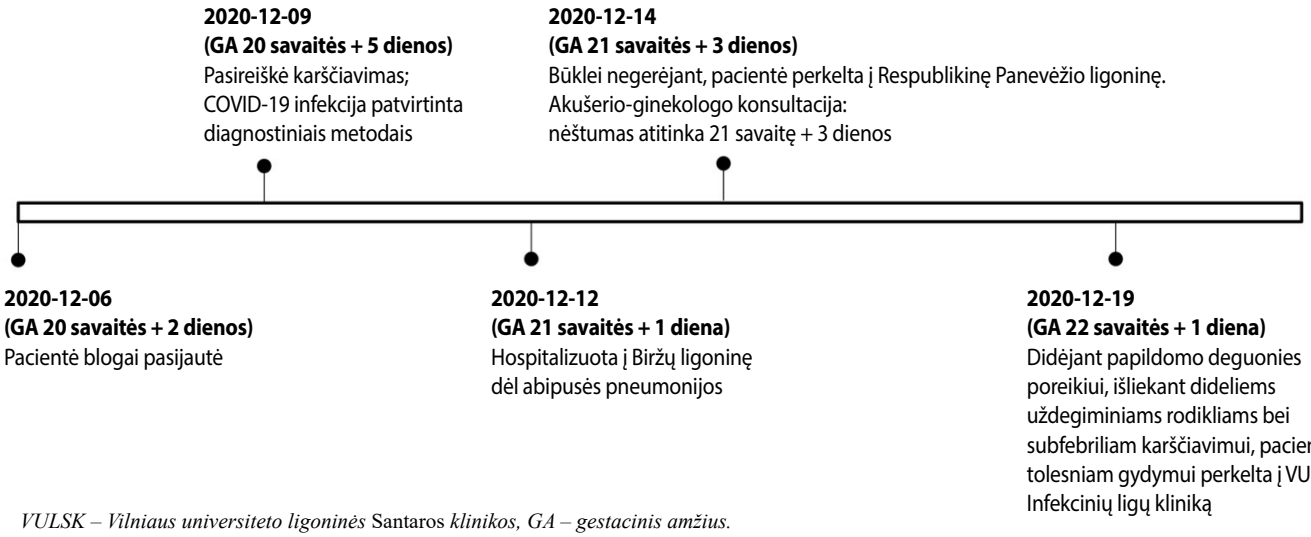
Ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis, sunki klinikinė COVID-19 forma nėščiosioms pasireiškia dažniau, palyginti sergančias COVID-19 nėščiąsias su ne nėščiomis sergančiomis moterimis pagal amžių. Sisteminė 77 tyrimų, kuriuose dalyvavo 11 432 nėščios moterys, sergančios COVID-19, apžvalga ir metaanalizė atskleidė, kad nėščiosioms, sergančioms COVID-19, yra didesnė sunkaus motinos sergamumo (šansų santykis (ŠS) 1,72, 95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI) 1,33–2,23), hospitalizavimo į intensyviosios terapijos skyrių (ŠS 2,45, 95 proc. PI 1,72–3,50) ir mirties rizika (ŠS 2,15, 95 proc. PI 1,09–4,22), palyginti su negimdžiusiomis reprodukcinio amžiaus moterimis [15]. Kitame tyrime buvo lyginamas hospitalizacijos dažnis tarp sergančių COVID-19 nėščių ir ne nėščių moterų. Nustatyta, kad nėščiosios buvo hospitalizuotos 31,5 proc., o ne nėščios moterys – 5,8 proc. atvejų.

COVID-19 sunkumo formos, klinikiniai sindromai ir juos apibūdinantys požymiai plačiai naudojami klinikinėje praktikoje sprendžiant dėl gydymo ir profilaktikos [16, 17].

Rizikos veiksniai, nurodantys sunkią COVID-19 klinikinę eigą [18]:

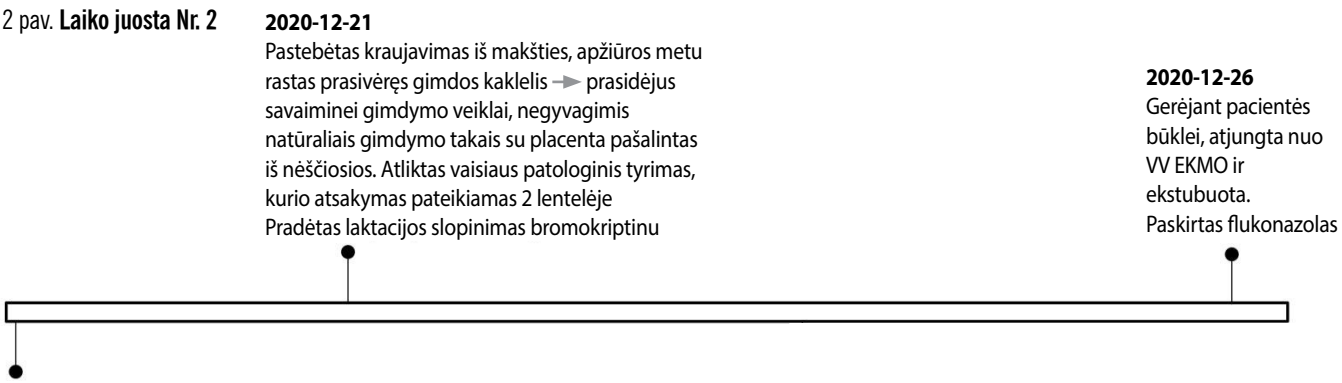
- amžius (≥65 metų) – veiksnys, keliantis didžiausią riziką sunkios klinikinės formos pasireiškimui;
- vėžys;
- kardiovaskulinės ligos;
- cerebrovaskulinės ligos;

1 pav. **Laiko juosta Nr. 1**



VULSK – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros *klinikos, GA – gestacinis amžius.*

2 pav. **Laiko juosta Nr. 2**



GA – gestacinis amžius, VULSK – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros *klinikos, VV EKMO – venoveninė ekstrakorporinė membraninė oksigenacija.*

3 pav. **Laiko juosta Nr. 3**



VULSK – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros *klinikos.*

- lėtinės inkstų ligos;
- lėtinės kepenų ligos;
- lėtinės plaučių ligos;
- 1 ir 2 tipo cukrinis diabetas;
- psichikos sutrikimai;
- nutukimas (kūno masės indeksas – ≥30);
- nėštumas;
- neseniai gimdžiusi moteris;
- rūkymas;
- tuberkuliozė;
- imunosupresinės būklės (žmogaus imunodeficito virusas, AIDS, ilgalaikis imunosupresantų vartojimas, transplantantuotų organų recipientai).

Retrospektyviajame kohortiniame tyrime buvo tiriama sąsaja tarp įvairių veiksnių ir sunkios klinikinės COVID-19 eigos nėščioms moterims. Buvo įtrauktos 1 219 COVID-19 sergančių nėščiųjų, kurių ligos klinikinė eiga buvo skirtinga: 47 proc. sirgo asimptomine forma, 27 proc. – lengva klinikine forma, 14 proc. – vidutinio sunkumo klinikine forma, 8 proc. – sunkia klinikine forma, 4 proc. – kritine klinikine forma, 0,3 proc. mirė nuo COVID-19. Buvo nustatyta sąsaja tarp sunkios ir kritinės ligos formos bei komorbidinių būklių, ypač pregestacinio diabeto, arterinės hipertenzijos [19].

Aptariamai pacientei, kuri turėjo 2 rizikos veiksnius (arterinė hipertenzija, nėštumas), lemiančius sunkios formos COVID-19, pasireiškė kritinio sunkumo COVID-19

klinikinė eiga (remiantis ligos sunkumo klasifikacijos kriterijais) [16, 17]. Prie kritinės COVID-19 klinikinės eigos priskiriamas ūminis respiracinis distreso sindromas (ŪRDS), kuris išsivystė aptariamu klinikiniu atveju, todėl šis atvejis priskiriamas prie kritinio sunkumo klinikinės formos. Pacientei buvo būdingi visi Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos COVID-19 praktinėse gydymo ir slaugos intensyviosios terapijos skyriuje rekomendacijose nurodyti ŪRDS kriterijai:

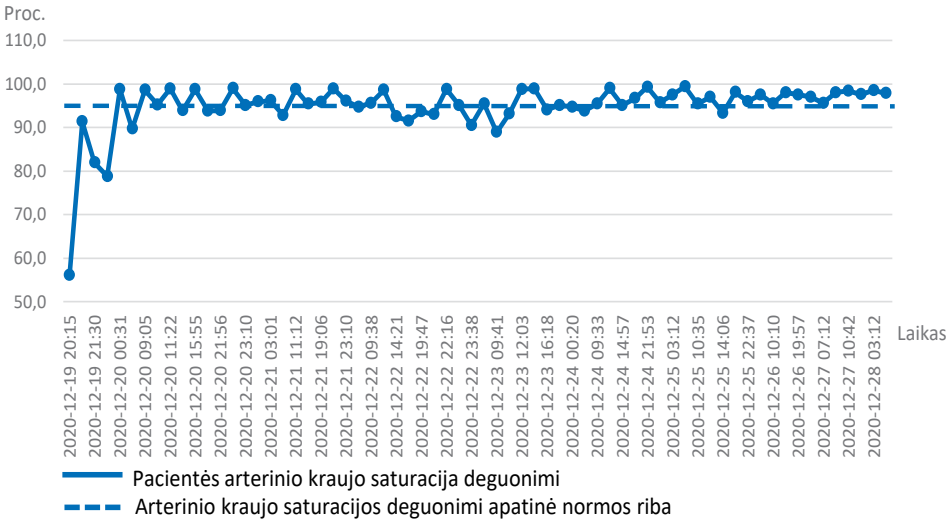
- per 1 vieną savaitę nuo ligos pradžios pasireiškę nauji simptomai ir būklės blogėjimas. Pacientei per 1 savaitę nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo išsivystė abipusė pneumonija. Pacientė blogai pasijautė 2020 metų gruodžio 6 dieną. Gruodžio 9 dieną pasireiškė karščiavimas. Nustatyta COVID-19 infekcija diagnostiniais metodais. Gruodžio 12 dieną hospitalizuota dėl abipusės pneumonijos;
- atlikus radiologinius tyrimus, nustatyta abipusė pneumonija;
- remiantis klasifikacijos kriterijais, pacientei pasireiškė vidutinio sunkumo ŪRDS (PaO_2/FiO_2=28,00/0,21=133, (33) mm Hg).

2 lentelė. **Vaisiaus patologinis tyrimas**

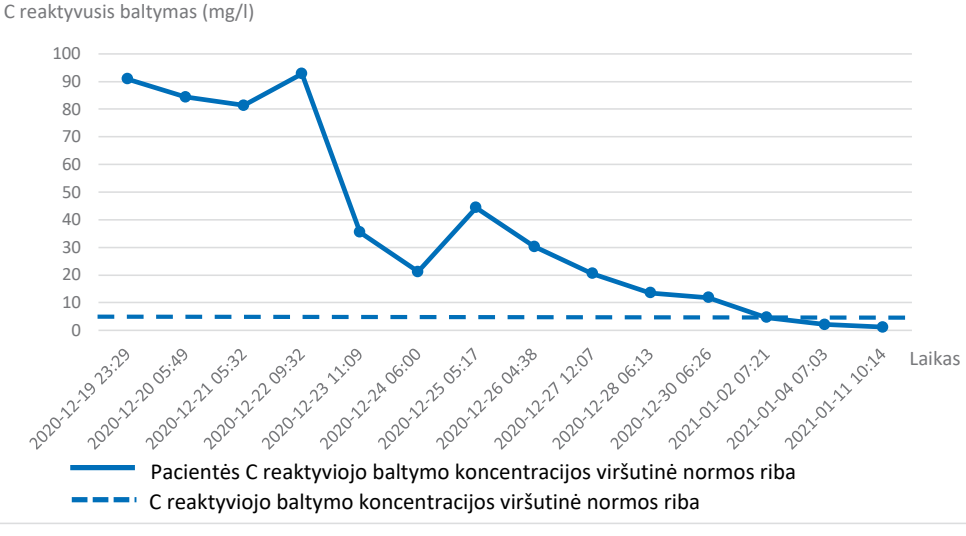
Histologinis tyrimas
Patologijos diagnozė: moteriškos lyties vaisiaus svoris 445 pagal gestacinį amžių (21 savaitė) atitinka normą (21 savaitė – norma 392,3±89,5 g.). Vaisiaus kraniokaudalinis matmuo 19,8 cm pagal gestacinį amžių atitinka normą (21 savaitė – norma 18,5±1,4 cm). Vaisiaus vidaus organai normalios anatominės lokalizacijos, atitinkančios gestacinį amžių histologinės struktūros, be uždegiminės infiltracijos. Vaisiaus vidinių ir išorinių organų vystymosi ydos nediagnozuotos. Placentoje, virkštelėje ir dangaluose uždegiminės infiltracijos nėra. Makroskopinis aprašymas: placenta 94 g. svorio, 10,5 x 10 x 1,9 cm su virkštele 32 x 1 cm, prisitvirtinusia krašte, lygiu paviršiumi, skerspjūvyje matomomis 3 kraujagyslėmis. Placentos motininiame paviršiuje smulkūs krešuliai. Vaisiaus paviršius be makroskopinių pokyčių. Placentos pjūvyje kraujo išsiliejimai iki 1,7 cm. Dangalai balkšvi, skaidrūs, elastingi

Didelės apimties sisteminė 192 tyrimų apžvalga, kurioje buvo analizuojami 64 000 nėščiųjų, sergančių COVID-19, duomenys, atskleidė, kad 17,4 proc. atvejų išsivystė COVID-19 sukelta pneumonija, o 13,4 proc. moterų – ŪRDS [15, 20]. Tyrimas, į kurį įtrauktos 5 183 nėščiosios ir 5 183 COVID-19 sergančios ne nėščios moterys, atskleidė, kad nėščiosioms buvo didesnė pneumonijos išsivystymo tikimybė (ŠS 1,86, 95 proc. PI 1,60–2,16). Šiame tyrime nustatyta didesnė nėščiųjų hospitalizacijos į reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių (ŠS 1,86, 95 proc. PI 1,41–2,45) ir mirties tikimybė (ŠS 1,84, 95 proc. PI 1,26–2,69) [21]. Kitame tyrime pritaikytas rizikos santykis (angl. *adjusted risk ratio* – aRR) hospitalizacijai į reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių nėščioms moterims, sergančioms COVID-19, buvo –1,5 (95 proc. PI 1,2–1,8), palyginti su ne nėščiomis COVID-19 sergančiomis moterimis [22]. Ši

4 pav. **Arterinio kraujo įsotinimo deguonimi SaO2 (proc.) dinamika pagal laiką**



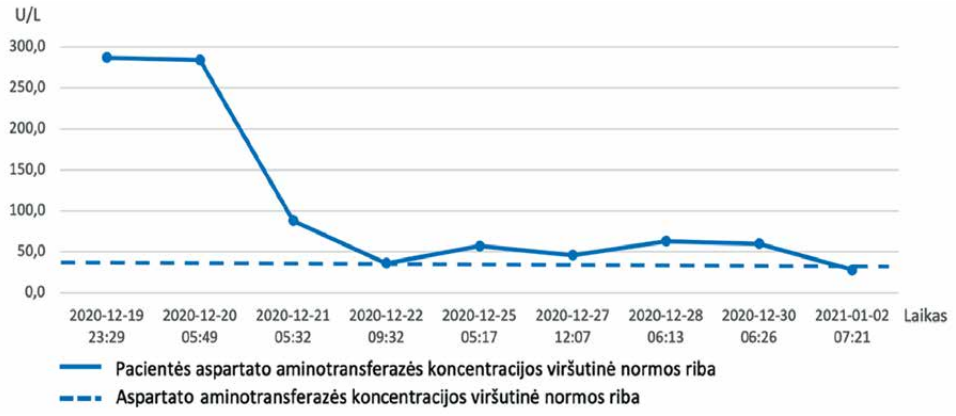
5 pav. **C reaktyviojo baltymo (mg/l) koncentracijos kraujyje dinamika pagal laiką**



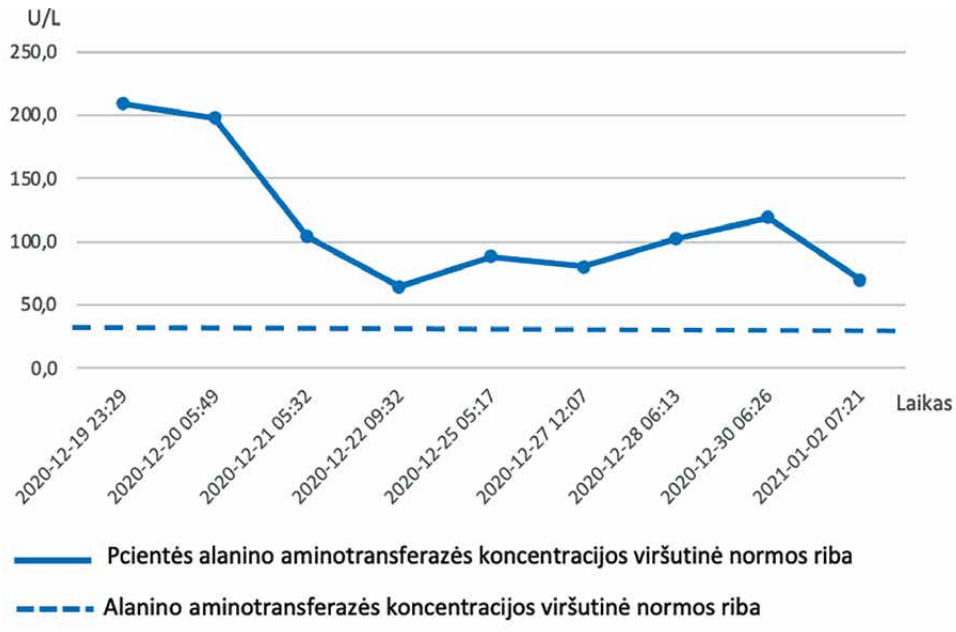
COVID-19 keliama rizika atsispindi ir aprašomu klinikiniu atveju: COVID-19 sukelta abipusė pneumonija progresavo iki vidutinio sunkumo ūmaus respiracinio sindromo, dėl kurio pacientė buvo hospitalizuota į VULSK Reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių.

Pasireiškus sunkiai klinikinei COVID-19 eigai, infekcija gali progresuoti iki ŪRDS, sukeliančio didelio laipsnio hipoksiją, dėl kurios būklė tampa dar sunkesnė, prireikia papildomo deguonies tiekimo [23]. Hospitalizuotos į VULSK Reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių pacientės būklė buvo labai sunki (stebėta odos cianozė, tachikardija, tachipnėja, didelio laipsnio hipoksemija (PaO_2 FiO_2=133,(33), o PaO_2/FiO_2 <200 mm Hg) leido įtarti sunkią hipoksemiją [24]), todėl per nosies kaniules iš karto papildomai tiektas deguonis. Kaip nurodoma praktinėse COVID-19 gydymo rekomendacijose, nepasiekus poveikio po 30–60 min. deguonies tiekimo, pradedama ankstyvoji intubacija [17]. Pacientė intubuota, atlikta dirbtinė plaučių ventiliacija, tačiau hipoksemija ištiko (SaO_2 – 78,8 proc., pO_2 – 49,7 mm Hg). Apsvarsčius galimą VV EKMO taikymo riziką ir naudą, prijungta VV EKMO. EKMO – hipoksemijos korekcijos metodas, taikomas tada, kai kiti gydymo metodai nėra paveikūs, įvertinus galimą riziką ir naudą (VV EKMO taikymo schema pateikta *13 pav.* [17]).

6 pav. **Aspartato aminotrasferazės (U/l) koncentracijos kraujyje dinamika pagal laiką**



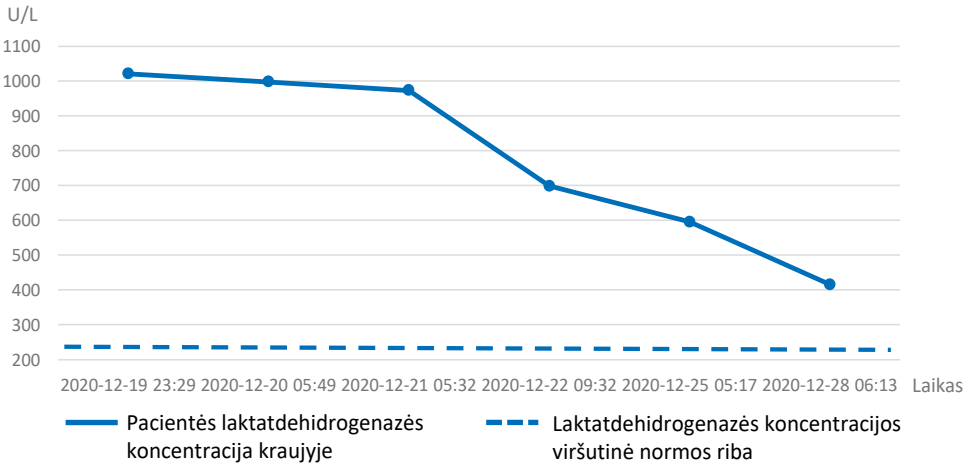
7 pav. **Alanino aminotrasferazės (U/l) koncentracijos kraujyje dinamika pagal laiką**



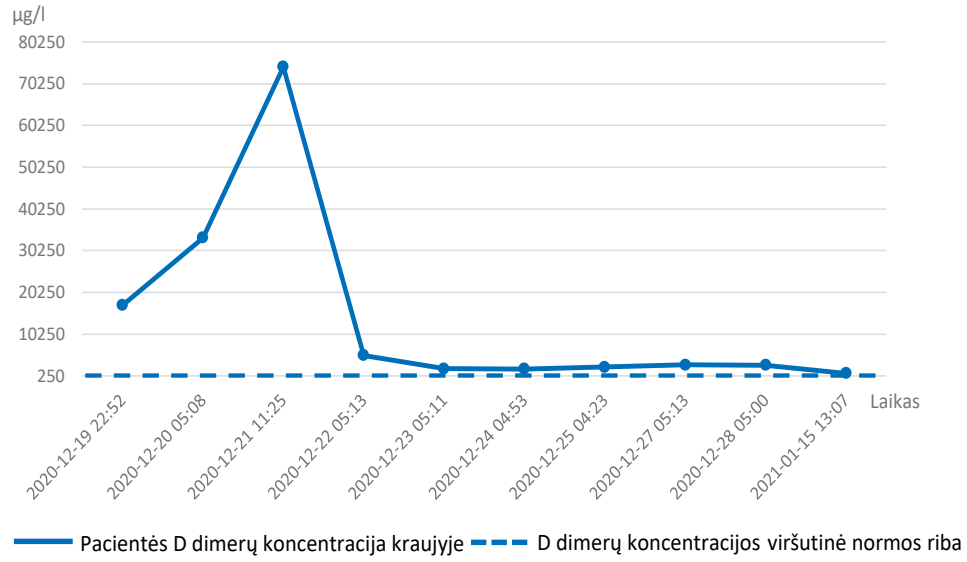
Klinikinėje praktikoje EKMO taikoma retai dėl galimų gyvybei pavojingų komplikacijų. 1 423 tyrimų sisteminė apžvalga, kurioje buvo analizuojamos galimos VV EKMO komplikacijos, atskleidė, kad komplikacijos pasireiškia 40,2 proc. (95 proc. PI 25,8–56,5) atvejų, dažniausiai – kraujavimas (29,3 proc., 95 proc. PI 20,8–39,6) [26]. Kitos galimos komplikacijos: aritmijos, hemoraginis insultas, giliųjų venų trombozė, ūminis inkstų pažeidimas, plaučių embolija, diseminuota intravaskulinė koaguliacija, hipotermija, bakteremija ir kitos [27]. Sisteminė apžvalga ir metaanalizė, kurioje buvo analizuojami 358 nėščiųjų duomenys, atskleidė, kad dažniausios komplikacijos, pasireiškiančios nėščioms moterims, buvo nedidelio ar vidutinio intensyvumo kraujavimas, didelio intensyvumo kraujavimas, hemoraginis insultas. Dažniausios komplikacijos, turėjusios įtakos vaisiui, buvo priešlaikinis gimdymas, naujagimio hospitalizacija į reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių. Nustatytas 30 dienų motinos išgyvenamumas po EKMO – 75,4 proc. atvejų [28]. Tyrimų išvadose nurodoma, kad VV EKMO nauda didesnė už galimą riziką, nes gali reikšmingai pagerinti pacientų išgyvenamumą esant kritinei būklei [23]. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos COVID-19 praktinėse gydymo ir slaugos rekomendacijose reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje nurodoma, kad EKMO yra indikuotina, kai neužtikrinama pakankama oksigenacija, maksimaliai optimizavus dirbtinės plaučių ventiliacijos parametrus bei taikant kitas konservatyviojo gydymo priemones. Esant EKMO indikacijoms, pacientas siunčiamas į EKMO centrą ne ilgiau nei kaip per 6 val. EKMO centro specialistai, atsižvelgdami į paciento būklę, priima galutinį sprendimą dėl EKMO taikymo [17]. Nagrinėjamu atveju VV EKMO atitiko indikacijas – buvo taikytas papildomo deguonies tiekimas per nosies kaniules, nesant poveikio,

taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija, o išlikus didelio laipsnio hipoksemijai – indikuotina VV EKMO. Yra duomenų dėl padidėjusios rizikos mechaninės ventiliacijos ir VV EKMO taikymui COVID-19 sergančioms nėščiosioms. Tyrimų duomenimis, COVID-19 sergančioms nėščiosioms nustatyta didesnė rizika, kad bus reikalinga mechaninė ventiliacija (aRR 1,7, 95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI) 1,2–2,4) [29] bei VV EKMO (aRR 2,4, 95 proc. PI 1,5–4,0) [30]. Remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos rekomendacijomis, VV EKMO taikymo prognozei įvertinti naudojama RESP įverčio skalė (angl. *the RESP score*). Nagrinėjamu atveju ji buvo lygi 6 balams – tai rodo gerą tikėtiną išeitį (išgyvenamumas tokiu atveju yra 80 proc.) [17]. Pasaulio sveikatos organizacijos rekomendacijose nurodoma siekti aukštesnės oksigenacijos nėščiai moteriai, kuriai reikalingas papildomo deguonies tiekimas, nei nurodoma standartinėse normose. Pavyzdžiui, standartiškai siekiamybė gaivinimo metu yra pasiekti >90 proc. periferinių kapiliarų kraujo oksigenaciją (SpO_2), o nėščioms moterims rekomenduojama SpO_2 – 92–95 proc. [31]. Tokios rekomendacijos remiasi fiziologiniais nėštumo pokyčiais: nėštumo metu 15 proc. padidėja deguonies poreikis, padidėja metabolizmo greitis, o deguonies sąnaudos padidėja 20 proc., todėl, norint apsaugoti vaisių nuo metabolinės acidozės, reikia užtikrinti tinkamą motinos kraujo oksigenaciją [32].

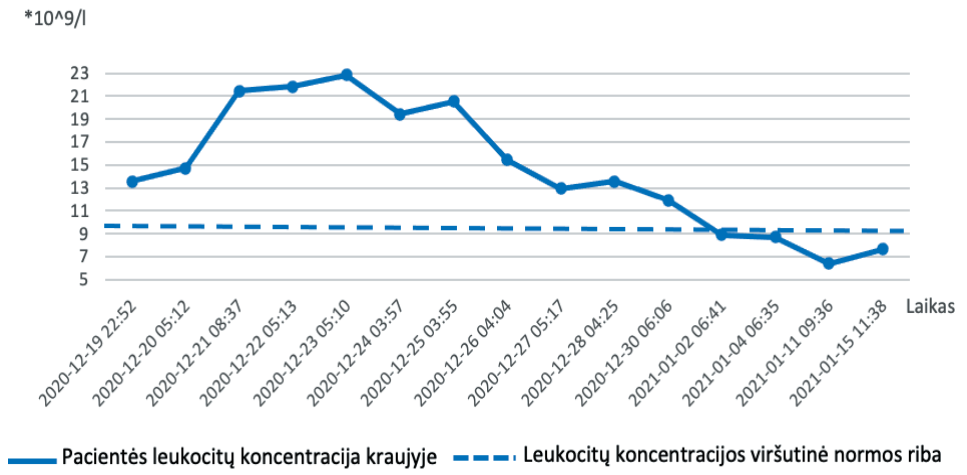
8 pav. **Laktatdehidrogenazės (U/l) koncentracijos kraujyje dinamika pagal laiką**



9 pav. **D dimerų koncentracijos (μg/l) dinamika pagal laiką**



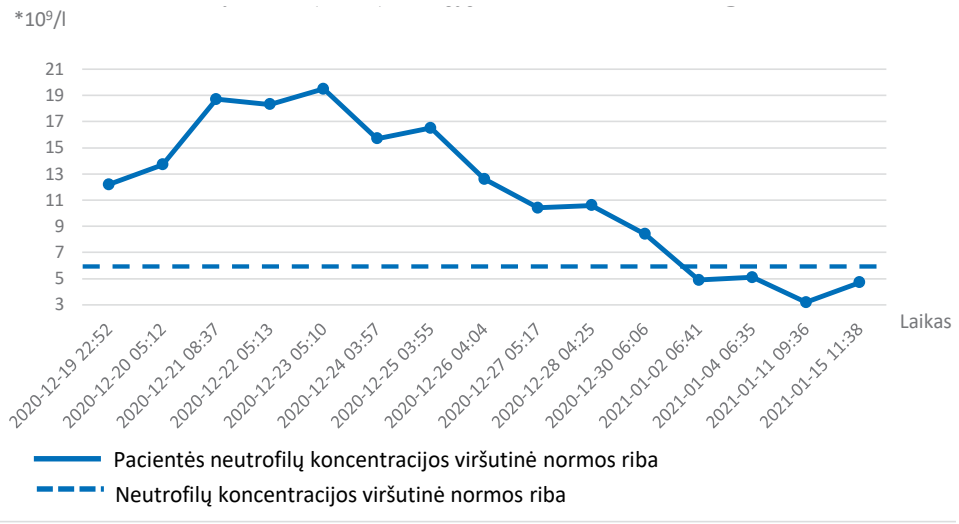
10 pav. **Leukocitų kiekio (*10^9/l) kraujyje dinamika pagal laiką**



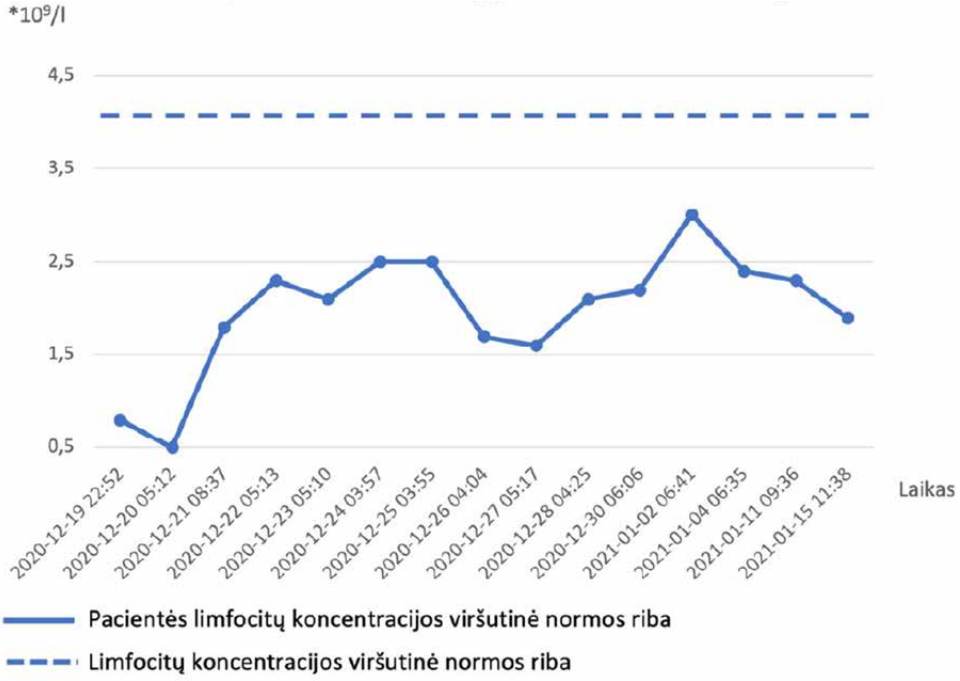
Motinos užsikrėtimas SARS-CoV-2 infekcija gali turėti įvairių padarinių nėštumui. Dėl intensyvios priežiūros poreikio, susijusio su sunkia liga, gali prireikti sužadinti gimdymą, todėl padidėja priešlaikinio gimdymo

dažnis. Placentos infekcija gali būti susijusi su SARS-CoV-2 placentitu, kuris padidina negyvo vaisiaus gimimo riziką. Net ir nesant placentos infekcijos, placentoje stebimi uždegiminiai pokyčiai, kurie gali būti susiję su padidėjusia preeklampsijos rizika, susijusia su SARS-CoV-2 infekcija nėštumo metu. SARS-CoV-2 taip pat gali būti perduodamas vertikaliai ir užkrėsti vaisių, nors tai pasitaiko retai. *14 pav.* mėlyna spalva žymimi netiesioginiai padariniai vaisiui ir placentai, susiję su motinos užsikrėtimu SARS-CoV-2, o raudona spalva – su tiesioginiu vaisiaus užsikrėtimu.

11 pav. **Neutrofilų kiekio (*10⁹/l) kraujyje dinamika pagal laiką**



12 pav. **Limfocitų kiekio (*10⁹/l) kraujyje dinamika pagal laiką**

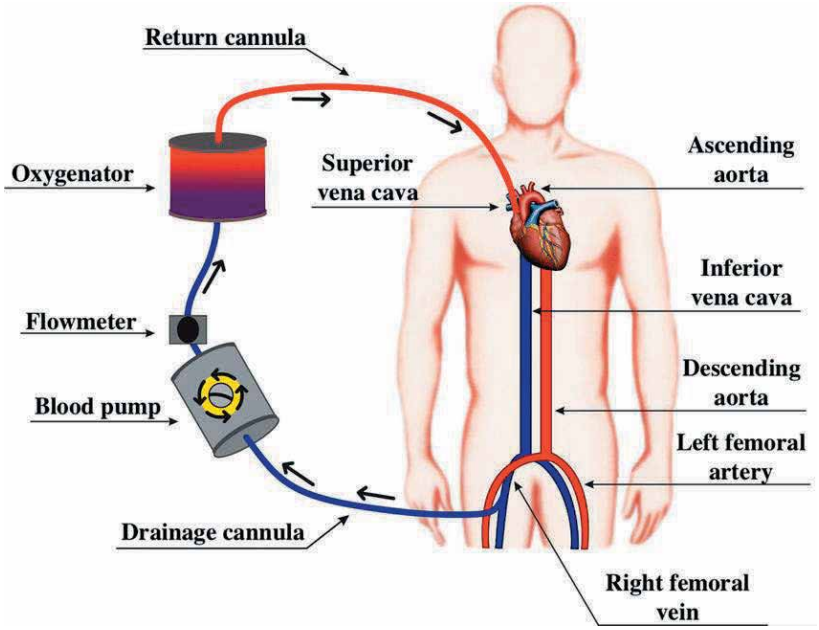


Šiame darbe aptariamos pacientės atveju vaisius žuvo. Atvykus į VULSK Infekcinių ligų centrą, pacientė skundėsi, kad nuo ryto nejaučia vaisiaus judesių. Akušeris-ginekologas konsultavo skubos tvarka. Ultragarsiniu tyrimu nustatyta, kad vaisiaus širdies veiklos ir judesių nebuvo. Po kelių dienų prasidėjus savaiminei gimdymo veiklai, negyvagimis natūraliais gimdymo takais pašalintas iš nėščiosios (nėštumas užbaigtas). Atliktas patologinis tyrimas atskleidė, kad vaisiaus vidaus organuose, placentoje, virkštelėje, dangaluose uždegiminės infiltracijos nebuvo nustatyta, tačiau placentos motininiame paviršiuje buvo rasti smulkūs krešuliai. Vaisiaus vidinių ir išorinių organų vystymosi ydos nediagnozuotos, vaisiaus raida – atitinkanti gestacinį amžių. Taigi vaisius neužsikrėtė COVID-19, bet žuvo nuo netiesioginio SARS-CoV-2 sukelto poveikio – placentos kraujagyslių trombozės. Placentos kraujagyslių trombozė gali sukelti placentos kraujotakos sutrikimą, vaisiaus augimo sulėtėjimą, preeklampsiją ar vaisiaus žūtį [33]. Tyrimų duomenimis, placentos kraujagyslių trombozė dažniau pasireiškia COVID-19 sergančioms nėščiosioms, hospitalizuotoms į reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių, palyginti su sergančiomis nėščiosiomis, kurios nebuvo hospitalizuotos į reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių (ŠS 26,4, 95 proc. PI 2,6–262) [34]. Yra įrodymų, kad SARS-CoV-2 infekcija nėštumo metu gali padidinti neigiamų nėštumo padarinių riziką, pavyzdžiui, priešlaikinio gimdymo, negyvo vaisiaus gimimą, vaisiaus veiklos sutrikimus. Sisteminė 77 tyrimų, kuriuose dalyvavo 438 548 nėščiosios, apžvalga ir metaanalizė parodė, kad nėščiosioms, užsikrėtusioms SARS-CoV-2, buvo didesnė priešlaikinio gimdymo (ŠS 1,59, 95 proc. PI 1,24–2,04), negyvo kūdikio gimimo (ŠS 1,62, 95 proc. PI 1,15–2,29) ir naujagimio mirties (ŠS 1,52, 95 proc. PI 1,04–2,21) rizika, palyginti su nėščiosiomis, kurioms COVID-19 nebuvo nustatyta [35]. Nenustatyta statistiškai reikšmingo ryšio tarp persileidimų ir įgimtųjų anomalijų rizikos [36].

COVID-19 sukelta vaisiaus žūtis ir sunki infekcijos eiga neigiamai paveikė ne tik pacientės fizinę, bet ir psichinę

sveikatą (pasireiškė dažni verkimo epizodai, padidėjęs nerimo jausmas, baimė dėl savo sveikatos, nemiga, mirusio kūdikio bei reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriaus sapnai ir vaizdiniai). COVID-19 pandemijos metu padidėjo nėščiųjų sergamumas psichikos ligomis – depresija, nerimu, nemiga. Tam įtakos turėjo padidėjęs nerimas bei baimė dėl savo ir kūdikio sveikatos, pasikeitęs prenatalinės priežiūros ir gimdymo paslaugų teikimas. Persirgus sunkia COVID-19 klinikine forma (kaip ir aprašomu klinikiniu atveju), šių sutrikimų pasireiškimo rizika dar labiau padidėja [10]. COVID-19 ir liekamųjų reiškinių, pavyzdžiui, depresijos, nerimo ir miego sutrikimų, ryšys yra įrodytas tyrimais. Viename jų buvo analizuojami liekamieji reiškiniai po COVID-19 (įtraukta 1 617 tiriamųjų, persirgusių infekcija). Nustatyta, kad bendras silpnumas ar raumenų silpnumas (63 proc. tiriamųjų), miego sutrikimai (26 proc. tiriamųjų), depresija ar nerimo sutrikimai (23 proc. tiriamųjų) buvo dažniausi liekamieji reiškiniai persirgus COVID-19. Palyginti liekamųjų reiškinių po COVID-19 pasireiškimą tarp lengva ar vidutine forma sirgusių pacientų ir sunkia arba kritinio sunkumo ligos forma sirgusių pacientų, nustatyta, kad didesnė tikimybė (ŠS 1,77, PI 1,05–2,97), kad išsivystys depresija ar nerimo sutrikimai, buvo sunkia ar kritinio sunkumo COVID-19 forma sergantiems pacientams. Todėl rekomenduojama sunkia COVID-19 forma sergantiems pacientams teikti psichologinę pagalbą [37].

13 pav. **VV EKMO taikymo schema [25]**



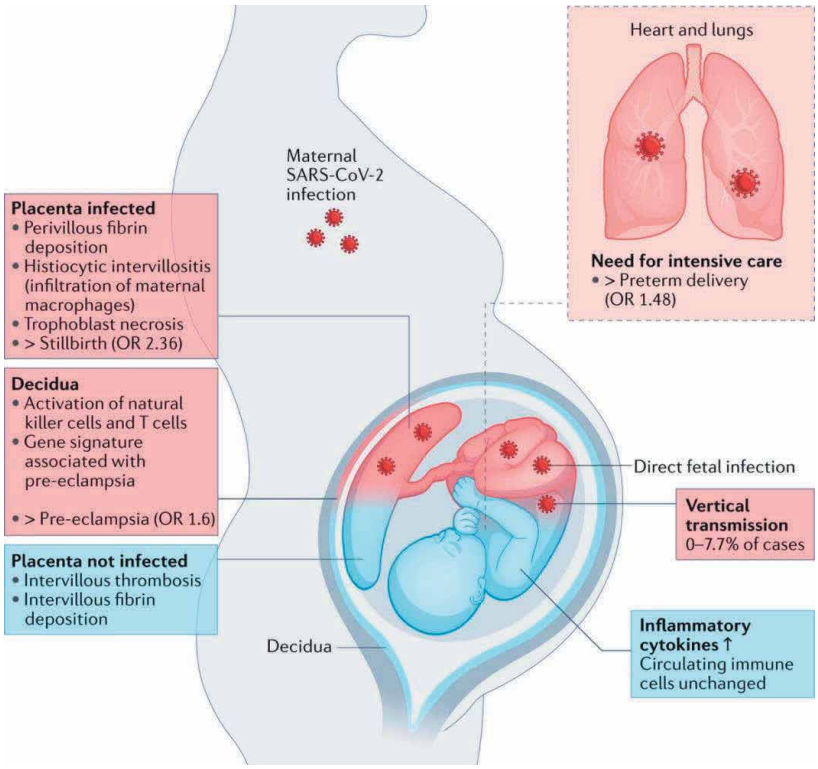
Kita COVID-19 sukelta komplikacija aprašomai pacientei – kritinių būklių polineuropatija (aksonų pažeidimas, sukeltas kritinių būklių). Kritinių būklių polineuropatija pasireiškia daugiau nei trečdaliui kritinės būklės [38, 39] bei apie 60 proc. ŪRDS sergančių pacientų. Be to, kritinių būklių polineuropatija dažnai pasireiškia pacientams, kuriems mažiausiai 4–7 dienas taikoma mechaninė ventiliacija (25–33 proc.), bei mažiausiai 7 dienas reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuose gydomiems pacientams (49–77 proc.) [40]. Šie duomenys rodo, kad kritinių būklių polineuropatija neretai pablogina sunkios būklės pacientų išeitis, sukeldama laikiną paciento mobilumo, koordinacijos, pusiausvyros sutrikimą arba negalią. Ankstyvoji reabilitacija labai pagerina prognozę, todėl būtina ją pradėti kuo anksčiau [41]. Aprašomu atveju kritinių būklių polineuropatija labai paveikė jaunos ir iki užsikrėtimo COVID-19 buvusios visiškai sveikos pacientės gebėjimą judėti, savarankiškai apsitarnauti. Pacientės raumenų jėga buvo susilpnėjusi, eisena ataksiška, pasireiškė dešinės plaštakos ir pėdų piršto hiperestezija. Pradėjus ankstyvąją reabilitaciją, pacientės būklė pagerėjo. Po 2 reabilitacijos etapų padidėjo galūnių raumenų jėga, pagerėjo pusiausvyra, koordinacija, mobilumas ir gebėjimas savarankiškai apsitarnauti.

Tyrimai parodė, kad kai kurių laboratorinių rodiklių nuokrypis gali turėti predikcinę vertę neigiamiems COVID-19 keliamiems padariniams. Pavyzdžiui, nustatyta koreliacija tarp sulėtėjusio vaisiaus augimo ir padidėjusio neutrofilų skaičiaus motinos kraujyje [42]. Be to, didelis neutrofilų ir limfocitų santykis yra siejamas su didesne preeklampsijos išsivystymo [43] bei priešlaikinio gimdymo rizika [44]. Sisteminėje 29 tyrimų apžvalgoje ir metaanalizėje, į kurią buvo įtraukti 375 nėščių moterų duomenys, atskleidė, kad neutrofilija yra pats dažniausias laboratorinis nuokrypis tarp nėščiųjų, sergančiųjų COVID-19 (nustatytas 71,9 proc. tiriamųjų) (95 proc., PI 38,49–90,89 proc.). Vidutinis nustatytas neutrofilų kiekis sergančių nėščiųjų kraujyje yra 7,08 x 10^9/l, tai yra perpus didesnis kiekis nei ne nėščių, COVID-19 sergančių moterų kraujyje [45]. Nustatyta, kad neutrofilija yra 10 kartų dažnesnė nėščioms ir sergančioms COVID-19 moterims, palyginti su ne nėščiomis moterimis [46]. Šiame darbe aprašomai pacientei buvo nustatyta ryški neutrofilija (hospitalizacijos metu aukščiausia nustatyta neutrofilų koncentracija kraujyje daugiau nei 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą – 19,5 x 10^9/l). Neutrofilų kiekio kraujyje dinamika pagal laiką pateikta *11 pav.* Retrospektyviajame kohortiniame tyrime, į kurį įtrauktos 45 moterys, buvo lyginami laboratoriniai rodikliai tarp nėščių ir ne nėščių moterų tiriamųjų grupių. Nustatyta, kad leukocitozė ir padidėjęs neutrofilų kiekis kraujyje sergant COVID-19 būdingesnis nėščioms moterims nei ne nėščioms. Limfopenija ir C reaktyviojo baltymo kiekio padidėjimas tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė [47]. Visi šie laboratoriniai pokyčiai (leukocitozė, neutrofilija, limfopenija, C reaktyviojo baltymo padidėjimas) buvo būdingi ir mūsų aptariamu atveju.

Aprašomai pacientei buvo nustatytas didelis D dimerų koncentracijos padidėjimas (hospitalizacijos metu aukščiausia nustatyta D dimerų koncentracija kraujyje –

74 275 µg/l). D dimerų koncentracija fiziologiškai padidėja nėštumo metu, tačiau jos koncentracija šokteli į viršų ir sergant COVID-19. Tyrimas, kuriame buvo lyginama D dimerų koncentracija tarp nėščių ir ne nėščių moterų, atskleidė, kad sergančių COVID-19 nėščiųjų kraujyje D dimerų koncentracija nustatoma daugiau nei 2 kartus didesnė, palyginti su sergančiomis COVID-19 ne nėščiomis moterimis [48]. D dimerų prognostinė vertė buvo nagrinėjama 18 tyrimų sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje. Buvo analizuojami 3 682 pacientų duomenys. Nustatyta, kad pacientų, sergančių sunkia COVID-19 forma, kraujyje randama gerokai padidėjusi D dimerų koncentracija. Palyginti laboratorinius duomenis tarp pacientų, kurie mirė nuo COVID-19 ir kurie išgyveno, mirusių tiriamųjų grupėje buvo stebima gerokai didesnė D dimerų koncentracija. Nustatyta mirties nuo COVID-19 rizika 4 kartus didesnė buvo tiems pacientams, kurių kraujyje nustatoma padidėjusi D dimerų koncentracija, palyginti su pacientais, kurių kraujyje nustatyta normali D dimerų koncentracija (RS 4,11, 95 proc. PI 2,68–6,84, p<0,001). Rizika, kad pasireikš sunki COVID-19 forma, buvo 2 kartus didesnė pacientams, kurių kraujyje nustatyta padidėjusi D dimerų koncentracija, palyginti su pacientais, kurių kraujyje buvo normali D dimerų koncentracija (RS 2,04, 95 proc. PI 1,34–3,11, p<0,001) [49].

14 pav. **Tiesioginis ir netiesioginis COVID-19 infekcijos poveikis vaisiui ir placentai [9]**



Išanalizavus literatūros duomenis ir klinikinį atvejį, paaiškėjo, kad COVID-19 sukelia neigiamų padarinių riziką tiek nėščiajai (sunkesnės klinikinės eigos pasireiškimo, pneumonijos išsivystymo, hospitalizacijos į reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių, dirbtinės ventiliacijos ir EKMO taikymo, mirties nuo COVID-19 komplikacijų, psichikos sutrikimų (depresijos, nerimo sutrikimų)), tiek vaisiui (vaisiaus augimo sulėtėjimo, vaisiaus žūties, priešlaikinio gimdymo). Kai kurie laboratorinių rodiklių nuokrypiai, tyrimų duomenimis, koreliuoja su COVID-19 nėštumo metu neigiamomis išeitimis (neutrofilija koreliuoja su vaisiaus augimo sulėtėjimu, didelis neutrofilų ir limfocitų santykis siejamas su didesne preeklampsijos išsivystymo bei priešlaikinio gimdymo rizika, padidėjusi D dimerų koncentracija siejama su padidėjusia sunkios COVID-19 formos, mirties rizika). Aprašomas atvejis iliustruoja šias rizikas, nes pacientei pasireiškė kritinio sunkumo COVID-19 forma – abipusė pneumonija sukėlė vidutinio sunkumo ŪRDS, kuris lėmė sunkią pacientės būklę (buvo stebima odos cianozė, tachikardija, tachipnėja, sunki hipoksemija). Dėl tokios sunkios būklės buvo taikomas intensyvus medikamentinis gydymas (*3 lentelė*). Dėl kitiems gydymo metodams (taikyta didelės tėkmės deguonies terapija per nosies kaniules bei dirbtinė plaučių ventiliacija) atsparios hipoksemijos buvo sėkmingai pritaikyta EKMO, nors klinikinėje praktikoje dėl galimų komplikacijų ji itin retai taikoma. Šiuo atveju EKMO padėjo išgelbėti pacientės gyvybę. Vaisiaus gyvybės nepavyko išgelbėti, nes atvykus į VULSK Infekcinių ligų centrą vaisius jau buvo žuvęs (histopatologinio tyrimo duomenimis, dėl placentos kraujagyslių trombozės, kurią, tikėtina, sukėlė nėščiosios sirgimas COVID-19). Dėl patirtos sunkios COVID-19 eigos pacientei pasireiškė ir kitokio pobūdžio sutrikimai, tai yra psichikos būklės sutrikimai – nemiga, nerimo sutrikimas, depresija. Pacientei išsivystė kritinių būklių polineuropatija. Taigi pacientės klinikinė eiga pasižymėjo įvairiais COVID-19 nulemtais neigiamais padariniais, o tai atspindi, kokią riziką COVID-19 kelia nėščiajai ir vaisiui. Visos pacientės diagnozės, nustatytos šios hospitalizacijos metu, pateikiamos *4 lentelėje*. Dėl galimos sudėtingos COVID-19 eigos nėštumo metu labai svarbus yra akušerių-ginekologų, infektologų, pulmonologų ir anesteziologų-reanimatologų bendradarbiavimas. Sergančias COVID-19 nėščiąsias rekomenduojama hospitalizuoti į tokias gydymo įstaigas, kuriose galėtų būti atliekamas motinos ir vaisiaus stebėjimas [8].

Aprašoma pacientė susirgo 2020 metų gruodžio mėnesį, kai Lietuvoje cirkuliavo SARS-CoV-2 alfa atmaina. Šiuo metu registruotos kelios kitos susirūpinimą keliančios SARS-COV-2 atmainos, kurios atsirado dėl vėlesnių naujojo koronaviruso mutacijų. Genetinio kodo pokyčiai pasireiškia dėl atsitiktinių genetinių mutacijų ar virusų genetinės rekombinacijos, todėl neįmanoma numatyti, kokių naujų atmainų atsiras ir kokią riziką jos sukels nėščiosioms [1]. Pavyzdžiui, placentos uždegimas buvo reta COVID-19

3 lentelė. **Medikamentinis gydymas**

Vaisto pavadinimas, skyrimo trukmė ir tikslas
Antibiotikų terapija paskirta nuo pirmosios hospitalizacijos dienos: ● **Meropenemas** (12 parų) ● **Vankomicinas** (10 parų), po 10 parų pakeistas į ● **amoksiciliną ir klavulano rūgštį** (7 paros) Antigrybelinė terapija paskirta po savaitės gydant RITS: ● **Flukonazolas** (paskirta po savaitės RITS (11 parų))
Deksametazonas (paskirta nuo pirmosios hospitalizacijos dienos (10 parų)) ***Citosorb* kolonėlės** – citokinų adsorbcijos terapija
Metoprololis – hipertenzijos gydymui (skirtas visą hospitalizacijos laikotarpį bei pratęstas vartojimui namuose, išrašius iš ligoninės)
Morfinas, propofolis, deksmedetomidinas – sedacijai RITS
Noradrenalinas (skirtas 8 paras nuo pirmosios hospitalizacijos dienos) – hemodinamikai palaikyti
Bromokriptinas (paskirtas nuo trečios hospitalizacijos dienos, iš viso 14 parų) – laktacijai slopinti
Lorazepamas – nerimo, nemigos gydymui (pradėtas skirti 8 hospitalizacijos dieną – perkėlus iš RITS į COVID skyrių, skirtas visą hospitalizacijos laikotarpį ir 3 dienas mažomis dozėmis vartoti namuose – iš viso 39 paras,) ➔ pakeistas į escitalopramą ir trazodoną
Ibuprofenas arba **diklofenakas** pagal poreikį – skausmui slopinti
Omeprazolas – skrandžio opų profilaktikai (skirtas visą hospitalizacijos laikotarpį ir paskirtas vartoti namuose, išrašius iš ligoninės)

RITS – reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius

komplikacija pandemijos pradžioje, bet tapo labiau paplitusi cirkuliuojant alfa ir delta SARS-CoV-2 atmainoms [9]. 15 tyrimų nurodo alfa atmainos 45–71 proc. didesnę transmisijos riziką, palyginti su pirminiu originaliuoju SARS-CoV-2. Be to, sergamumas alfa atmaina pasižymi 1,7 karto didesne hospitalizacijos į ligoninę rizika ir 2,3 karto didesne hospitalizacijos į reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių rizika, palyginti su originaliuoju SARS-CoV-2. Tai rodo, kad COVID-19 poveikis nėštumui gali skirtis priklausomai nuo cirkuliuojančios SARS-CoV-2 atmainos [50, 51]. Remiantis tyrimų duomenimis, SARS-CoV-2 alfa atmaina galėjo sukelti sunkesnę ligos eigą nei pirminis SARS-CoV-2. Be to, sunkią ligos eigą aprašomu atveju galėjo lemti ne tik tuo metu cirkuliavusi SARS-CoV-2 alfa atmaina, bet ir tai, kad pacientės sirgimo metu (2020 metų gruodžio mėnesį) COVID-19 vakcinos dar nebuvo prieinamos visuomenei, todėl nebuvo susidariusio imuniteto COVID-19. Galimai tai buvo pirmas pacientės imuninės sistemos sąlytis su SARS-CoV-2. Pacientės sirgimo laikotarpiu COVID-19 vakcinos jau buvo pagamintos, bet dar nebuvo pradėta visuotinė vakcinacija. 2020 metų gruodžio 8 dieną pirmą kartą COVID-19 vakcina (*Pfizer*) buvo paskiepytas žmogus ne klinikinio tyrimo metu Didžiojoje Britanijoje [52]. Visuotinė vakcinacija Lietuvoje pradėta tik nuo 2020 metų gruodžio 27 dienos.

Dėl COVID-19 keliamos rizikos vaisiui ir motinai nėščioji turėtų laikytis bendrų prevencijos priemonių – dėvėti veido kaukes (N95 ir K95 veido kaukės suteikia geriausią apsaugą), laikytis tinkamos rankų higienos, čiaudėjimo ir kosėjimo etiketo. Vakcinacija nuo COVID-19 efektyviausiai apsaugo nuo galimų neigiamų padarinių [53]. Ligų kontrolės ir prevencijos centras, Pasaulio sveikatos organizacija ir profesinės organizacijos rekomenduoja vakcinaciją nuo COVID-19 planuojančioms pastoti moterims, nėščiosioms bei žindančioms moterims, kad būtų sumažinta neigiamų

4 lentelė. **Pacientei hospitalizacijos metu nustatytos diagnozės**

COVID-19 infekcija
Abipusė pneumonija
Ūminis hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas
Hipovoleminis šokas
Žuvęs vaisius. Negyvagimis natūraliais gimdymo takais (2020-12-21)
Būklė po EKMO sistemos prijungimo (2020-12-19)
Hipoalbuminemija
Anemija
Kritinių būklių polineuropatija: sensityvinė ataksija
Depresija
Nerimo sutrikimas
Nemiga

padarinių rizika vaisiui ir motinai [54]. Vakcinacija (tiek pirminė vakcinacija, tiek ir sustiprinamoji vakcinos dozė) galima bet kuriuo nėštumo laikotarpiu [42].

Įvairių tyrimų duomenimis, vakcinacija yra efektyvi ir saugi tiek motinai, tiek ir kūdikiui:

- motinos vakcinacija suteikia imuninę apsaugą kūdikiui. Tyrime buvo analizuojami 2 medicininių centrų duomenys, palyginti antikūnų titrai tarp paskiepytų ir persirgusių COVID-19 motinų bei jų kūdikių. 98 proc. 2 mėnesių ir 57 proc. 6 mėnesių kūdikių, kurių motinos buvo paskiepytos nuo COVID-19, buvo nustatyti anti-S IgG antikūnai. Tuo tarpu tik 8 proc. kūdikių, kurių motinos sirgo COVID-19, kraujyje buvo rasta anti-S IgG antikūnų. Paskiepytoms motinoms antikūnų titras buvo nustatytas didesnis nei sirgusiųjų COVID-19 [56];
- sumažina kūdikių hospitalizacijos į intensyviosios terapijos skyrių, mechaninės ventiliacijos taikymo bei vazoaktyviųjų medžiagų skyrimo dažnį. Buvo atliktas daugiacentris atvejo ir kontrolės tyrimas delta ir omikron

atmainų cirkuliavimo metu. Tyrime siekta išsiaiškinti, kokią reikšmę turi motinos vakcinacija nėštumo metu kūdikio hospitalizacijai dėl COVID-19. Į tyrimą buvo įtraukti 537 <6 mėnesių kūdikiai, kurie hospitalizuoti dėl COVID-19, bei 512 kūdikių, kurių COVID-19 testai buvo neigiami. Nustatytas mažesnis hospitalizavimo į intensyviosios terapijos skyrių dažnis, mažesnis mechaninės ventiliacijos bei vazoaktyviųjų medžiagų infuzinės terapijos poreikis COVID-19 sergantiems kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu buvo paskiepytos vakcina nuo COVID-19, palyginti su sergančiais kūdikiais, kurių motinos nebuvo vakcinuotos. Užfiksuotos 2 kūdikių mirtys nuo COVID-19. Abu kūdikiai buvo nevakcinuotų motinų. Vakcinos efektyvumas prieš kūdikių hospitalizaciją nustatytas 52 proc., o prieš priėmimą į intensyviosios terapijos skyrių – 70 proc. Mažesnis vakcinos efektyvumas omikron atmainai (38 proc.), palyginti su delta atmaina (80 proc.), o didesnis, kai motina buvo vakcinuojama po 20 nėštumo savaitės [57];

- vakcinacija sumažina nėščių moterų hospitalizacijos į intensyviosios terapijos skyrių dažnį. Tyrimas, kuriame buvo analizuojami 6 valstybių (Olandijos, Jungtinės Karalystės, Norvegijos, Danijos, Suomijos, Italijos) duomenys, gauti iš Tarptautinio akušerijos tyrimų tinklo (angl. *Internation Network of Obstetric Survey Systems*). Nustatyta, kad 80 proc. nėščiųjų, hospitalizuotų į intensyviosios terapijos skyrių dėl sunkios COVID-19 klinikinės formos, nebuvo paskiepytos [45];
- vakcinacija nedidina savaiminio aborto rizikos. Tyrime buvo nagrinėjama vakcinacijos keliama savaiminio aborto rizika. Buvo analizuojami CDC registro duomenys, įtrauktos 2 456 pacientės, iš kurių šiek tiek daugiau nei pusė (52,7 proc.) buvo vakcinuotos *Pfizer-BioNTech* vakcina. Nustatyta, kad savaiminio aborto kumuliacinė rizika buvo 14,1 proc. (95 proc. PI 12,1–16,1). Nustatyta rizika neviršijo bendrosios populiacijos rizikos (11–22 proc.), todėl tyrimo išvadose nurodoma, kad vakcinacija nuo COVID-19 nesukelia savaiminio aborto rizikos, nepriklausomai nuo to, ar moteris vakcinuota prieš nėštumą, ar nėštumo metu [59]. Retrospektyviajame kohortiniame tyrime buvo nagrinėjama galima sąsaja tarp motinos vakcinacijos ir priešlaikinio gimdymo (gestacinis amžius – <37 savaitės) bei svorio, neatitinkančio vaisiaus gestacinio amžiaus (<10 procentilių pagal gestacinį amžių). Buvo analizuojami 40 627 nėščiųjų duomenys. Statistiškai reikšmingo ryšio tarp priešlaikinio gimdymo, sumažėjusio vaisiaus svorio ir motinos vakcinacijos nebuvo nustatyta [48]. Kita didelės apimties (įtraukta 28 506 paskiepytų ir 129 015 nepaskiepytų moterų) Švedijos ir Norvegijos registro duomenų analizė neįrodė ryšio tarp padidėjusios priešlaikinių gimdymų, negyvagimių gimimo, sumažėjusio vaisiaus svorio pagal gestacinį amžių, didesnio hospitalizacijos į intensyviosios terapijos skyrių dažnio rizikos ir motinų vakcinacijos [61];
- vakcinacija nedidina vaisiaus ydų pasireiškimo rizikos. Izraelio duomenų analizė, į kurią įtraukta 2 021 kūdikis, kurių motinos buvo paskiepytos pirmojo trimestro metu *Pfizer* vakcina, ir 3 580 kūdikių, kurių motinos nebuvo vakcinuotos, atskleidė, kad nėra statistiškai reikšmingo ryšio tarp padidėjusios vaisiaus ydų išsivystymo rizikos ir vakcinacijos (ŠS 0,69, 95 proc. PI 0,44–1,04). Buvo nustatyta mažesnė širdies ydų išsivystymo rizika paskiepytų motinų kūdikiams, palyginti su neskiepytų (ŠS 0,46, 95 proc. PI 0,24–0,82) [62]. Kitame tyrime buvo lyginamas vaisiaus ydų pasireiškimo dažnis vakcinuotų ir nevakcinuotų motinų grupėse. Nustatyta, kad vaisiaus ydos pasireiškė 5,1 proc. kūdikių, kurių motinos nebuvo vakcinuotos, ir 4,2 proc. kūdikių, kurių motinos buvo paskiepytos bent 1 vakcinos doze [63];
- vakcinacija sumažina naujagimio hipoksinės išeminės encefalopatijos ir naujagimio asfiksijos išsivystymo riziką. 2 tyrimų metaanalizė, kurioje buvo analizuojami 3 777 pacienčių (iš kurių 852 buvo vakcinuotos ir 2 925 nevakcinuotos nėščiosios) duomenys, atskleidė, kad vakcinacija 71 proc. sumažina naujagimio hipoksinės išeminės encefalopatijos ir naujagimio asfiksijos išsivystymo riziką (ŠS 0,29, 95 proc. PI 0,09–1,00, p=0,049);
- vakcinacija sumažina negyvagimių dažnį. 7 tyrimų metaanalizė, kurioje buvo analizuojami 490 691 pacientės (iš kurių 66 067 buvo vakcinuotos ir 424 624 nevakcinuotos nėščiosios) duomenys, atskleidė, kad vakcinacija 15 proc. sumažina negyvagimių gimimo riziką (ŠS 0,85, 95 proc. PI 0,73–0,99, p=0,035) [64];
- dažniausi nepageidaujami vakcinos reiškiniai yra karščiavimas, nuovargis, lokalios reakcijos. Nepageidaujami reiškiniai, kada būtina skubi medicininė pagalba, pasireiškia labai retai (<1 proc. atvejų). Nepageidaujami reiškiniai po COVID-19 vakcinacijos dažniausiai yra lengvo arba vidutinio sunkumo, pasireiškia per pirmąją dieną po vakcinacijos ir praeina per kelias dienas. Nepageidaujami reiškiniai po antros vakcinos dozės pasireiškia dažniau nei po pirmosios. Palyginti nepageidaujamą vakcinos poveikį tarp nėščių ir ne nėščių moterų, jis reikšmingai nesiskiria. Retrospektyviajame kohortiniame tyrime buvo tiriamas COVID-19 vakcinos saugumas motinai. Į tyrimą buvo įtraukta >45 000 nėščiųjų. Karščiavimas, nuovargis, lokalios reakcijos dažnai pasireiškė tiriamosioms po vakcinacijos, o nepageidaujami reiškiniai, reikalaujantys skubios medicininės pagalbos, pasireiškė retai (<1 proc.) [57]. Kitame tyrime buvo lyginami nėščių ir ne nėščių moterų nepageidaujami reiškiniai. Nepageidaujamų reiškinių dažnis tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė – 18,1 proc. nėščių moterų ir 16,9 proc. ne nėščių moterų (p=0,20). Nėščiosioms dažniau pasireiškė karščiavimas (4,8 proc. nėščiųjų, p=0,04) bei gastrointestiniai simptomai (4,8 proc. nėščiųjų, p=0,01), palyginti su ne nėščiomis moterimis (atitinkamai 0,6 proc., p=0,04 ir 0 proc., p=0,01) [65];
- skiepijant nuo COVID-19 nėščiąsias, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių, jei pacientė nurodo alergiją bet kuriai kitai vakcinai. Anafilaksijai suvaldyti turi būti

imamasi tokių pačių priemonių kaip ir bet kuriam asmeniui, nepriklausomai nuo nėštumo. Nėščiajai pasireiškus karščiavimui po vakcinacijos, turėtų būti skiriamas paracetamolis, kuris yra saugus vaistas nėštumo metu bei nesumažina anti-S antikūnų sintezės po vakcinos įskiepijimo [66].

Išvados

- COVID-19 gali pasireikšti įvairiomis formomis (asimptomine, lengva, vidutinio sunkumo ar kritinio sunkumo. Nėštumas yra vienas sunkios COVID-19 eigos rizikos veiksnių. Tyrimų duomenimis, esant papildomiems rizikos veiksniams, sunkesnės COVID-19 klinikinės eigos rizika dar labiau didėja.
- Įvairių tyrimų duomenimis, COVID-19 nėštumo metu gali sukelti didelę riziką motinai ir vaisiui. Nėščiajai didėja sunkios klinikinės eigos, mirties, pneumonijos išsivystymo, hospitalizacijos į reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių, mechaninės ventiliacijos bei EKMO taikymo rizika. Taip pat didėja vaisiaus augimo sulėtėjimo, žūties, priešlaikinio gimdymo rizika.
- EKMO gali būti taikoma kritinėmis situacijomis, nes ji gali padėti išsaugoti netgi 2 gyvybes – nėščios moters ir vaisiaus. Būtina įvertinti galimą riziką ir naudą.
- Sudėtinga numatyti, koks bus COVID-19 poveikis nėštumui ateityje dėl naujų SARS-CoV-2 atmainų atsiradimo.
- Vakcinacija – pats efektyviausias ir saugus būdas išvengti arba bent sumažinti COVID-19 keliamą riziką ir galimus padarinius nėštumo metu.

Pasiūlymai

- COVID-19 gali kelti pavojų nėščiosioms ir jų kūdikiams, todėl nėščios moterys turi imtis priemonių, kad sumažintų užsikrėtimo riziką. Pasireiškus COVID-19 simptomams, nėščiosios turėtų nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Siekiant sumažinti COVID-19 riziką, nėščiosioms rekomenduojama laikytis prevencijos priemonių.
- COVID-19 vakcinos nėščiosioms yra saugios ir veiksmingos, todėl rekomenduojamos siekiant sumažinti infekcijos ir jos komplikacijų riziką.
- Skiepijimas suteikia tam tikrą apsaugą naujagimiui, motinos antikūnams patenkant į vaisiaus organizmą per placentą. Taigi nėščiosios skiepijimas iš dalies apsaugo ir naujagimį.
- Rekomenduojama teikti psichologinę pagalbą sunkia COVID-19 forma sergančioms pacientėms.
- Rekomenduojama ankstyvoji reabilitacija COVID-19 sergančioms pacientėms, ypač įtarus kritinių būklių polineuropatiją.

Straipsnis recenzuotas
Gauta 2023 09 14
Priimta 2023 10 04

LITERATŪRA

1. COVID-19 (coronavirus disease 2019) - AMBOSS [Internet]. [cited 2023 May 3]. Available from: https://next.amboss.com/us/article/fl0kXh#Z2993f981718b0a1f601aa53e4d9704c1.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation andepidemiology of 2019 novel coronavirus: implications SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. Acta Pharmacol Sin. 2020 Sep; 41 (9): 1141–9.
4. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. [cited 2023 May 6]. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229.
5. Ke R, Sanche S, Romero-Severson E, et al. Fast spread of COVID-19 in Europe and the US suggests the necessity of early, strong and comprehensive interventions. medRxiv. 2020 Apr 15; 2020.04.04.20050427.
6. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2023 May 6]. Available from: https://covid19.who.int.
7. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and Susceptibility to Infectious Diseases. Infect Dis Obstet Gynecol. 2013; 2013: 752852.
8. Pregnancy [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2023 May 16]. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/pregnancy/.
9. Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. Nat Rev Immunol. 2022 May; 22 (5): 277–282.
10. Arzamani N, Soraya S, Hadi F, et al. The COVID-19 pandemic and mental health in pregnant women: A review article. Front Psychiatry. 2022 Sep 20; 13: 949239.
11. Cases, Data, and Surveillance [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2023 May 20]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19/what-cdc-isdoing.html.
12. Kontovazainitis CG, Katsaras GN, Gialamprinou D, et al. Covid-19 vaccination and pregnancy: a systematic review of maternal and neonatal outcomes. J Perinat Med [Internet]. 2023 Feb 17 [cited 2023 May 6]; Available from: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2022-0463/html.
13. Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. [cited 2023 May 6]. Available from: https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic.
14. The Incidence, Severity, and Management of COVID-19 in Critically Ill Pregnant Individuals [Internet]. Ontario COVID-19 Science Advisory Table. [cited 2023 May 14]. Available from: https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/the-incidence-severity-andmanagement-of-covid-19-in-critically-ill-pregnant-individuals/.
15. Allotey J, Fernandez S, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020 Sep 1;370:m3320.
16. 2020-12-08 Pacientų, kuriems įtarta, ar nustatyta COVID19 liga gydymo Kauno klinikose aprašas(1).pdf [Internet]. [cited 2023 May 20]. Available from: https://www.kaunoklinikos.lt/media/pdf/2020-12-08%20Pacient%C5%B3,%20kuriems%20%C4%AFtarta,%20ar%20nustatyta%20COVID19%20liga%20gydymo%20Kauno%20klinikse%20apra%C5%A1as(1).pdf.
17. LARD_COVID_2020_12_02_SAM.pdf [Internet]. [cited 2023 May 18]. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/LARD_COVID_2020_12_02_SAM.pdf
18. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2023 May 5]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html.
19. Anna Wald MD. COVID-19 Outcomes in Pregnancy. NEJM J Watch [Internet]. 2021 Apr 5 [cited 2023 May 6];2021. Available from: https://www.jwatch.org/NA53405/2021/04/05/covid-19-outcomes-pregnancy
20. Antoun L, Taweel NE, Ahmed I, et al. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Sep; 252: 559–562.
21. Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Feb; 57 (2): 224–231.

Visas literatūros sąrašas redakcijoje