

¹ Центр планирования семьи и репродукции, Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Прогностическая значимость пренатальной диагностики у пациенток после ЭКО, перенесших COVID-19

Н.Ф. Кунешко, к.м.н.¹, М.И. Кузнецов, к.м.н.², Ж.Б. Фицева²

Адрес для переписки: Жанна Беслановна Фицева, mercedes.alvares@yandex.ru

Для цитирования: Кунешко Н.Ф., Кузнецов М.И., Фицева Ж.Б. Прогностическая значимость пренатальной диагностики у пациенток после ЭКО, перенесших COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 14–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-34-14-16

В последнее время появляется все больше данных о неблагоприятных последствиях заражения коронавирусом 2-го типа с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) для перинатальных исходов. Важно понимать, являются ли женщины, у которых беременность наступила с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, более уязвимыми в данном аспекте. Как известно, пациентки, забеременевшие после экстракорпорального оплодотворения, подвергаются относительно высокому риску неблагоприятных перинатальных исходов, включая тромбоемболические осложнения, гипертензивные расстройства, гестационный сахарный диабет, а также преждевременные и оперативные роды. Установлено, что исследование плаценты весьма информативный метод выявления причины внутриутробной гибели плода, поскольку аномалии развития плаценты считаются наиболее часто выявляемой патологией. Кроме того, важно тестировать пациенток на инфекцию SARS-CoV-2 на ранних стадиях репродукции, включая период до зачатия, ранней беременности, во время беременности и послеродовой период.

Ключевые слова: беременность, пренатальная диагностика, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, экстракорпоральное оплодотворение, новая коронавирусная инфекция COVID-19, вакцинация

В последнее время появляется все больше данных о неблагоприятных последствиях заражения коронавирусом 2-го типа с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) для перинатальных исходов. В данном аспекте важно тестировать пациенток на инфекцию SARS-CoV-2 на ранних стадиях репродукции, включая период до зачатия, ранней беременности, во время беременности и послеродовой период [1–3].

В отношении неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов, связанных с COVID-19, первоначально считалось, что во время беременности частота мертворождений не увеличивается [4–6]. Однако по мере развития и распространения новых штаммов вируса практикующие врачи и медицинские организации констатируют увеличение частоты плацентарной недостаточности, задержки роста плода, антенатальной гибели, что свидетельствует о повышенном риске внутриутробной гибели плода в когорте беременных, инфицированных SARS-CoV-2. Вирусные инфекции, обусловленные агентами TORCH, обычно не приводят к плацентарной недостаточности, но воздействуют на плод при прохождении через родовые пути, вызывая его непосредственное зара-

жение [7–9]. Информация о влиянии вирусной инфекции на организм беременных, развитии последующей плацентарной недостаточности и внутриутробной гибели плода или перинатальной смерти весьма ограничена. Плацента – динамичный орган плода, который необходим для его роста и развития. Она выполняет множество функций, но главной из них является способность обеспечивать передачу кислорода развивающемуся плоду из кровотока матери. Этот процесс изучен не полностью, поэтому много вопросов, касающихся механизмов и эффективности трансплацентарного переноса кислорода в плацентах как в нормальных условиях, так и на фоне заболевания, остается без ответа [10]. Диффузия кислорода из материнской крови в кровь плода происходит в специализированных адаптивных капиллярных структурах – васкуло-синцитиальных мембранах, состоящих из фетоплацентарного эндотелия и синцитиотрофобласта. В зависимости от этиологии, продолжительности и интенсивности патологических процессов может возникнуть нарушение кровообращения плода, что в тяжелых случаях способно привести к плацентарной недостаточности, гипоксии плода и мертворождению. Продолжается поиск безопасного предо-



ставления вспомогательных репродуктивных технологий. Своевременная диагностика и профилактика осложнений должны оставаться основными составляющими процесса планирования и ведения беременности. Необходимо помнить о роли вакцинации беременных в качестве профилактической стратегии, позволяющей избежать перинатальной заболеваемости и смертности.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели было обследовано 130 беременных со сроком гестации 5–41 неделя. Возраст пациенток варьировал от 18 до 43 лет (средний возраст – $34,6 \pm 2,1$ года). Беременные были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили 70 беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), не прошедших вакцинацию. За период исследования у всех пациенток (100%) основной группы был обнаружен положительный результат лабораторной диагностики на наличие РНК SARS-CoV-2 во втором и третьем триместрах гестации. Во вторую (контрольную) группу вошли 60 женщин после ЭКО, переболевших COVID-19 до наступления беременности, прошедших на этапе прегравидарной подготовки плановую вакцинацию двумя компонентами «Спутник V».

Был проведен систематический анализ клинических проявлений материнских и перинатальных исходов у 130 беременных после ЭКО, среди которых беременные первой группы болели COVID-19, а пациентки второй группы переболели этим вирусом до наступления беременности. Математическую обработку результатов выполняли на основании пакета прикладных компьютерных программ. Определяли среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$). При оценке достоверности различий между средними величинами показателя вычисляли коэффициент достоверности разницы между двумя средними величинами (t-критерий Стьюдента).

Результаты

В основной группе 19 (27%) беременных были первородящими, 51 (73%) – повторнородящей. В контрольной группе первородящих было 38 (63%), повторнородящих – 22 (36%). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез в обеих группах был представлен медицинскими абортами и самопроизвольными выкидышами – 46 и 29% соответственно ($p < 0,05$), патологией шейки матки – 38 и 29%, гиперпластическими процессами эндометрия – 21 и 16%, рубцом на матке после операции кесарева сечения – 27 и 16% ($p < 0,05$).

Соматический анамнез был отягощен хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, инфекциями мочевыводящих путей, эндокринной системы (70% случаев в основной группе и 30% – в контрольной) ($p < 0,05$).

Клиническая картина инфицированных женщин основной группы характеризовалась наличием лихорадки, кашля, болью в горле, общим недомоганием, потерей обоняния, острым ларингофарингитом. В частности, 4 (6%) беременные получали респираторную поддержку, 14 (20%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по поводу присоединения полисегмен-

тарной внегоспитальной пневмонии и частого развития дыхательной недостаточности.

У 31 (44%) пациентки основной группы и 48 (80%) пациентки контрольной группы беременность завершилась срочными родами. В 37 и 13% случаев соответственно имели место преждевременные роды ($p < 0,05$). В первой группе в 12 (17%) случаях отмечались неразвивающаяся беременность на ранних сроках гестации и поздние самопроизвольные выкидыши. В контрольной группе этот показатель составил 4 (6%). Родоразрешение путем операции кесарева сечения потребовалось 33 (48%) беременным первой группы и 15 (25%) – второй по различным акушерским показаниям: острая и прогрессирующая гипоксия плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, поперечное положение плода, аномалия родовой деятельности, несостоятельность рубца на матке. Клинические признаки преэклампсии различной степени тяжести диагностированы у 19 (27%) пациенток основной группы и 11 (18%) – контрольной.

По данным акушерского осмотра и ультразвукового исследования с доплерометрией, хроническая плацентарная недостаточность подтверждена у 31 (44%) женщины первой группы и 14 (23%) – второй. Кроме того, зафиксировано 14 (20%) случаев недоношенности в основной группе и 2 (3%) – в контрольной ($p < 0,05$).

Наблюдаемые патологические изменения кардиограммы включали снижение вариабельности, повторяющиеся эпизоды поздних замедлений или брадикардии и отсутствие ускорений, что было связано с нарушением маточно-плацентарной функции и внутриутробной гипоксией плода.

Все протестированные образцы новорожденных от матерей с COVID-19 основной группы показали неоднозначные результаты. У 29 новорожденных мазки из ротоглотки на SARS-CoV-2 были положительными, у 25 – отрицательными. В то же время практически у всех новорожденных контрольной группы ПЦР-тест на SARS-CoV-2 был отрицательным.

Особого внимания заслуживает история родов беременной из основной группы с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом с неблагоприятным перинатальным исходом. При очередном визите в женскую консультацию на сроке 34 недели беременности пациентка жаловалась на снижение двигательной активности плода. Ультразвуковое исследование показало антенатальную гибель плода. Из анамнеза известно, что пациентка ранее не была вакцинирована, инфекцию на COVID-19 диагностировали за десять дней до постановки внутриутробной гибели плода. После родоразрешения беременной в специализированном учреждении плаценту отправили на гистопатологическое исследование. На плаценте отмечались участки обширного поражения ишемического некроза с инфарктами центральных и периферических ворсинок и тромбоз сосудов с отложением фибрина и тромбоцитов в просвете.


Заключение

Инфицированные беременные имеют более высокую частоту неблагоприятных перинатальных исходов, включая гипертензивные расстройства, преэклампсию, плацентарную недостаточность. У беременных основной группы

уменьшенные движения плода связаны с поражением плаценты и неблагоприятным исходом беременности по сравнению с пациентками контрольной группы. COVID-19 способен вызывать внутриутробную гибель плода из-за специфического повреждения плаценты SARS-CoV-2, потенциально связанным с предрасполагающими факторами. Поражение развивается быстро и на начальных стадиях, скорее всего, не поддается обнаружению при проведении ультразвукового исследования. До сих пор остается неизвестным, оказывает ли вирус какое-либо воздействие на эмбрион *in vivo* и *in vitro*.

Выводы

Не стоит недооценивать долгосрочные мультиорганные последствия острой инфекции SARS-CoV-2. Контроль за лицами, инфицированными SARS-CoV-2, должен

быть приоритетным направлением деятельности системы здравоохранения. Вопрос о предыдущем событии COVID-19 должен быть частью анамнеза всех хронических заболеваний. Поскольку рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 присутствуют в репродуктивном тракте, долгосрочное наблюдение за больными, у которых развился COVID-19, потенциально позволяет выявить новые причины бесплодия, связанные с вирусом. Осознание необходимости изучать проблему, связанную с этим инфекционным агентом, может стать частью расследования бесплодной пары в будущем. Неблагоприятные перинатальные исходы, а также информация о том, что мертворождение происходит у матерей с COVID-19, указывают на важность вакцинации беременных в качестве профилактической стратегии, направленной на предотвращение осложнений. 

Литература

- Gibbins K.J., Pinar H., Reddy U.M., et al. Findings in stillbirths associated with placental disease. *Am. J. Perinatol.* 2020; 37 (07): 708–715.
- Man J., Hutchinson J.C., Heazell A.E., et al. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48 (5): 579–584.
- Graham N., Heazell A.E.P. When the fetus goes still and the birth is tragic: the role of the placenta in stillbirths. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2020; 47 (1): 183–196.
- Arnaez J., Ochoa-Sangrador C., Caserio S., et al. Lack of changes in preterm delivery and stillbirths during COVID-19 lockdown in a European region. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (6): 1997–2002.
- Hedley P.L., Hedermann G., Hagen Ch.M., et al. Preterm birth, stillbirth and early neonatal mortality during the Danish COVID-19 lockdown. *Observational study. Eur. J. Pediatr.* 2022; 181 (3): 1175–1184.
- Kniffka M.S., Nitsche N., Rau R., Kuhn M. Stillbirths in Germany: On the rise, but no additional increases during the first COVID-19 lockdown. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2021; 155 (3): 483–489.
- Megli Ch.J., Coyne C.B. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat. Rev. Microbiol.* 2022; 20 (2): 67–82.
- Arora N., Sadosky Y., Dermody T.S., Coyne C.B. Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host. Microbe.* 2017; 21 (5): 561–567.
- Jaan A., Rajinik M. TORCH complex. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.
- Nye G.A., Ingram E., Johnstone E.D., et al. Human placental oxygenation in late gestation: experimental and theoretical approaches. *J. Physiol.* 2018; 596 (23): 5523–5534.

Prognostic Significance of Prenatal Diagnosis in Patients After IVF, Who Underwent COVID-19

N.F. Kuneshko, PhD¹, M.I. Kuznetsov, PhD², Zh.B. Fitseva²

¹ Family Planning and Reproduction Center, Moscow

² A.I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University

Contact person: Zhanna B. Fitseva, mercedes.alvares@yandex.ru

Recently, we continue to learn more about the adverse effects of infection with type 2 coronavirus with severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) on perinatal outcomes. It is important to understand whether specific groups of women whose pregnancies occurred using assisted reproductive technologies are more vulnerable to these consequences. It is known that patients who become pregnant after in vitro fertilization are at a relatively high risk of adverse perinatal outcomes, including thromboembolic complications, hypertensive disorders, gestational diabetes mellitus, as well as premature and operative childbirth. It was found that the placenta examination is a very informative method for identifying the cause of intrauterine fetal death, since placental malformations are the most frequently detected pathology. In addition, it is important to test patients for SARS-CoV-2 infection in the early stages of reproduction, including the period before conception, early pregnancy, its course and the postpartum period.

Key words: pregnancy, prenatal diagnosis, placental insufficiency, fetal growth retardation, in vitro fertilization, new coronavirus infection COVID-19, vaccination