

*На правах рукописи*

**КОСОЛАПОВА**

**Юлия Александровна**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ  
В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, РОЖДЕННЫХ У МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ  
КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19) ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.21. – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

Зубков Виктор Васильевич

доктор медицинских наук

Кречетова Любовь Валентиновна

**Официальные оппоненты:**

**Дегтярева Марина Васильевна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии Факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Зайцева Ольга Витальевна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 202 г. в «\_\_» часов на заседании Диссертационного совета 21.1.025.01 (Д 208.050.02) при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1. и на сайте: [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

С декабря 2019 года и по настоящее время весь мир сталкивается с новой, ранее не известной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Wu Z., 2020). Вирус быстро распространился по всему миру и на конец 2022 года в мире было выявлено более 635 млн. случаев COVID-19 разной степени тяжести, в том числе и женщины репродуктивного возраста. Только за 2022 г. в России было зарегистрировано более 80 тысяч случаев COVID-19 различной степени тяжести у беременных женщин (Коммуникационный центр Правительства Российской Федерации, 2022). По данным литературы физиологические адаптационно-приспособительные изменения, характерные для беременности, могут являться неким фоном, при котором повышается восприимчивость организма беременной женщины к COVID-19, по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста (Nana M., 2021). Так, например, особенности ответных иммунных реакций во время беременности делают женщину уязвимой к инфекционным агентам. Анатомические изменения, которые происходят в дыхательной системе беременной: высокое стояние диафрагмы, уменьшение вертикального объема грудной клетки, приводят к снижению функциональной остаточной ёмкости легких, объёма конечного выдоха и к компенсаторному увеличению частоты дыхания, способствуют повышенной восприимчивости к респираторным заболеваниям. Миорелаксанты и прогестерон расширяют дыхательные пути и подавляют активность мукоцилиарного клиренса, и приводят в конечном итоге к снижению местных защитных функций. В связи с тем, что потребность в кислороде при беременности увеличивается, беременные труднее, чем небеременные, переносят гипоксию любого генеза и степени тяжести (Савельева Г.М., 2018). Гиперкоагуляция во время беременности увеличивает риск развития осложнений и летальных исходов, связанных с инфицированием беременных вирусом SARS-CoV-2. Гемостазиологический статус при беременности характеризуется увеличением потенциала свертывания крови, повышением структурных свойств сгустка, угнетением ферментативной фибринолитической активности, повышенной выработкой тромбина, плазминогена, VII, VIII, X факторов свёртывания, усиление внутрисосудистого воспаления (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2022).

Были также описаны клинические наблюдения беременностей на фоне инфекции COVID-19, заканчивающиеся преждевременными родами и перинатальной смертью матери и плода. Причиной тяжести состояния новорожденных детей может быть как непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 на плод, так и каскад патологических реакций в организме беременной женщины, в том числе гиперкоагуляции, наблюдаемой у пациентов с COVID-19, приводящей к тромботическим осложнениям и нарушению фето-плацентарной перфузии. Как только

вышеописанные изменения происходят в организме беременной женщины, иммунный ответ матери на вирус SARS-CoV-2 будет воздействовать и на плод, а далее и на состояние здоровья ребенка (Nowakowski F., 2021). Недостаточно изучен и иммунный статус детей, рожденных у матерей перенесших COVID-19 во время беременности.

В настоящее время вирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать в популяции и мировое научное сообщество не может исключить новую мутацию вируса. Учитывая отсутствие достаточного понимания влияния вируса SARS-CoV-2 на организм беременной и ее новорожденного ребенка, и как следствие отсутствие единых стандартов наблюдения и обследования детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в разные сроки беременности определили актуальность и научный интерес данного исследования.

### **Степень разработанность темы исследования**

Изучению влияния новой коронавирусной инфекции, перенесенной женщиной во время беременности, на течение беременности и состояние здоровья ее новорожденного ребенка в настоящее время уделяется много внимания (Nowakowski F., 2021; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists., 2022; Zimmermann P., 2020; Barrero-Castillero A., 2021; Sánchez-Luna M., 2021; Graham A.L., 2020; Carvalho B.R., 2021; Garcia-Flores V., 2022). У большинства беременных женщин COVID-19 протекает бессимптомно или отмечается лёгкое течение заболевания. Однако до 3% беременных женщин с COVID-19 нуждаются в интенсивной терапии (Wu Z., 2020; Nana M., 2021). Увеличивают вероятность развития тяжелой формы COVID-19, а также материнскую и неонатальную смертность возраст женщины старше 35 лет, избыточная масса тела, ожирение, хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет (Dang D., 2020). Были также описаны клинические наблюдения беременностей на фоне инфекции COVID-19, заканчивающиеся преждевременными родами и перинатальной смертью матери и плода (Zimmermann P., 2020). Предварительные данные свидетельствуют о том, что новая коронавирусная инфекция у беременной в первом триместре не вызывала у плода ни увеличения толщины воротниковой зоны, ни врожденных аномалий, ни задержку развития плода и не увеличивала риск прерывания беременности (la Cour Freiesleben N., 2021) по сравнению с другими инфекциями (Moore C.A., 2017). По данным Chamseddine R.S. и соавторов показатель мертворождений и неонатальной смертности в этой группе детей составил до 2,5%, что значительно выше, общепопуляционных показателей (Chamseddine R.S., 2020).

Недостаточно изучен иммунный статус детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности. Как известно, защита новорожденного ребенка от инфекции, в первую

очередь, зависит от врожденного иммунитета и материнских антител, полученных трансплацентарно. По данным ряда исследований отмечено присутствие антител против SARS-CoV-2 в пуповинной крови и грудном молоке, что позволяет предположить, что инфицирование SARS-CoV-2 во время беременности у матери может привести к пассивной иммунизации новорожденного ребенка (Garcia-Flores V, 2022; Dang D., 2020; Song D., 2021; Rathberger K., 2021). Результаты, полученные при использовании плазмы выздоравливающих в качестве потенциальной терапии COVID-19, дают возможность предположить, что материнские антитела могут оказывать защитное действие на новорожденных детей (Joyner M.J., 2021). Однако, исследований, направленных на изучение иммунной системы новорожденных (основных субпопуляций лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови) детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, крайне мало.

Несмотря на снижение числа тяжелых случаев заболевания и смертности во всем мире, в основном, благодаря широкомасштабной вакцинации населения, вирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать и оставаться потенциальной угрозой для уязвимых категорий граждан, в том числе беременных женщин (Montse M., 2021). В связи с этим является актуальным анализ состояния здоровья детей с оценкой иммунной системы в неонатальном периоде, родившихся у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в разные сроки беременности, для определения заболеваемости у данной группы пациентов в неонатальном периоде, тактики обследования, наблюдения и профилактики патологии.

### **Цель исследования**

Изучить клинико-иммунологические особенности состояния здоровья детей в неонатальном периоде, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в разные сроки беременности.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ акушерско-гинекологического, соматического анамнеза, течения беременности и родов у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в I, II и III триместрах беременности.
2. Провести про- и ретроспективный анализ, на основании которого оценить состояние здоровья детей (показатели физического развития, заболеваемость) в неонатальном периоде, родившихся

у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в I, II и III триместрах беременности в легкой, средне-тяжелой и тяжелой форме.

3. Изучить количество лимфоцитов основных субпопуляций ( $CD3^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD56^+$ ) и оценить фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности.

4. Провести оценку специфических иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 в крови детей, в грудном молоке и крови матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в I, II и III триместрах беременности.

5. Разработать рекомендации по наблюдению за детьми 1-го месяца жизни, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности.

### **Научная новизна**

В результате проведенного исследования была проведена комплексная оценка состояния здоровья детей в неонатальном периоде, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию на разных сроках беременности, включая данные о влиянии на гестационный возраст при рождении, частоту развития инфекционных заболеваний у детей и состояние иммунной системы. Определены основные субпопуляции лимфоцитов периферической крови ( $CD3^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD56^+$ ), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, концентрации специфических иммуноглобулинов класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови у детей, а также наличие эпитоп-специфических антител класса sIgA к нуклеокапсидному белку вируса SARS-CoV-2 в грудном молоке. Не отмечено значимых неблагоприятных последствий внутриутробного влияния вируса SARS-CoV-2 на состояние здоровья новорожденных детей, что показало целесообразность сохранения и пролонгирования беременности. На основании данных диссертационного исследования был предложен алгоритм наблюдения детей, рожденных у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности, в стационаре и на амбулаторном этапе.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Отсутствие значимых неблагоприятных последствий для состояния здоровья новорожденных у матерей, перенесших инфекцию COVID-19, показало целесообразность сохранения и пролонгирования беременности, при отсутствии других показаний со стороны матери или плода к преждевременному родоразрешению.

Наличие специфических sIgA в грудном молоке матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, доказывает необходимость обеспечить грудное вскармливание их новорожденных

детей с первых минут жизни независимо от способа родоразрешения, чтобы поддержать врожденный иммунитет с целью защиты новорожденного.

Уточнен алгоритм наблюдения за детьми в неонатальном периоде, родившихся у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, включающий лабораторное и инструментальное обследование.

### **Методология и методы исследования**

Исследование проводилось на территории ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Объектами исследования являлись новорожденные дети у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в разные сроки беременности. При проведении исследования применяли клиничко-анамнестические, лабораторные (клинический анализ крови, оценка иммунного статуса: фагоцитарной активности нейтрофилов, определение основных субпопуляций лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>) в периферической крови детей, определение концентрации специфических иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови новорожденных), а также инструментальные методы (эхокардиография, нейросонография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, аудиологический скрининг). Анализ результатов исследования проводился с помощью методов статистикой обработки данных. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Заболевание COVID-19 во время беременности значимо чаще встречается у женщин с хронической артериальной гипертензией, наследственной тромбофилией, нарушением жирового обмена, а также у них чаще отмечались выкидыши и/или неразвивающаяся беременность в анамнезе. У женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, чаще чем у женщин, не болевших новой коронавирусной инфекцией, обострялись урогенитальные инфекции и течение анемии. Перенесенная новая коронавирусная инфекция во время беременности не увеличивает частоту оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения.
2. Количество практически здоровых новорожденных детей с шифром Z00.1 (Рутинное обследование состояния здоровья ребенка), готовых к выписке на педиатрический участок в общепринятые сроки, было меньше у матерей, перенесших COVID-19 в I и III триместрах, чем в группе женщин, не болевших новой коронавирусной инфекцией во время беременности. У женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в I триместре, чаще рождались недоношенные дети, как следствие, в данной группе детей мы выявили более высокую частоту

развития ТТН и более длительную госпитализацию, что связано с гестационным возрастом новорожденных. У детей, чьи матери перенесли новую коронавирусную инфекцию во II и III триместрах чаще отмечалось течение ринита, в III триместре - течение отита, чаще встречались МПС более 5 мм, а в I, II, III триместрах - развитие геморрагического синдрома; кроме того, они чаще рождались крупновесными к сроку гестации по сравнению с детьми, чьи матери не болели COVID-19 во время беременности. По данным нейросонографии, в группе новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, чаще были выявлены кисты сосудистых сплетений, стриарная ангиопатия. Отсутствие значимых неблагоприятных последствий внутриутробного влияния вируса SARS-CoV-2 на состояние здоровья новорожденных детей показало целесообразность сохранения и пролонгирования беременности

3. Новая коронавирусная инфекция, перенесенная женщиной во время беременности, не оказывает значимого влияния на состояние иммунной системы ребенка, за исключением снижения уровня НК-клеток во всех группах детей, особенно у детей, рожденных у матерей, переболевших инфекцией COVID-19 в первом триместре. В крови детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в I, II и III триместрах беременности, специфические антитела класса IgG к S-белку шипа SARS-CoV-2 определяются в 80,3%, 75,3% и 76,4% случаев соответственно, и их концентрация не зависит ни от срока, ни от степени тяжести перенесенного заболевания. В грудном молоке всех обследованных матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, выявлено наличие антител класса sIgA к нуклеокапсидному белку вируса SARS-CoV-2, которые усиливают механизмы защиты младенцев от COVID-19 и создают устойчивый пассивный иммунитет.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность данных исследования подтверждается количеством пациентов, включенных в исследование, а также использованием современных методов обследования и статистической обработкой данных.

### **Личный вклад автора**

Автор лично принимал участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировал цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы. Диссертант систематизировал литературные данные по теме, осуществлял сбор биоматериала и

первичных клинико-лабораторных данных, проводил обработку, анализ, интерпретацию и участвовал в обсуждении полученных результатов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21.– Педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней, областям исследования 1, 3, 7.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на XIV региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (Санкт-Петербург, 2021 г), XXII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (Москва 2021 г), XIV Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2021 г), XV Региональный научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Санкт-Петербург, 2022), XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» (Москва, 2022), XV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2022 г), на конгрессе «Право на жизнь» (Москва, 2023).

Апробация работы проведена 09.06.2023 на заседании апробационной комиссии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 11).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность отделений Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

## Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, опубликовано 2 статьи в англоязычных журналах.

## Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме. Включает в себя: введение, обзор литературы, описание методов исследования, главы собственного исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список, приложение. Работа представлена на 121 странице, иллюстрирована 7 рисунками и 33 таблицами. Библиографический указатель включает 11 отечественных и 101 зарубежных источников.

## Содержание работы

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих) в отделениях Института неонатологии и педиатрии. Ведение беременных проводилось на базе научно-консультативного диагностического центра ФГБУ «НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова» Минздрава России, в котором все женщины наблюдались во время беременности. Специальные методы исследования проводились в клиничко-диагностической лаборатории, лаборатории клинической иммунологии.

*Критерии включения в основную группу исследования:*

- Дети, рожденные у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности.

*Критерии включения в группу сравнения:*

- Дети, рожденные у матерей, не болевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 во время беременности

*Критерии невключения в исследование:*

- Дети, переведенные из других учреждений
- Положительный ВИЧ-статус, гепатит В, С у матери

В исследование включены 500 детей, из них 10 двоен, рожденные 490 женщинами перенесшими новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности, в ФГБУ

«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (штаммы вируса- Британский «альфа», Южноафриканский «бета», Бразильский «гамма», Индийский «Дельта»). COVID-19 во время беременности у женщин был диагностирован как в I, так и во II и III триместрах беременности.

Проводился анализ соматического, акушерско-гинекологического анамнеза матерей, течения настоящей беременности, родов, оценки состояния здоровья новорожденных детей и наблюдения в раннем неонатальном периоде. Проводился анализ течения неонатального периода у детей в основной и группе сравнения. При анализе основной группы детей, проведено разделение на 3 группы в зависимости от триместра, в котором было перенесено заболевание и на подгруппы в зависимости от степени тяжести заболевания. Женщины были разделены на три группы в соответствии со сроком беременности, на котором перенесено заболевание.

- 1 группа – 87 детей, рожденных у 82 матерей перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в 1 триместре беременности:
  - 1а подгруппа – 76 новорожденных детей у 72 матерей, перенесших COVID-19 в легкой форме,
  - 1б подгруппа – 11 новорожденных детей у 10 матерей, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме;
- 2 группа – 224 ребенка, рождённые у 220 матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во 2 триместре беременности:
  - 2а подгруппа – 182 новорождённых ребенка у 178 матерей, перенесших COVID-19 в легкой форме,
  - 2б подгруппа – 38 новорождённых детей у 38 матерей, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме;
  - 2в подгруппа- 4 новорождённых детей у 4 матерей, перенесших COVID-19 в тяжелой форме;
- 3 группа – 189 детей рожденных у 188 матерей перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во 3 триместре беременности:
  - 3а подгруппа – 168 новорождённых детей у 167 матерей, перенесших COVID-19 в легкой форме,
  - 3б подгруппа – 21 новорождённый ребенок у 21 матери, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме;

Для сравнения исходов, осложнений беременности и состояния здоровья новорожденных детей была сформирована группа сравнения, подобранная по принципу «случай-контроль». В нее вошли 500 новорожденных детей, рожденных следующими за детьми, включенными в основную

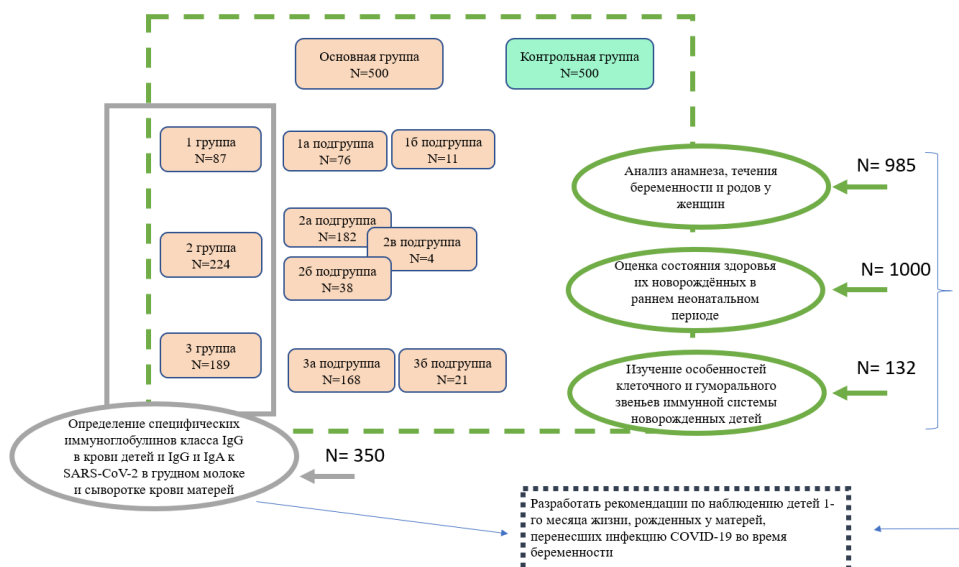
группу, из них 5 двоен, рожденных у 495 женщин с отсутствием новой коронавирусной инфекции в анамнезе.

Для решения 1, 2 задач было проведено исследование в период с июля 2020 по июль 2021 гг., в ходе которого проводился анализ акушерско-гинекологического, соматического анамнеза, течения беременности и родов у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в I, II и III триместрах беременности, а также оценка состояния здоровья их новорожденных детей в раннем неонатальном периоде.

Для решения 3 и 4 задачи – проводилось изучение особенностей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы новорожденных детей, у женщин перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности. Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов и определения основных субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD19+, CD45+, CD56+) в исследование были включены 132 ребёнка. Основную группу составили дети (N=62), гестационного возраста (ГВ) 37-41 неделя, родившиеся у женщин (n=61), перенесших COVID-19 в 1 триместре беременности (N=19), во 2 триместре беременности (N=19); в 3 триместре беременности (N=24). Группу сравнения составили новорожденные дети (n=70) ГВ 37-41 неделя у женщин без лабораторно подтвержденного COVID-19 во время беременности (n=70).

Наличие специфических иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови были исследованы у 350 новорожденных детей. Дети были разделены на 3 группы в зависимости от триместра беременности, на котором женщина перенесла новую коронавирусную инфекцию: 1 группа- 61 новорожденный ребенок у женщин, перенесших COVID-19 в 1 триместре; 2 группа- 162 новорожденных ребенка у женщин, перенесших COVID-19 во 2 триместре; 3 группа- 127 новорожденных детей, у матерей, перенесших COVID-19 в 3 триместре.

С учетом поставленных цели и задач исследования был разработан дизайн исследования (Рисунок 1).



## Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакетов прикладных программ «Statistica for Windows», StatTech v. 3.0.6 (разработчик - ООО «Статтех», Россия).

Расчет выборки был произведен с помощью программы Statistica 10, сделан вывод: размер выборки достаточен для выполнения поставленных задач.

Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для количественных параметров были определены среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), 25 и 75 квартили (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), 95% доверительный интервал (ДИ). Для качественных данных определяли показатели частоты (%).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма, Бонферрони.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

Возраст женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию, на момент родоразрешения составил от 18 до 46 лет, Me 32 (29; 35) лет. Возраст женщин в группе сравнения

на момент родоразрешения также был от 18 до 46 лет, Ме 32 (29; 35) лет, значимо не отличаются от основной группы ( $p=0,999$ ). Следует отметить, что 2/3 женщин в группах были старше 30 лет (Рисунок 2).

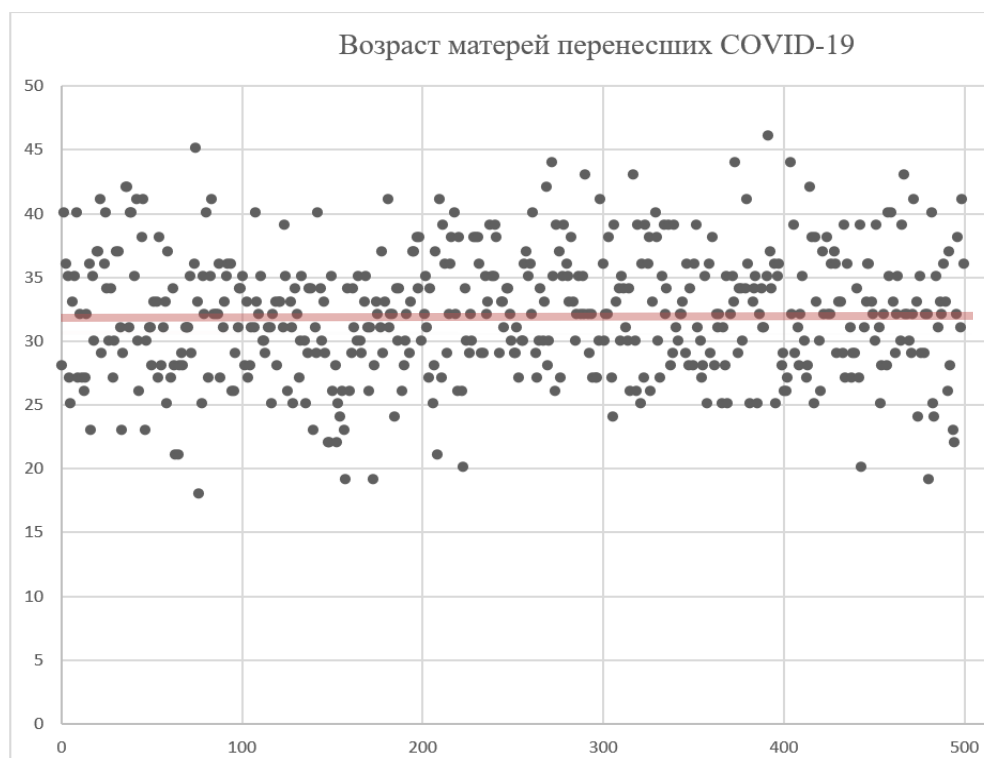


Рисунок 2 – Возраст женщин, перенесших COVID-19 во время беременности

При оценке возраста матери в зависимости от триместра беременности, на котором женщина перенесла новую коронавирусную инфекцию, не удалось выявить значимых различий ( $p = 0,571$ ) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса) (Таблица 1). При сравнении возраста матери в зависимости от триместра, степени тяжести, нам также не удалось выявить значимых различий ( $p = 0,363$ ) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Таблица 1 – Возраст беременных женщин в зависимости от триместра беременности, на котором перенесена инфекция COVID-19

Группы обследованных женщин (n)	Возраст матерей (лет) Ме (Q1; Q3)	p-значение
Перенесших COVID-19 в I триместре (n =82)	32 (28; 35)	0,571
Перенесших COVID-19 во II триместре (n =220)	32 (29; 36)	
Перенесших COVID-19 в III триместре (n =188)	32 (29; 35)	

Примечание. Различия показателей по критерию Краскела–Уоллиса статистически значимы при  $p < 0,017$

При анализе соматических заболеваний у женщин в основной группе значительно преобладали хроническая артериальная гипертензия, анемия, наличие тромбофилических мутаций, урогенитальные инфекции, нарушение жирового обмена. При анализе другой соматической патологии значимой разницы в исследуемых группах не выявлено.

При проведении сравнительного анализа течения беременности у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в разные сроки беременности, выявлено, что у матерей, перенесших COVID-19 в первом триместре, статистически чаще отмечались угроза прерывания беременности, кровотечения во время беременности.

При УЗ-исследовании, проведенном во время беременности, нарушения маточно-плацентарного кровотока (МПК) диагностировано у 21/490 (4,3%) женщины основной группы (у 4/82 (4,9%), 5/220 (2,3%), 12/188 (6,4%) в 1, 2, 3 группах соответственно ( $p=0,119$ )) и у 17/495 (3,4%) женщин в группе сравнения ( $p=0,488$ ). Признаки синдрома задержки роста плода (СЗРП) отмечены у 21 (4,3%) плода основной группы (у 6/82 (7,3%), 9/220 (4,1%), 5/188 (2,7%) в 1, 2, 3 группах соответственно ( $p=0,206$ )), и у 14/495 (2,8%) пациенток из группы сравнения ( $p=0,281$ ).

Следует отметить, что частота нарушения МПК, артериальной гипертензии, преэклампсии, эндокринных заболеваний (гипотиреоз, гестационный сахарный диабет), хронических заболеваний верхних дыхательных путей, мочевой системы у женщин в основной группе и группе сравнения не отличалась.

Был проведен анализ преждевременных родов в основной группе и группе сравнения, установить значимых различий не удалось (32 (6,5%) против 29 (5,9%),  $p = 0,662$ ). Однако при анализе преждевременных родов в зависимости от триместра беременности, на котором женщина перенесла COVID-19 выявлено, что инфекция COVID-19, перенесенная в 1 триместре беременности, приводит к увеличению частоты преждевременных родов по сравнению со 2, 3 группой и группой сравнения ( $p=0,005$ ).

Распределение новорожденных детей по гестационному возрасту (ГВ) в основной группе и группе сравнения было сопоставимым: на 22-33 неделе родилось 9/500 детей (1,8%) и 4/500 (0,8%),  $p=0,264$ ; на 34-36 неделе - 28/500 (5,6%) и 25/500 (5,0%) детей,  $p=0,672$ ; на 37-38 неделе – 132/500 (26,4%) и 116/500 (23,2%) детей,  $p=0,241$ ; на 39-41 неделе – 331/500 (66,2%) и 355/500 (71,0%) новорождённых,  $p=0,102$ .

При анализе гестационного возраста при рождении в зависимости от триместра беременности, степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции, не удалось установить значимых различий,  $p = 0,428$  (Рисунок 3) (*используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*).

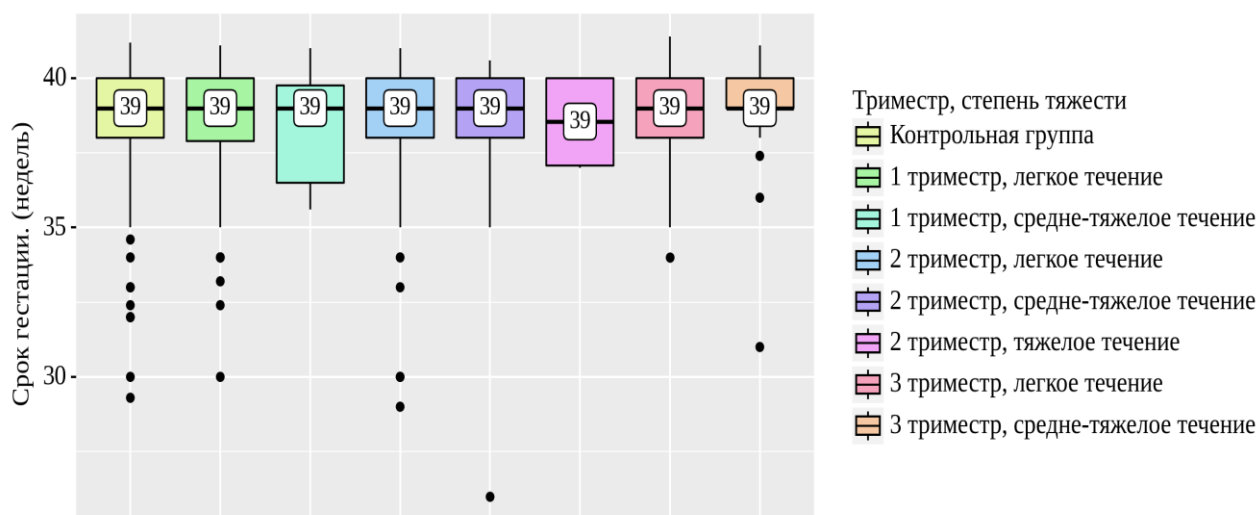


Рисунок 3 – Анализ срока гестации в зависимости от триместра беременности, степени тяжести перенесенного COVID-19

Важно отметить, что относительное количество недоношенных детей у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в 1 триместре было выше, чем у женщин, перенесших данное заболевание во 2 и 3 триместрах, а также в группе сравнения: 16/87 (18,4%) против 12/224 (5,4%), 9/189 (4,8%) и 29/500 (5,8%), соответственно ( $p \leq 0,001$ ).

Не было выявлено значимых отличий пола, гестационного возраста и оценки состояния новорождённых детей по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения между исследуемыми группами детей.

Однако, согласно полученным данным в группе детей, рожденных у матерей перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, частота рождения детей крупновесных к сроку гестации в 1,492 раза выше, чем в группе сравнения,  $p=0,006$  (ОШ 1,611; 95%ДИ 1,144-2,268).

Не было выявлено отличий между частотой рождения детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, маловесного и малого размера к сроку гестации.

Частота респираторного дистресс синдрома (РДС) и врожденной пневмонии в исследуемых группах значимо не отличалась, однако более частое развитие врожденной пневмонии отмечалось у детей 1 и 2 группы.

Частота транзиторного тахипноэ новорожденных (ТТН) была выше у детей из 1 группы, по сравнению со 2, 3 группами, а также группой сравнения,  $p=0,002$ .

Таблица 2 – Инфекционные заболевания новорожденных детей в группах сравнения

Заболевания	Частота заболевания детей у матерей групп				р-значение
	в I триместре (n=87)	во II триместре (n=224)	во III триместре (n=189)	сравнения (n=500)	
Врожденная пневмония	5 (5,7)	14 (6,2)	5 (2,6)	16 (3,2)	0,146
ИСПП	1 (1,1)	2 (0,9)	5 (2,6)	2 (0,4)	0,071
ИМВП	1 (1,1)	5 (2,2)	2 (1,1)	8 (1,6)	0,793
Ринит	2 (2,3)	7 (3,1)	8 (4,2)	3 (0,6)	0,010 р II- с = 0,036 р III- с = 0,004
Отит	1 (1,1)	3 (1,3)	9 (4,8)	4 (0,8)	0,004 р III- с = 0,004
НЭК	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	5 (1,0)	0,465
Инфекционные заболевания у детей	8 (9,2)	23 (10,3)	18 (9,5)	32 (6,4)	0,260

Примечание. Различия частот значимы при  $p < 0,05$  по критерию Хи-квадрат Пирсона при значениях ожидаемого явления более 10, и по точному критерию Фишера при значениях ожидаемого явления менее 10. При множественных сравнениях различия частот значимы при  $p < 0,0125$ .

Врожденные инфекционные заболевания (врожденная пневмония, инфекция, специфичная для перинатального периода, инфекция мочевыводящих путей, ринит, отит, некротизирующий энтероколит (НЭК)) были выявлены у 49/500 (9,8%) детей основной группы и у 32/500 (6,4%) детей в группе сравнения, и были выше у детей, рожденных у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности,  $p=0,049$ . При анализе внутри основной группы в зависимости от триместра беременности и степени тяжести перенесенного заболевания значимых отличий выявлено не было,  $p=0,260$  (Таблица 2).

Значимо чаще у детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во 2 и в 3 триместрах, отмечалось течение ринита (р II- с = 0,036, р III- с = 0,004), а перенесших COVID-19 в 3 триместре - течение отита (р III- с = 0,004), с группой сравнения.

Влияния срока беременности и степени тяжести перенесенного заболевания COVID-19 во время беременности на увеличение частоты врожденной пневмонии, НЭК, ИМВП, ИСПП выявлено не было, ( $p > 0,05$ ).

При анализе длительности проведения респираторной, кардиотонической и антибактериальной терапии, необходимости трансфузии компонентов крови не было выявлено значимых отличий в сравниваемых группах.

Длительность госпитализации детей в ОРИТН и в ОПННД в основной группе и группе сравнения, в зависимости от триместра беременности, на котором перенесена инфекция COVID-19, значимо не различались. Однако, при анализе общей длительности госпитализации, длительность госпитализации детей, рожденных у матерей перенесших новую коронавирусную инфекцию в 1 триместре, была выше, чем в группе сравнения,  $p < 0,001$ . Более длительное пребывание в стационаре можно объяснить тем, что в 1 группе отмечено больше преждевременных родов и, как следствие, больше недоношенных новорожденных детей.

При исследовании заболеваемости среди новорожденных было выявлено, что количество здоровых детей в основной группе было ниже, чем в группе сравнения (201/500 (40,2%) против 257/500 (51,4%) соответственно,  $p < 0,001$ . При анализе новорожденных с диагнозом «Практически здоров» (Z00.1 Рутинное обследование состояния здоровья ребенка), в зависимости от триместра беременности, на котором перенесена инфекция COVID-19 с группой сравнения, было выявлено, что у детей, рожденных у женщин перенесших COVID-19 в I и III триместре, количество детей с диагнозом «практически здоров» (Z00.1) было значимо меньше, чем в группе сравнения,  $p < 0,001$  (pI -с = 0,003, pIII -с = 0,009).

Частота врожденных пороков развития, в связи с высокой концентрацией в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России беременных высокого риска, в основной группе и группе сравнения была сопоставима – 16/500 (3,2%) и 22/500 (4,4%) соответственно,  $p = 0,321$ , а частота ВПС составила 23/500 (4,6%) и 27/500 (5,4%) соответственно,  $p = 0,562$ .

С врожденными пороками, потребовавшими ранней хирургической коррекции, в основной группе родились 4/500 (0,8%) детей. В одном случае лечение ребенка проводилось в условиях отделения хирургии новорожденных Центра - врожденная интралобарная секвестрация нижней доли правого легкого. В НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с критическими пороками сердца были переведены 3 ребенка. При этом не было установлено прямой причинно-следственной связи между ВПР плода и заболеванием COVID-19 матери во время беременности, так как контакт с коронавирусом SARS-CoV-2 у беременных был зарегистрирован на сроке 12 недель и более.

Обращает на себя внимание частота встречаемости межпредсердных сообщений (МПС) размером 5мм и более, а также частота врожденных церебральных кист сосудистых сплетений и герминолизисных кист, у новорожденных детей, чьи матери перенесли COVID-19. Так МПС встречается у 76/500 (15,2%) (1 группа- 13/87 (14,9%), 2 группа- 30/224 (13,4%), 3 группа- 33/188 (17,5%)) и 38/500 (7,6%) новорожденных в основной группе и группе сравнения, росн.-с=0,001 (pI-ср=0,042, pII-ср=0,020, pIII-ср< 0,001); кисты сосудистых сплетений - у 104/500 (20,8%) (1

группа- 22/87 (25,3%), 2 группа- 49/224 (21,9%), 3 группа- 33/189 (17,5%)) детей в основной группе и у 46/500 (9,2%) - в группе сравнения,  $\text{p} < 0,001$  ( $\text{pс-I} < 0,001$ ,  $\text{pс-II} < 0,001$ ,  $\text{pс-III} = 0,010$ ).

Частота геморрагических проявлений (желудочного, легочного кровотечений, кровоизлияний в кожу, кефалогематом, ВЖК I, II и III степени, а также субарахноидальные кровоизлияния (САК)) значимо выше в основной группе, а также выше у новорожденных детей в 1, 2 и 3 группах по отношению к группе сравнения,  $\text{p} < 0,001$ . Частота дискинезии желудочно-кишечного тракта была выше в 1 и 2 группах детей по сравнению с группой сравнения,  $\text{pс-I} = 0,041$ ,  $\text{pс-II} = 0,036$ .

Транзиторная гипогликемия была выявлена у 7/500 детей (1,4%) из основной группы и у 1/500 (0,2%) новорожденного из группы сравнения, однако значимой разницы выявлено не было ( $\text{p} = 0,069$ ). Частота дискинезии желудочно-кишечного тракта была выше в 1 и 2 группах детей по сравнению с группой сравнения, однако значимых различий обнаружено не было ( $\text{p} = 0,010$ ).

Ранняя неонатальная смертность была зарегистрирована во 2б подгруппе в одном случае – у ребенка с крайней степенью морфофункциональной незрелости, с течением врожденной инфекции, массой при рождении 397 гр. С 22 недель, после перенесенной новой коронавирусной инфекции, течение беременности осложнилось нарушением фето-плацентарного кровотока, задержкой роста плода, маловодием. Ребенок умер на 2 сутки жизни. Смерть мальчика была обусловлена течением врожденной бактериальной пневмонии у ребенка с крайней степенью морфофункциональной незрелости на фоне его глубокой недоношенности.

Во втором случае, во 2а подгруппе, причиной смерти было массивное внутрижелудочковое кровоизлияние у позднего недоношенного новорожденного ребенка, на фоне течения врожденной инфекции.

Ни в одном случае смерти у детей вирус SARS-CoV-2 по данным ПЦР выявить не удалось.

У детей, чьи матери перенесли COVID-19 во время беременности обращает на себя внимание более низкое содержание лейкоцитов и лимфоцитов в основной группе, низкое содержание В-лимфоцитов, НК-клеток и равное с контролем содержание нейтрофилов при сниженной их фагоцитарной активности. Однако следует отметить, что значения содержания субпопуляций Т- и В- лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов хотя и отличаются между группами, остаются в пределах референсных значений, а содержание НК-клеток в основной группе в 2 раза ниже референсных значений (Рисунок 4).

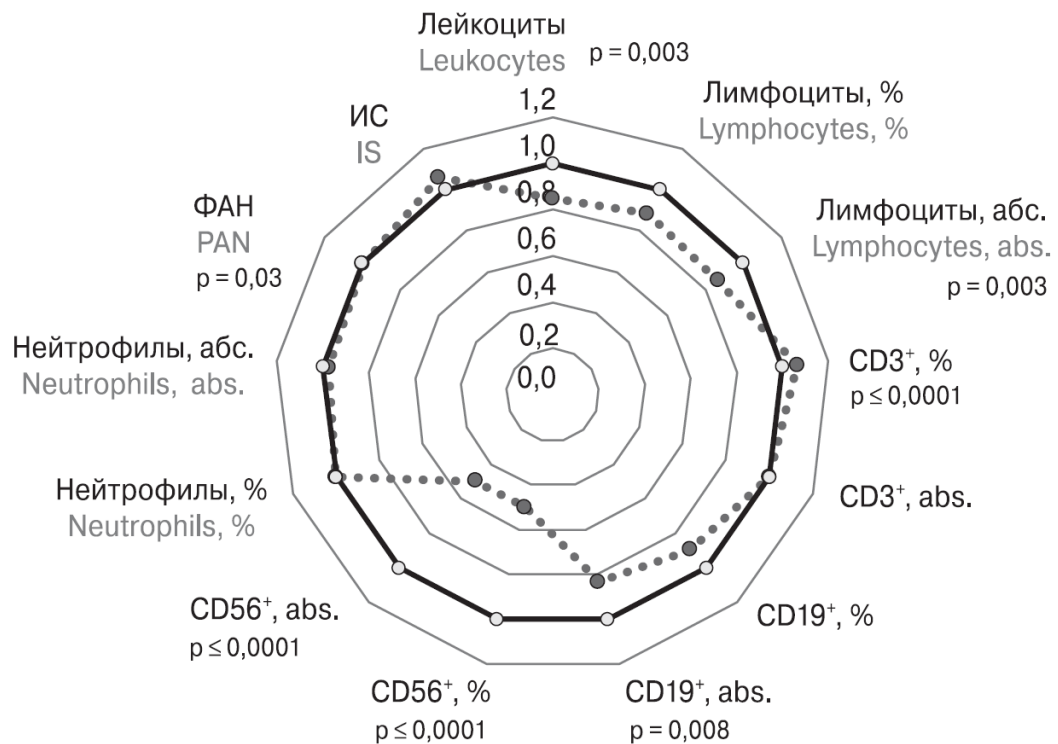


Рисунок 4 –Показатели состояния иммунной системы обследованных новорожденных детей

Пунктирной линией представлены данные как отношения медиан содержания показателя в группе новорожденных детей у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, к медианам содержания показателя в группе детей, рожденных у матерей без COVID-19 во время беременности. Непрерывной линией обозначен уровень равенства значений. Р-значения указаны для медиан исследованных показателей.

Концентрация специфических иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови были исследованы у 350 новорожденных. Дети были разделены на 3 группы в зависимости от триместра беременности, на котором женщина перенесла новую коронавирусную инфекцию: 1 группа- 61 новорожденный ребенок у женщин, перенесших COVID-19 в 1 триместре; 2 группа- 162 новорожденных ребенка у женщин, перенесших COVID-19 во 2 триместре; 3 группа- 127 новорожденных детей, у матерей, перенесших COVID-19 в 3 триместре.

При сопоставлении частоты встречаемости положительных IgG SARS-CoV2 в крови у новорожденных детей в зависимости от триместра беременности, на котором перенесена инфекция COVID-19, нам не удалось выявить значимых различий ( $p = 0,731$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

При сопоставлении концентрации IgG SARS-CoV2 (коэффициента позитивности) в зависимости от триместра беременности, на котором перенесена новая коронавирусная

инфекция, нам не удалось выявить значимых различий,  $p = 0,297$  (Таблица 3) (*используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*).

Таблица 3 – Анализ концентрации IgG SARS-CoV2 (коэффициента позитивности): в зависимости от триместра беременности, на котором перенесена инфекция COVID-19

Триместр беременности, на котором перенесен COVID-19 (n)	Концентрация IgG SARS-CoV2 (коэффициент позитивности), Me (Q1; Q3)	p-значение
I триместр (n=61)	2,2 (1,3; 4,7)	0,297
II триместр (n=162)	2,0 (1,0; 3,8)	
III триместр (n=127)	1,8 (1,0; 3,6)	

**П р и м е ч а н и е .** Различия показателей незначимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при  $p < 0,017$ .

При оценке концентрации IgG SARS-CoV2 (коэффициента позитивности): в зависимости от триместра и степени тяжести, нам также не удалось установить значимых различий ( $p = 0,436$ ) (*используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*).

Также нами было исследовано наличие эпитоп-специфических антител (NTD, RBD-SD1, RBD (CHO), N) классов IgG и IgA к SARS-CoV-2 в грудном молоке и сыворотке крови 41 матери, перенесшей COVID-19 на разных сроках беременности (в I триместре - 3 женщины, во II триместре - 21, в III триместре - 17).

Согласно полученным данным антител класса IgG к вышеуказанным эпитопам SARS-CoV-2 в грудном молоке обнаружено не было. Среди антител класса sIgA в грудном молоке, а в сыворотке крови женщин - среди антител обоих классов (IgG, IgA) преобладают иммуноглобулины, специфичные к N-белку, их количество превышая количество RBD(CHO) специфичных антител. Антитела класса sIgA в грудном молоке и сыворотке крови к эпитопам NTD и RBD-SD1 определялись ниже порогового уровня. (Рисунок 5).

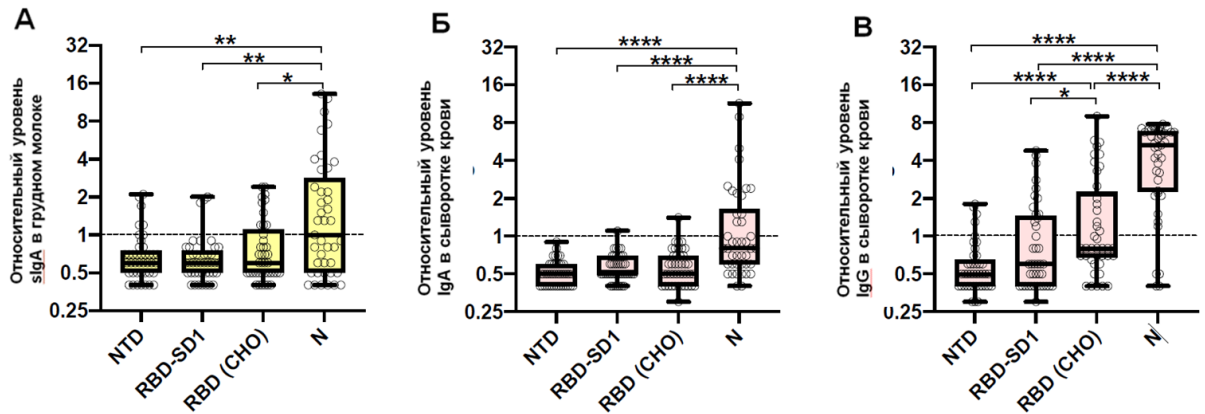


Рисунок 5 – Количество эпитоп-специфических антител (NTD, RBD-SD1, RBD (CHO), N) классов IgG и IgA к SARS-CoV-2 в грудном молоке и сыворотке крови

А, Б – распределение КП, рассчитанные для антител класса А, специфичных к фрагментам N, NTD, RBD-SD1, RBD (CHO) SARS-CoV-2 в грудном молоке (А) и сывороток крови (Б).

В - распределение КП, рассчитанные для антител класса G, специфичных к фрагментам N, NTD, RBD-SD1, RBD (CHO) SARS-CoV-2 в сыворотке крови (В). Пороговое значение отмечено пунктирной линией.

В Таблице 4 представлен анализ частоты встречаемости и количества антител классов IgG и IgA к эпитопам S-белка NTD, RBD-SD1, RBD(CHO), N-белку в грудном молоке (секреторный IgA, sIgA) и сыворотке крови женщин в зависимости от срока перенесенного COVID-19 – в I-II триместре (n=24) и в III триместре (n=17).

Таблица 4 – Доля положительных результатов антител к эпитопам SARS-CoV-2 в грудном молоке и сыворотке крови женщин, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности

Срок беременности, на котором перенесен COVID-19 (n-число образцов)	класс антител к специфическому эпитопу в образце абс. (%)											
	грудного молока				сыворотки крови							
	sIgA				IgA				IgG			
	NTD	RBD-SD1	RBD-CHO	N	NTD	RBD-SD1	RBD-CHO	N	NTD	RBD-SD1	RBD-CHO	N
I-II триместр (n=24)	4 (14)	2 (5)	9 (36)	8 (32)	0	0	2 (5)	6 (27)	3 (14)	8 (32)	10 (41)	21 (86)

Продолжение таблицы 4.

Срок беременности, на котором перенесен COVID-19 (n-число образцов)	класс антител к специфическому эпитопу в образце абс. (%)											
	грудного молока				сыворотки крови							
	sIgA				IgA				IgG			
	NTD	RBD-SD1	RBD-CHO	N	NTD	RBD-SD1	RBD-CHO	N	NTD	RBD-SD1	RBD-CHO	N
III триместр (n=17)	4 (21)	2 (11)	3 (16)	12 (68)	0	1 (5)	0	7 (53)	1 (5)	6 (37)	7 (42)	17 (100)

Как следует из данных таблицы 4 приведенной выше, в грудном молоке женщин, перенесших COVID-19 в I-II триместре, частота встречаемости IgA к RBD-CHO эпитопу выше, а к N-белку, NTD и эпитопам RBD-SD1 заметно ниже по сравнению с показателями женщин, инфицированных в III триместре, что можно объяснить постепенным снижением количества антител к этим эпитопам с течением времени, прошедшим до родов. Что касается частоты встречаемости специфичных антител, следует отметить, что в сыворотке крови женщин, перенесших COVID-19 в I-II триместре, частота встречаемости IgA и IgG антител, специфичных к N-белку, ниже по сравнению с показателями женщин, инфицированных в III триместре, при этом частота выявления антител, специфичных к RBD эпитопам S-белка не различалась.

Исследование количества антител класса sIgA специфичных к RBD и N-белку вируса SARS-CoV-2 в позитивных образцах грудного молока выявил значимое повышение ( $p=0,04$ ) содержания N-специфичных sIgA в группе женщин, инфицированных в III триместре беременности, по сравнению с группой инфицированных в I-II триместре. Однако между группами не было выявлено различий концентрации sIgA, специфичных к домену RBD; при этом количество этих антител было относительно невысоким при инфицировании женщин во всех триместрах беременности (Рисунок 6).

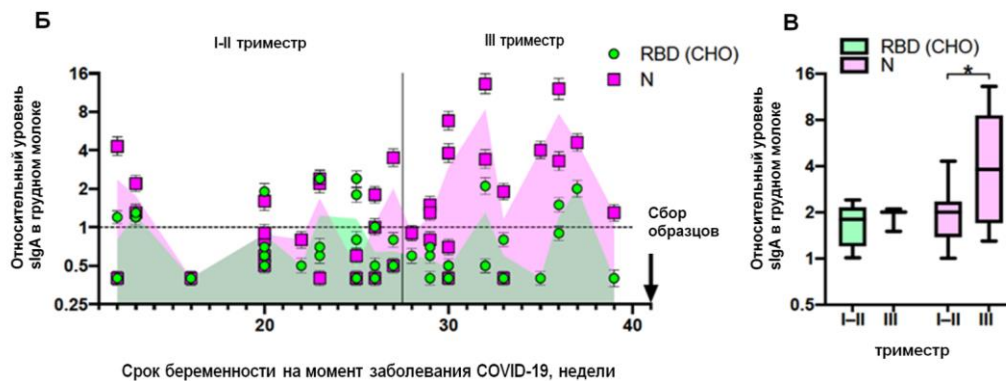


Рисунок 6 – Относительные количества sIgA антител в грудном молоке, специфичных к эпитомам S- и N-белка SARS-CoV-2, в зависимости от времени, прошедшего с момента инфицирования

Б - средние индивидуальные значения относительного уровня антител класса IgA, специфичного к фрагментам S-белка SARS-CoV-2 и N-белку в грудном молоке, в зависимости от гестационного возраста на момент заражения. Пунктирные линии представляют пороговое значение, образцы с относительным уровнем антител  $\geq 1$  считались положительными. Столбики погрешностей представляют стандартное отклонение.

В - распределение уровней антител IgA в грудном молоке, специфичных к фрагменту RBD (СНО) S-белка SARS-CoV-2 и N-белку.

Особенности иммунного статуса новорожденных детей в условиях отсутствия прививок для этой группы населения ставит остро вопрос об актуальности усиления пассивного иммунитета. В связи с тем, что переливание крови реконвалесцентов [20], а также инъекции терапевтических антител при ряде вирусных инфекций и в частности при SARS-CoV-2 [22–24] продемонстрировали существенные перспективы, можно предположить, что стратегия использования молока матерей, перенесших SARS-CoV-2, для кормления новорожденных с целью естественной дотации детям специфических противовирусных материнских антител может иметь существенные перспективы.

По полученным данным представленного исследования, большая доля приходится на иммуноглобулины класса А. Наличие превалирующего ответа на N-белок свидетельствует о возможной кроссреактивности с другими коронавирусами. Нуклеокапсидный белок имеет высокую гомологию среди коронавирусов. Вероятно, наличие специфического ответа на этот белок связано с ранним контактом матери с этими вирусами. В этой связи обнаруженный эффект кроссреактивности благотворно повлияет на иммунный статус ребенка. Необходимо отметить, что грудное молоко в качестве элементов защиты содержит не только эпитоп-специфические антитела, но и защитные пептиды, лактоферрин, углеводные компоненты, стимулирующие врожденный иммунитет ребенка. Вкупе с обнаруженными нами эпитоп-специфическими антителами указанные компоненты также весьма благотворно повлияют на состояние иммунной системы ребенка.

Однозначно показано, что грудное молоко женщин, перенесших инфекцию на ранних сроках в течение беременности, содержит SARS-CoV-2-эпитоп-специфичные иммуноглобулины, преимущественно к N-белку. Анализ образцов сывороток крови и грудного молока женщин, перенесших COVID-19 на разных сроках беременности, выявил четкое изменение частоты встречаемости позитивных образцов в зависимости от времени инфицирования, начиная с

12 недели беременности, зависящее от природы антигена. Установлено заметное снижение частоты встречаемости sIgA в образцах молока, специфичных к N-белку и к эпитопам NTD и RDB-SD1 S-белка в группе женщин, перенесших COVID-19 в I-II триместре беременности. В то же время частота встречаемости sIgA к эпитопу RBD(SHO) в грудном молоке в этой группе матерей, наоборот, была заметно выше. Учитывая данные о том, что вируснейтрализующая способность сыворотки коррелирует с уровнем RBD-специфических антител, а грудное молоко с высокими титрами таких антител вероятно может обеспечить надежную защиту новорожденных детей [25], от COVID-19, создающим устойчивый пассивный иммунитет.

Одной из важнейших задач исследования явилось разработка рекомендаций по наблюдению за детьми 1-го месяца жизни, рожденных у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности.

Оценивалось состояние физического развития, заболеваемость в неонатальном периоде, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.

По результатам проведенного исследования было установлено, что у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в 1 триместре, роды чаще были преждевременными, следовательно, чаще рождались недоношенные дети, преимущественно это были поздние недоношенные новорожденные ( $p < 0,001$ ). Как следствие, в данной группе детей мы выявили более высокую частоту развития ТТН и более длительную госпитализацию, что связано с гестационным возрастом новорожденных.

Кроме того, необходимо отметить, что количество практически здоровых новорожденных детей с шифром Z00.1 (Рутинное обследование состояния здоровья ребенка), готовых к выписке на педиатрический участок в общепринятые сроки, было меньше у матерей, перенесших COVID-19 в I и III триместрах, чем в группе женщин, не болевших новой коронавирусной инфекцией во время беременности. У детей, чьи матери перенесли COVID-19 в III триместре - течение чаще встречаются МПС более 5 мм по данным ЭХО-КГ, в I, II, III триместрах - дети чаще рождались крупновесными к сроку гестации, по сравнению с детьми, чьи матери не болели COVID-19 во время беременности. По данным нейросонографии, в группе детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, чаще были выявлены кисты сосудистых сплетений, стриарная ангиопатия.

К наиболее частым патологическим состояниям, которые встречались у новорожденных детей, можно отнести геморрагический синдром ( $p_{с-I, II, III} \leq 0,001$ ), ринит ( $p_{с-II} = 0,036$ ,  $p_{с-III} = 0,004$ ), отит ( $p_{с-III} = 0,004$ ), которые требовали наблюдения и лечения в условиях специализированных неонатальных отделений (ОПН, ОРИТН). Частота грубых ВПР и ВПС в исследуемых группах не различалась.

Выявленные в неонатальном периоде межпредсердные сообщения ни в одном из случаев не потребовали консервативного или оперативного лечения. У всех детей с диагностированными малыми аномалиями развития сердца (открытое овальное окно, межпредсердное сообщение), кто наблюдался в катамнезе, отмечалось спонтанное закрытие дефекта в первый год жизни ребенка.

Профилактические прививки были проведены сразу после рождения всем детям, поступившим в послеродовое отделение новорожденных, за исключением детей, чьи матери отказались от проведения вакцинации. Противопоказания к профилактической вакцинации в раннем неонатальном периоде, в основном, были обусловлены недоношенностью и заболеваниями, перенесенными в неонатальном периоде, потребовавшими перевода в специализированные неонатальные отделения.

Аудиологический скрининг был проведен у всех детей в исследуемых группах, патологических изменений не обнаружено.

По данным оценки состояния иммунной системы обследованных новорожденных детей обращает на себя внимание более низкое содержание лейкоцитов и лимфоцитов в основной группе, низкое содержание В-лимфоцитов, НК-клеток и равное с контролем содержание нейтрофилов при сниженной их фагоцитарной активности. Однако следует отметить, что значения содержания субпопуляций Т- и В- лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов хотя и отличаются между группами, остаются в пределах референсных значений, а содержание НК-клеток в основной группе в 2 раза ниже уровня референсных значений. Поэтому требуются дальнейшие исследования фенотипа и функциональной активности НК-клеток детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, и сбор данных катамнеза, чтобы сделать вывод о значимости полученных нами результатов и ретроспективно судить о состоянии здоровья обследованных нами новорожденных.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, по сравнению с женщинами, не болевшими COVID-19, значительно чаще в анамнезе встречаются: хроническая артериальная гипертензия, наследственные тромбофилии, нарушение жирового обмена. Во время беременности у женщин данной группы чаще развивались анемии и обострения урогенитальных инфекций. Инфекция COVID-19, перенесенная женщиной в I триместре, приводит к увеличению частоты преждевременных родов по сравнению с заболеванием, перенесенным во II и III триместрах беременности.
2. Нарушения ранней неонатальной адаптации детей, рожденных у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, могут быть обусловлены как инфекционными, так и неинфекционными факторами, осложняющими течение беременности и родов. Количество практически здоровых новорожденных детей (шифр Z00.1 (Рутинное обследование состояния здоровья ребенка)), готовых к выписке на педиатрический участок в общепринятые сроки, было меньше у матерей, перенесших COVID-19 в I и III триместрах, чем в группе женщин, не болевших новой коронавирусной инфекцией во время беременности. У детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в I триместре мы выявили более высокую частоту развития ТТН и более длительную госпитализацию, что, вероятно, связано с гестационным возрастом новорожденных; во II и III триместрах - чаще встречалось течение ринита, в III триместре - течение отита, МПС более 5 мм, по данным ЭХО-КГ, в I, II, III триместрах - развитие геморрагического синдрома, а также дети чаще рождались крупновесными к сроку гестации, по сравнению с детьми, чьи матери не болели COVID-19 во время беременности. По данным нейросонографии, в группе детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, чаще выявлены кисты сосудистых сплетений, стриарная ангиопатия.
3. Частота врожденных аномалий развития, у детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в разные сроки беременности, не имела существенных отличий в исследуемых группах. Отсутствие значимых неблагоприятных последствий внутриутробного влияния COVID-19 на состояние здоровья новорожденных детей показало целесообразность сохранения и пролонгирования беременности.
4. У новорожденных, чьи матери перенесли COVID-19 во время беременности, отмечалось более низкое содержание лейкоцитов и лимфоцитов, низкое содержание В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), НК-клеток (CD56<sup>+</sup>) и равное с контролем содержание нейтрофилов при сниженной их фагоцитарной активности, но эти показатели оставались в пределах референсных значений, тогда как содержание НК-клеток у детей данной группы было в 2 раза ниже референсных значений.

Самое низкое количество естественных киллерных клеток было выявлено в крови детей, матери которых перенесли COVID-19 в I триместре.

5. В крови детей, рожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в I, II и III триместрах беременности, специфические антитела класса IgG к S-белку шипа SARS-CoV-2 определяются в 80,3%, 75,3% и 76,4% случаев и соответственно, их наличие не зависит ни от срока беременности, на котором было перенесено заболевание, ни от степени его тяжести. Грудное молоко женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, в качестве элементов защиты содержит эпитоп-специфические антитела класса sIgA к нуклеокапсидному белку вируса SARS-CoV-2.

6. На основании проведенного нами исследования состояния здоровья и заболеваемости новорожденных, чьи матери перенесли новую коронавирусную инфекцию на разных сроках беременности, установлено, что детям показано проведение клинико-лабораторного и инструментального обследования в раннем неонатальном периоде. Необходимо раннее начало раннего грудного вскармливания с целью поддержания пассивного иммунитета, сформированного к моменту рождения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Отсутствие значимых неблагоприятных последствий антенатального влияния вируса SARS-CoV-2 на состояние здоровья новорожденных детей доказывает целесообразность сохранения и пролонгирования беременности.

2. Детям, рожденным у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, необходимо обеспечить грудное вскармливание с первых минут жизни, независимо от способа родоразрешения, чтобы поддержать врожденный иммунитет с целью создания пассивного иммунитета.

3. Детям, рожденным у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, необходимо проведение клинико-лабораторного и инструментального обследования в раннем неонатальном периоде (Приложение А).

4. Новая коронавирусная инфекция, перенесенная матерью во время беременности, не является противопоказанием для проведения профилактической вакцинации новорожденного.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины комплексной программы по наблюдению за детьми, рожденными у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности.

В связи с тем, что инфекция вызвана новым вирусом SARS-CoV-2, в перспективе рассматривается проведение рандомизированного исследования по анализу состояния здоровья новорожденных и долгосрочных исходов у детей, с учетом срока беременности, на котором перенесено заболевание, а также степени тяжести перенесенного заболевания, проводимой терапии.

Планируется продолжение наблюдения за детьми, рожденными у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, на амбулаторном этапе, с оценкой отдаленных исходов развития. В связи с этим необходимо создание единой научной базы длительного наблюдения и реестра детей, родившихся у женщин, перенесших COVID-19 на разных сроках гестации, в масштабах крупного научно-исследовательского центра для дальнейшего изучения факторов влияния на оптимизацию исходов развития в различные возрастные периоды.

## Приложение А

(обязательное)

## Алгоритм наблюдения детей

Алгоритм наблюдения детей, рожденных у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности (ранний неонатальный период – стационарный этап).

Проведение физикального осмотра ежедневно в течение всего пребывания в родильном доме

- Проведение клинического анализа крови в течение первых 3-х суток жизни
- УЗ-исследование сердца, головного мозга
- Неонатальный скрининг
- Аудиологический скрининг
- Кардиологический скрининг
- Проведение вакцинации против гепатита В и туберкулеза
- Консультация специалистов с учетом показаний, гестационного возраста
- Рекомендации и консультирование по грудному вскармливанию матерей

Алгоритм наблюдения детей, рожденных у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности (амбулаторный этап)

На амбулаторном этапе наблюдение педиатром и специалистами по месту жительства

- Проведение диспансерного наблюдения детей, медицинские осмотры с участием специалистов, лабораторные и инструментальные исследования с учетом гестационного возраста в соответствии с федеральным законодательством (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 г. N 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних»)
- Профилактика ОРВИ
- Проведение вакцинации согласно Национальному календарю профилактических прививок
- Частота и объем обследований определяются гестационным возрастом и патологическими состояниями, перенесенными в неонатальном периоде

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Косолапова Ю.А.**, Морозов Л.А., Инвьяева Е.В., Макиева М.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы) // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 9, № 4. С. 63-70. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70>
2. **Косолапова Ю.А.**, Борис Д.А., Полуденко Н.Д., Макиева М.И., Никитина И.В., Инвьяева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Миханошина Н.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей. *Акушерство и гинекология*. 2022; 11: 90-98. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.11.90-98>
3. Сугак А.Б., Гребнева О.В., Никитина И.В., Филиппова Е.А., Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В., **Косолапова Ю.А.**, Макиева М.И., Дегтярев Д.Н. Первичное скрининговое ультразвуковое исследование новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 9, № 2. С. 7–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-7-14>
4. Bobik, T.V.; Kostin, N.N.; Skryabin, G.A.; Tsabai, P.N.; Simonova, M.A.; Knorre, V.D.; Mokrushina, Y.A.; Smirnov, I.V.; **Kosolapova, J.A.**; Vtorushina, V.V.; et al. Epitope-Specific Response of Human Milk Immunoglobulins in COVID-19 Recovered Women. *Pathogens* 2021, 10, 705. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10060705>
5. Романов Ю.А., **Косолапова Ю.А.**, Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Романов А.Ю., Дугина Т.Н., Сухих Г.Т. Новая коронавирусная болезнь COVID-19, перенесённая во время беременности в лёгкой и среднетяжёлой форме, не влияет на содержание CD34+ гемопоэтических стволовых клеток в пуповинной крови новорождённых // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2022. №2. С. 78-83. DOI: 10.47056/1814-3490-2022-2-78-83
6. Romanov, Y. A., **Kosolapova, Y. A.**, Zubkov, V. V., Degtyarev, D. N., Romanov, A. Y., Dugina, T. N., & Sukhikh, G. T. (2022). Mild or Moderate COVID-19 during Pregnancy Does Not Affect the Content of CD34+ Hematopoietic Stem Cells in Umbilical Cord Blood of Newborns. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 173(4), 523–528. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05575-3>
7. Инвьяева Е.В., **Косолапова Ю.А.**, Кречетова Л.В., Вторушина В.В., Макиева М.И., Зубков В.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов новорожденных детей, рожденных у матерей, перенесших COVID-19 на разных сроках беременности // *Инфекция и иммунитет*. - 2023. - Т. 13. - №1. - С. 46-54. doi: 10.15789/2220-7619-FOL-2098
8. Морозов Л.А., **Косолапова Ю.А.**, Ленюшкина А.А., Никитина И.В., Круг-Йенсен О.А., Макиева М.И., Караваева А.Л., Шакая М.Н., Полуденко Н.Д., Волостных Д.А., Зубков В.В.,

Дегтярев Д.Н., Сухих Г.Т. Анализ влияния перинатального контакта с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на исходы у новорожденного// Материалы форума «XXII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя». 2021. С. 126-127.

9. **Косолапова Ю.А.**, Борис Д.А., Полуденко Н.Д., Макиева М.И., Никитина И.В., Инвьяева Е.В., Кречетова Л.В., Миханюшина Н.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Сухих Г.Т. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей// Сборник тезисов «XV Региональный научно-образовательный форум Мать и Дитя». 2022. С. 173-174.

10. Морозов Л.А., **Косолапова Ю.А.**, Ленюшкина А.А., Никитина И.В., Круг-Йенсен О.А., Макиева М.И., Караваева А.Л., Шакая М.Н., Полуденко Н.Д., Волостных Д.А., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Сухих Г.Т. Анализ влияния перинатального контакта с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на исходы у новорожденного// Сборник тезисов «XIV Региональный научно-образовательный форум Мать и Дитя». 2021. С. 117-119.

11. **Косолапова Ю.А.**, Романов Ю.А., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Романов А.Ю., Дугина Т.Н., Сухих Г.Т. Содержание CD34+ гемопоэтических стволовых клеток в пуповинной крови новорождённых у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности в лёгкой и среднетяжёлой форме// Материалы форума «XXIII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя». 2022. С. 245-246.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- CD3<sup>+</sup> – Т- лимфоциты
- CD19<sup>+</sup> – В- лимфоциты
- CD56<sup>+</sup> – натуральные киллеры (NK)
- COVID-19 – новая коронавирусная инфекция вызванная вирусом SARS-CoV-2
- Ig- иммуноглобулины
- LQ - lower quartile – 25 квартиль и ниже
- M – среднее значение
- Me – медиана
- N-белок – нуклеокапсидный белок
- NTD – N-терминальный домен
- RBD – рецептор-связывающий домен
- S-protein – спайк-белок
- sIgA – секреторные иммуноглобулины А грудного молока
- SARS-CoV-2 – оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus
- SD – стандартное отклонение
- UQ - upper quartile – 75 квартиль и выше
- Q1; Q3 – 25 и 75 квартили
- ВАК – Высшая аттестационная комиссия
- ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
- ВПП – врожденный порок развития
- ВПС – врожденный порок сердца
- ГВ – гестационный возраст
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ДИ – 95% доверительный интервал
- ИМВП – инфекция мочевыводящих путей
- ИСПП – инфекция специфичная для перинатального периода
- ИФА – иммуноферментный анализ
- к/с – кесарево сечение
- КП – коэффициент позитивности
- МПК – маточно-плацентарный кровоток
- МПС – межпредсердное сообщение

НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова – Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОПН, ОПННД – отделение патологии новорожденных и недоношенных детей

ОРИТ/ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДС – респираторный дистресс-синдром

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СЗРП – синдром задержки роста плода

ТТН – транзиторное тахипноэ новорожденных