

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**COVID – 19 infekcija nėščiosioms  
COVID-19 Infection in Pregnant Women**

**Ugnė Klimavičiūtė** VI kursas, 7 gr.

**Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika**

Darbo vadovas

**Prof. dr. Diana Ramašauskaitė**

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

\_\_\_\_\_  
(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

**Prof. dr. Diana Ramašauskaitė**

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-06

Studento elektroninio pašto adresas [ugne.klimaviciute@mf.stud.vu.lt](mailto:ugne.klimaviciute@mf.stud.vu.lt)

## **TYRINYS**

<b>SANTRAUKA .....</b>	<b>3</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>4</b>
<b>ĮVADAS .....</b>	<b>5</b>
<b>LITERATŪROS PAIEŠKOS METODAI.....</b>	<b>5</b>
<b>LITERATŪROS APŽVALGA.....</b>	<b>6</b>
1.    LIGOS ETIOLOGIJA, PATOGENEZĖ, PATOLOGINIAI POKYČIAI.....	6
2.    KLINIKINĖ LIGOS IŠRAIŠKA NĖŠTUMO METU .....	6
2.1 NĖŠČIŪJŲ JAUTRUMAS COVID – 19 INFEKCIJAI IR LIGOS SUNKUMAS ....	6
2.2 KLINIKINĖ COVID – 19 LIGOS EIGA NĖŠČIOSIOMS IR NĖŠTUMO BAIGTYS .....	7
2.3 COVID – 19 LIGOS POVEIKIS NĖŠTUMO TRUKMEI IR GIMDYMO BŪDUI	10
3.    COVID – 19 INFEKCIJOS PERDAVIMO GALIMYBĖ VAISIUI IR NAUJAGIMIUI .....	12
4.    GYDYMO METODAI .....	14
5.    LIGOS PROFILAKTIKA.....	16
<b>APTARIMAS .....</b>	<b>17</b>
<b>IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS.....</b>	<b>18</b>
<b>LITERATŪROS SĄRAŠAS .....</b>	<b>20</b>

## SANTRAUKA

2019 metais naujai atsiradusi koronavirusinė liga (COVID – 19) yra infekcija, sukeliama sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronaviruso 2 (SARS-CoV-2). Žmogaus organizmo ląstelės, infekuotos COVID – 19 virusu galiausiai apoptuoja, todėl vystosi citokinų audra. Itin intensyviai vykstant šiam procesui gali vystytis organų funkcijos nepakankamumas, nėščioms moterims - nėštumo nutrūkimas. Dėl prouždegiminės imunologinės būklės bei dėl apsunkintos kvėpavimo funkcijos COVID – 19 infekcija pavojingiausia nėščiosioms trečiajame nėštumo trečdalyje. Klinikiniai COVID – 19 infekcijos simptomai mažai kuo skiriasi tarp sergančiųjų nėščiųjų ir ne nėščiųjų asmenų. Sunkios COVID – 19 ligos eigos pagrindiniai prognoziniai veiksniai – sumažėjęs eritrocitų ir limfocitų skaičius bei padidėję alanininės aminotferazės ir C-reaktyviojo baltymo kiekiai. Nėščios COVID – 19 ligonės, turinčios kitų su nėštumu susijusių ligų, tokių kaip preeklampsija, gestacinis diabetas, hipertenzija, nutukimas, turi didesnę riziką sirgti sunkesne COVID – 19 liga. Taip pat rizika išauga gimdyti prieš laiką, pagimdyti negyvagimius ar mažesnio, pagal gestacinį amžių, svorio naujagimius bei naujagimius, turinčius kvėpavimo nepakankamumą. Vis dėlto vertikalau viruso perdavimo naujagimiui galimybės vis dar diskutuotinos dėl nepakankamų duomenų kiekio. Pastebėta, kad nėščiosios, sergančios COVID – 19, dažniau gimdo cezario pjūvio operacijos būdu. Etiologinio vaisto COVID – 19 infekcijai gydyti nėra, todėl gydymas išlieka tik simptominis visiems žmonėms, įskaitant ir nėščiąsias. Gydymas deksametazonu yra vienintelis pasaulio sveikatos organizacijos patvirtintas ir rekomenduojamas nėščiųjų su COVID – 19 infekcija gydymas. Taip pat medikų bendruomenė pabrėžia ir antitrombozinio gydymo svarbą. Nemažiau svarbus COVID – 19 infekcijos valdymo būdas – adekvati prevencija. Efektyviausias šios infekcijos valdymo būdas – vakcinacija, kuri tinkama ne tik nėščiosioms, bet ir visai žmonių populiacijai.

Raktiniai žodžiai: COVID – 19 infekcija, nėštumas, ligos eiga, komplikacijos, gydymas, profilaktika.

## SUMMARY

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a newly occurred infection in 2019, caused by a virus, the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The cells of the human body infected with the COVID-19 virus eventually apoptose, which is why a cytokine storm develops. When this process is extremely intense, organ failure or even, in the case of a pregnant woman, termination of pregnancy may develop. Due to the pro-inflammatory immunological state and compromised respiratory function, the COVID-19 infection is most dangerous for pregnant women in the third trimester of pregnancy. Clinical symptoms of COVID-19 infection differ little between infected pregnant and non-pregnant individuals. The main predictors of a severe course of the COVID-19 disease are a decrease in the number of erythrocytes and lymphocytes and increased levels of alanine aminotransferase and C-reactive protein. Pregnant COVID-19 patients with co-morbidities, such as preeclampsia, gestational diabetes, hypertension, obesity, have a higher risk of more severe COVID-19 infection. Also giving birth prematurely, giving birth to stillbirths or newborns with lower gestation weight and newborns with respiratory failure. However, the possibility of vertical transmission of the virus to the newborn is still debatable due to the insufficient amount of data. It has been observed that pregnant women with COVID-19 more often give birth by caesarean section. There is no etiological drug for the treatment of COVID-19 infection, so the treatment remains only symptomatic for all people, including pregnant women. The only treatment approved and recommended by the World Health Organization for pregnant women with COVID-19 infection is dexamethasone. The medical community also emphasizes the importance of antithrombotic treatment. Adequate prevention is an equally important method of managing the infection with COVID-19. The most effective is vaccination, which is suitable not only for pregnant women, but also for the entire human population.

Keywords: COVID – 19 infection, pregnancy, course of COVID – 19, complications, treatment, prophylaxis.

## **IVADAS**

2019 metų gruodžio mėnesį pirmą kartą buvo pranešta apie naująją SARS-CoV-2 sukeltą COVID – 19 ligą. Liga pirmą kartą užfiksuota Kinijos mieste Wuhane, mažiau nei per pusę metų ji buvo paskelbta pandemija (1). Greitai plintanti infekcija pasižymi lengvu užkrečiamumu ir tipiniais peršalimo simptomais. COVID – 19 pacientams liga prasideda gana panašiai – bendras silpnumas, galvos bei gerklės skausmas, sloga, vėliau gali atsirasti karščiavimas, dusulys. Taip pat kai kuriems pacientams gali pasireikšti nesunkūs virškinamojo trakto simptomai. Nėščiosioms ar vaikams COVID – 19 simptomai nesiskiria nuo kitų pacientų patiriamų simptomų (2). COVID – 19 liga gali pasireikšti įvairiu sunkumu, todėl svarbu išsiaiškinti, kokie faktoriai lemia sunkesnę ligos eigą ir laiku užkirsti tam kelią, imantis prevencinių priemonių. Fiksuojama daug atvejų, kuomet COVID – 19 pacientai nejaučia jokių simptomų (3). Tai kelia susirūpinimą dėl galimo nesąmoningo viruso platinimo. Nėščiosios priklauso didesnės rizikos grupei sirgti sunkesne šios ligos forma. Dėl jų pasikeitusios fiziologijos, imlumas infekcijoms išauga, o imuniniai pajėgumai susidoroti su jomis – mažėja (4,5). Pandemijos metu medikų bendruomenė yra įpareigota, kuo operatyviau ieškoti apsaugos ir gydymo nuo COVID – 19 infekcijos nėščiosioms būdų. Vienas iš pirmųjų to žingsnių – kurti kuo didesnę šio viruso sukeltos infekcijos duomenų bazę, o vėliau šią informaciją susisteminti.

Šio darbo tikslas – apžvelgti šiai dienai žinomą informaciją apie pagrindinius COVID – 19 ligos aspektus, kai ja serga nėščiosios. Darbo uždaviniai: įvertinti ligos mechanizmą ir patofiziologiją, klinikinę ligos eigą, galimas šios ligos komplikacijas nėščiajai, vaisiui bei naujagimiui, gimdymo būdus sergant COVID – 19, COVID – 19 viruso galimybes perduoti vaisiui, COVID – 19 ligos gydymo bei prevencijos galimybes nėštumo metu.

## **LITERATŪROS PAIEŠKOS METODAI**

Literatūra rinkta 2022-09-20 – 2023-02-05 laikotarpiu. Literatūros šaltinių buvo ieškoma PubMed, UpToDate bei Google Scholar duomenų bazėse. Straipsniai atrinkti naudojant raktinius žodžius: COVID – 19 eiga nėščiosioms, COVID – 19 simptomai nėščiosioms, COVID – 19 komplikacijos nėščiosioms, COVID – 19 sergančių nėščiųjų gydymas ir tt. Kiekvienai potemei, aptartai šiame darbe, buvo atrinktas skirtingas skaičius straipsnių, aptariančių būtent tą nagrinėjamą temą. Ieškant straipsnių buvo remiamasi tokiais

atrankos kriterijais: pilno teksto sisteminė apžvalga su/be meta-analizės, pilno teksto perspektyviniai ir retrospektyviniai kohortiniai tyrimai bei literatūros apžvalgos. Straipsniai, aprašantys tik atvejo analizę, ar straipsniai ne anglų kalba nebuvo įtraukiami.

## LITERATŪROS APŽVALGA

### 1. LIGOS ETIOLOGIJA, PATOGENEZĖ, PATOLOGINIAI POKYČIAI

COVID – 19 virusas į žmogaus ląsteles patenka receptoriaus inicijuotos endocitozės būdu. Virusas savo S1 arba S2 subvienetu prisijungia prie ACE2 receptoriaus ir inicijuoja endocitozės procesą. ACE2 receptorius randamas inkstų, endotelio, širdies ir, svarbiausia, plaučių alveolių AT2 ląstelėse (6). Virusui, pasidauginus šiose ląstelėse, įvyksta jų apoptozė, todėl inicijuojama vietinė uždegiminė reakcija, dėl ko į audinį plūsta uždegiminės imuninės ląstelės ir sukelia dar didesnę audinio uždegimą ir jo pažeidimą. Būtent toks procesas aktyviausiai vyksta plaučiuose. Šio proceso rezultatas – plaučių audinio funkcijos nepakankamumas, ligoniui kliniškai pasireiškiantis dusuliu ir sausu kosuliu (7). Taip pat yra manoma, kad dėl pernelyg didelės uždegiminės stimuliacijos yra aktyvuojamas endotelis ir trombocitai, todėl įvyksta diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK) (8). Tokios būklės metu be kitų žmogaus organizmo audinių taip pat gali būti pažeista placenta, dėl ko gali sulėtėti vaisiaus augimas, išsivystyti preeklampsija ar kitos nėštumo komplikacijos (5). Vienas pagrindinių antivirusinių imuninių faktorių yra interferonas 1 (IFN – 1), kurio dideli kiekiai gali sutrikdyti embriono implantavimąsi gimdoje, placentos formavimąsi ar vaisiaus augimą (4).

### 2. KLINIKINĖ LIGOS IŠRAIŠKA NĖŠTUMO METU

#### 2.1 NĖŠČIŪJŲ JAUTRUMAS COVID – 19 INFEKCIJAI IR LIGOS SUNKUMAS

Nėštumo metu moters imunitetas pakinta nuo įprastinio ir tampa mažiau atsparus virusinėms kvėpavimo takų infekcijoms (9). Priklausomai nuo nėštumo trečdalyje, moters imuniteto aktyvumas skiriasi. Pirmajame trečdalyje vyrauja prouždegiminis imunitetas, tam kad embrionas implantuotųsi ir imtų formotis placenta. Antrajame trečdalyje imunitetas persijungia į priešuždegiminį, tai sukuria palankias sąlygas vaisiaus augimui ir vystymuisi.

Trečiajame trečdalyje imunitetas persitvarko vėl į prouždegiminį imunitetą, palankų būsimam vaisiaus užgimimui (10).

Du faktoriai sunkina kvėpavimo takų virusinių infekcijų, įskaitant ir COVID – 19, eigą. Pirmas, nėščiosios kraujyje vyksta hormoniniai pokyčiai, dėl ko ypatingai trečiajame nėštumo trečdalyje nėščiosios organizmo audiniai ištinsta, įskaitant ir plaučius: įvyksta plaučių kapiliarų vazodilatacija, o dėl to suintensyvėja gleivių sekrecija. Dėl storesnio gleivių sluoksnio sunkiau vyksta dujų apykaita (11). Antras, dėl augančio vaisiaus gimdoje ji kyla į viršų, todėl kelia diafragmą. To rezultatas - mažėjanti nėščios moters bendroji plaučių talpa, plaučių funkcinė liekamoji talpa bei mažėjantis liekamasis plaučių tūris. Pasikeitęs plaučių tūris mažina toleranciją hipoksijai, todėl sunkėja viršutinių kvėpavimo takų ligų eiga. Hipoksijos netoleravimą blogina ir nėštumo metu esanti anemija, o taip pat bendrai išaugęs deguonies poreikis dėl augančio vaisiaus (12).

Nėščios moters didesnis jautrumas užsikrėsti ir sunkiau sirgti virusine kvėpavimo takų infekcija literatūroje yra grindžiamas anksčiau buvusių pandemijų metu surinktais duomenimis. 2009 m. kilus gripo pandemijai, gripu užsikrėtusių nėščiųjų į ligoninę būdavo paguldoma keturis kartus daugiau negu kitų sergančių nesilaukiančių asmenų (13). 50 proc. nėščių pacienčių, kurioms išsivystė sunkus ūminis respiracinis sindromas, buvo paguldytos į intensyvios terapijos skyrių. Iš jų 33 proc. prireikė mechaninės plaučių ventiliacijos. Šių moterų mirtingumas buvo 25 proc. (13).

Taigi šie du faktoriai – prouždegiminė būklė bei kvėpavimo funkcijos pokyčiai padidina polinkį susirgti virusine pneumonija ir sirgti sunkesne jos forma.

## 2.2 KLINIKINĖ COVID – 19 LIGOS EIGA NĖŠČIOSIOMS IR NĖŠTUMO BAIGTYS

Kaip jau aptarta anksčiau, nėščios moterys priklauso didelės rizikos grupei ne tik dėl didesnio jautrumo susirgti COVID – 19 liga, bet ir dėl tikimybės sirgti sunkiau. Vis dėlto vienareikšmiškai teigti, jog nėštumas yra sudėtingesnės ligos eigos veiksnys, negalime, nes nėščiosios gali sirgti ir besimptomė ligos forma.

Sisteminėje literatūros apžvalgoje, atliktoje Juan et al. (14), rašoma, kad dažniausiai COVID – 19 sukelta infekcija nėščiosioms pasireikšdavo karščiavimu, kosuliu, dispnėja, nuovargiu ir raumenų skausmu. Apžvalgoje išskirti klinikinių atvejų serijos pastebėjimai: trečdalis pacienčių buvo besimptomės priėmimo į stacionarą metu, sunkios pneumonijos eiga, šioje atvejų serijoje, pasireiškė nuo 0 iki 14 proc. dėl COVID – 19 ligos į ligoninę paguldytų

nėščiujų. Apskritai paėmus klinikiniai COVID – 19 ligos simptomai mažai kuo skiriasi tarp sergančiųjų nėščiujų ir ne nėščiujų asmenų (15). COVID – 19 liga nėščiosioms keičia ir laboratorinius rodiklius. Dažniausiai stebima limfopenija, trombocitopenija, C reaktyviojo baltymo bei prokalcitonino koncentracijos padidėjimas (15,16). Taip pat dažnai aprašomi ir kraujo krešumo rodiklių bei kepenų fermentų koncentracijų pokyčiai (8,15). Šie pakitimai kelia tolesnį klausimą: ar tai beprasidedanti preeklampsija, ar HELLP sindromas, ar vis dėlto šie organizmo pokyčiai yra susiję tik su COVID – 19 liga? Vienas iš esminių diferencinių faktorių – ūminė arterinė hipertenzija, kuri labiau būdinga HELLP sindromui ir preeklampsijai, ir mažiau būdinga COVID – 19 ligai (15). Anot Jevtic et al. (8) atlikto tyrimo, COVID – 19 infekcijos sukelta koagulopatija nėra dažnai pasitaikanti šios ligos komplikacija, nes pasireiškia tik maždaug 1 proc. nėščiujų, susirgusių COVID – 19 liga. Tačiau kraujo krešumo rodiklių pokyčiai yra svarbūs faktoriai vertinant ligos eigą. Anot Shmakov et al. (9) tyrimo, pagrindiniai sunkios COVID – 19 ligos eigos predikciniai faktoriai yra sumažėjęs eritrocitų ir limfocitų skaičius bei padidėjęs alanininės aminotransferazės (ALT) ir C – reaktyviojo baltymo (CRP) kiekiai.

Kita COVID – 19 infekcijos komplikacija, sergant sunkia ligos forma, yra kvėpavimo nepakankamumas. Maždaug 9 – 14 proc. nėščiujų, susirgusių COVID – 19 liga, serga sunkia ligos forma (15, 18). Su sunkia ligos forma sietini simptomai: tachikardija, tachipnėja bei ryški hipoksija. Maždaug viena iš penkių pacienčių, sergančių sunkia ligos forma, yra paguldoma į RITS (14, 20).

Allotey et al. (17) sisteminėje apžvalgoje su meta - analize pateikiami naujausi 2022 metų duomenys apie nėščiąsias, sergančias COVID – 19 liga. Apžvalgoje aiškiai išskirti esminiai faktoriai, lemiantys sunkią ligos eigą nėščiosioms: didelis kūno masės indeksas (KMI), ne baltaodžių etninė grupė, gretutinės ligos, amžius virš 35 metų, lėtinė hipertenzija, preeklampsija, gestacinis diabetas, prieš nėštumą nustatytas pirmo arba antro tipo diabetas, nepasiskiepijimas nuo COVID – 19 ligos. Šie faktoriai taip pat yra hospitalizacijos į RITS, invazinės plaučių ventilacijos ar net nėščiosios mirties rizikos faktoriai (17).

Nėščiosioms dažnai pasitaiko besimptomė ar lengva COVID – 19 ligos forma. Tokios ligos formos dažniausiai registruojamos, kuomet pacientės atvyksta į ligoninę dėl planinės hospitalizacijos gimdyti ir yra privalomai testuojamos dėl COVID – 19 infekcijos. Breslin et al. (20) aprašytoje atvejų serijoje pažymima, kad 32,6 proc. atvykusiųjų gimdymui į ligoninę yra besimptomės, tačiau tik nedidelė dalis išlieka tokios iki išrašymo iš ligoninės po gimdymo. Iš stebėtų pacienčių tik 33 proc. išliko besimptomės iki išrašymo iš ligoninės (20). Besimptomė



ligos eiga nėra kriterijus mažiau intensyviai šių pacienčių priežiūrai. Svarbu nuolat stebėti pacienčių būklę, kad būtų laiku imtasi priemonių išvengti COVID – 19 ligos komplikacijų.

Nėštumo eiga glaudžiai siejasi su COVID – 19 ligos eiga. Ligos padariniai nėštumui bei jo baigtims priklauso nuo to, kuriame nėštumo trečdalyje moteris užsikrėtė SARS-CoV-2 infekcija. Izraelyje medicinos mokslininkų grupės atliktoje kohortinėje studijoje (21) yra aprašomos nėštumo baigtys susirgus skirtinguose nėštumo trečdaliuose. Ši studija unikali tuo, kad COVID – 19 liga sergančios nėščiosios buvo sugrupuotos su sveikomis moterimis, kurios atitiko amžiumi, paskutine menstruacijų data, socioekonominiu statusu, ir etnine grupe (žydė ar arabė). Šio tyrimo rezultatai parodė, kad didžiausia priešlaikinio gimdymo rizika buvo tuomet, kai pacientė užsikrėtė SARS-CoV-2 infekcija trečiajame nėštumo trečdalyje. Tyrimas nerado esminių naujagimių svorio skirtumų pagal gestacinį amžių tarp užsikrėtusių ir sveikų motinių naujagimių. Tai reikštų mažą tikimybę, kad COVID – 19 infekcija trikdytų vaisiaus augimą gimdoje dėl ko jis gimtų per mažas pagal gestacinį amžių. Tyrimas taip pat nenustatė negyvagimių skaičiaus skirtumo tarp užsikrėtusių nėščiųjų ir sveikų, atitinkamai 3,9 proc. ir 3,8 proc. (21). Prieštarigus šiam tyrimui rezultatus pateikia literatūros apžvalgos autorius David A. Schwartz: kai kur stebėtas negyvagimių skaičiaus padidėjimas nuo 1,7 proc. iki 7 proc. Svarstoma, kad tai galėjo būti nulemta sunkiau prieinamos medicininės pagalbos bei sumažėjusių perinatalinių patikrų COVID – 19 karantino laikotarpiu, bet nesiejama tiesiogiai su SARS-CoV-2 viruso infekcija (22). Moterims, sergančioms COVID – 19 liga, medicininis nėštumo nutraukimas buvo atliktas žymiai dažniau nei sveikoms nėščiosioms, atitinkamai 17,3 proc. ir 8,5 proc. (21).

Khan et al. (23) sisteminėje literatūros apžvalgoje ir meta-analizėje išdėstomi palyginamieji besimptominių ir simptominių COVID – 19 liga sirgusių nėščių pacienčių duomenys. Pastebėta, kad simptominės pacientės statistiškai reikšmingai (Šansų santykis (ŠS): 13.25) dažniau būdavo paguldomos į RITS bei mechaniškai ventiliuojamos (ŠS: 15.56). Taip pat šis tyrimas pakartojo panašius rezultatus į prieš tai minėto Fallach et al. (21) kohortinės studijos rezultatus. Baltosios rasės nėščiosios statistiškai dažniau sirgdavo besimptome COVID – 19 liga negu juodosios ir Azijos rasių nėščiosios (21,23). Khan et al. taip pat nustatė, kad nutukusios, pirmine arterine hipertenzija (PAH) ir bronchine astma sergančios nėščiosios dažniau serga simptomine COVID – 19 ligos forma. Anot šios studijos nėščiosios, jau sergančios preeklampsija arba nėštumo hipertenzija, turi didesnę tikimybę sirgti simptomine COVID – 19 liga (23).

Pavojingiausias nėštumui laikotarpis sirgti COVID – 19 liga – III trečdalis. Dažniausios nėštumo komplikacijos įvairiuose trečdaliuose dėl COVID – 19 infekcijos – nėštumo

nutūkimas ar priešlaikinis gimdymas. Maždaug trečdalis pacienčių, kurioms laboratoriniais tyrimais nustatomas SARS-CoV-2 virusas, simptomų nejaučia. Simptomus pajutusios skundžiasi bendru nuovargiu, raumenų skausmais, kosuliu, dusuliu bei sloga. Jeigu pacientėms nustatoma hipoksija, didelė tachikardija ar tachipnėja – COVID – 19 liga laikoma sunkia. Tokia ligos forma išsivysto iki 14 proc. nėščių pacienčių, penktadalis jų – gydomos RITS. Blogesnės nėštumo baigtys, susirgus COVID – 19 liga, būna esant gretutinėms patologijoms, tokioms kaip PAH, nutukimui ar bronchinei astmai.

### 2.3 COVID – 19 LIGOS POVEIKIS NĖŠTUMO TRUKMEI IR GIMDYMO BŪDUI

Literatūroje nėštumo trukmė nėščiajai susirgus COVID-19 liga, aprašoma įvairiai. COVID – 19 pandemijos pradžioje kai kur buvo stebimas priešlaikinių gimdymų skaičiaus sumažėjimas, tačiau pandemijai išplitus – šioms toks padidėjimas. Literatūroje minima, jog nėščiosioms ėmus dirbti nuotoliniu būdu ne tik sumažėjo rizika užsikrėsti įvairiomis infekcijomis, kurios būtų galėjusios lemti priešlaikinį gimdymą, bet ir sumažėjo streso lygis darbe. Karantino metu pagerėjusi miego kokybė bei asmeninė nėščiosios priežiūra taip pat prisidėjo prie sumažėjusio priešlaikinių gimdymų dažnio (24). Vis dėlto augant COVID – 19 infekcijos atvejų skaičiui, augo ir priešlaikinių gimdymų dažnis. Homer et al. nuomone, tą lemti galėjo išaugęs nėščiųjų patiriamas streso lygis dėl karantino apribojimų ir dėl to sunkiau prieinamos ginekologinės nėščiųjų priežiūros, o taip pat ir dėl finansinio nestabilumo (25).

Shah et al. (26) kohortiniame Ontorio (Kanada) populiacijos tyrime nagrinėjo priešlaikinių gimdymų ir negyvagimių dažnį. Per pirmuosius COVID – 19 pandemijos metus nebuvo fiksuota reikšmingo priešlaikinių gimdymų ar negyvagimių skaičiaus reikšmingų pokyčių, lyginant su paskutiniųjų septyniolikos metų duomenimis. Tyrimas taip pat buvo išplėtotas papildomais duomenimis iš JAV ir Vakarų Europos valstybių, tokių kaip Danija, Nyderlandai, medicinos centrų, kuriuose buvo fiksuotas šių įvykių sumažėjimas. Shah et al. tyrėjų komanda pateikė išvadą, kad galbūt tokie duomenys turėtų paskatinti medikų bendruomenę apsvarstyti veiksnius, galėjusius pagerinti nėštumo trukmės ir vaisiaus išgyvenamumo rodiklius (26). Visgi kituose šaltiniuose diskutuojama apie priešingus rezultatus: Di Toro et al. (27) sisteminėje literatūros apžvalgoje ir meta-analizėje išnagrinėjo dvidešimt keturis su COVID – 19 infekcija ir nėštumu susijusius straipsnius ir teigia, kad priešlaikinis gimdymas padažnėjo iki 23 proc. (27). Straipsnio autoriai pabrėžia, jog šis faktas diskutuotinas, kadangi nėra tikslių duomenų, ar COVID – 19 infekcija galėjo būti tiesioginis

veiksnyms priešlaikiniam gimdymui, ar tai faktorius, padėjęs oportunistinėms bakterinėms infekcijoms sukelti priešlaikinį gimdymą. Literatūroje neretai užsimenama, kad nėščiujų patiriamas stresas dėl pandemijos bei karantino suvaržymų gali sukelti priešlaikinį gimdymą (28,29).

Priešlaikinio gimdymo priežastys taip pat siejamos su vidutine ir sunkia COVID – 19 ligos eiga: sumažėjusi deguonies saturacija kraujyje, masyvūs radiologiškai stebimi plaučių pažeidimai. Kuo didesnė CRB reikšmė nėščiosios kraujyje ar kuo mažesnis leukocitų skaičius, tuo mažesnis gimusio naujagimio gestacinis amžius. Taip pat buvo nustatyta koreliacija ( $p = 0.034$ ) tarp COVID – 19 ligos simptomų sunkumo ir cezario pjūvių dažnumo – pacientės, patyrusios sunkius kvėpavimo sutrikimus, dažniausiai gimdė cezario pjūvio operacijos būdu (30). Priešlaikinį gimdymą sukelti gali ne tik nėščiosios patiriama hipoksija dėl kvėpavimo sistemos pažeidimo, bet ir dėl SARS-CoV-2 viruso sukeltų pakitimų placentoje: uždegiminiai pažeidimai, padidėjęs perivilijinis fibrino nusėdimas, difuzinės placentos kraujagyslių trombozės, panašios į DIK visame moters organizme (31). Žinoma, kad šie patologiniai procesai, sukeldami hipoksiją vaisiui, toliau sukelia vaisiaus kraujagyslių rezistenciją, vaisiaus širdies darbo sutrikimus ar netgi vaisiaus smegenų pažeidimą, gali sukelti priešlaikinį gimdymą ar netgi intrauterininę mirtį (32).

Metz et al. (33) stebimojo kohortinio tyrimo duomenimis 12 proc. nėščiųjų sirgo sunkia ar kritine COVID – 19 liga. Dėl sunkios vaisiaus būklės 29 proc. nėščiųjų, sirgusių sunkia ar kritine COVID – 19 liga, buvo reikalinga priešlaikinė gimdymo indukcija ar cezario pjūvio operacija, ir tokios pat rekomendacijos buvo nurodomos tik 4 proc. nėščiųjų, sirgusių lengva ar vidutinio sunkumo COVID – 19 liga. Metz et al. tyrimas, lygindamas besimptomės ir lengvos – vidutinės COVID – 19 ligos eigos nėščiąsias, padarė išvadą, kad nėra ryšio tarp lengvos – vidutinės COVID – 19 ligos ir sunkių nėštumo išėičių, įskaitant ir cezario pjūvio operaciją (33). Kituose literatūros šaltiniuose diskutuojama, kad medicininės indikacijos cezario pjūvio operacijai būdavo tik esant sunkiai ar kritinei COVID – 19 ligos formai. Kitais atvejais svarstyta, ar toks gimdymo būdas nebuvo perteklinis (28,34).

Dėl kontraversišų literatūros šaltinių teiginių vienareikšmiškas išvadas apie nėštumo trukmę ir gimdymo būdą daryti sunku. Vis dėlto matoma tendencija, kad priešlaikinis gimdymas ir gimdymas cezario pjūvio būdu būdavo dažnesnis tarp sunkia bei kritine COVID – 19 ligos forma sirgusių ligonių. Priešlaikinis gimdymas besimptomėms, lengva ar vidutinio sunkumo forma sergančioms COVID – 19 liga pacientėms, matyt, pasireiškėdavo dėl kitų, su COVID – 19 ligos komplikacijomis nesusijusių priežasčių ar dėl patiriamo streso.

### 3. COVID – 19 INFEKCIJOS PERDAVIMO GALIMYBĖ VAISIUI IR NAUJAGIMIUI

Nagrinėjant infekcines ligas nėštumo metu itin svarbu atsakyti į klausimą, ar tiriamasis patogenas gali pereiti placentos barjerą? Kaip jau aptarta ankstesnėje potemėje „Ligos etiologija, patogenezė, patologiniai pokyčiai“, viruso įsiskverbimui į ląstelę reikalingas ACE2 receptorius. Placentoje šių receptorių ekspresija varijuoja, todėl esant mažai šių receptorių ekspresijai, viruso perdavimas iš motinos vaisiui, t.y. vertikalus viruso perdavimas, mažai tikėtinas (35). Taip pat vertikaliai viruso perdavimui turi būti pakankamai didelė viremija nėščiojoje. Yra žinoma, kad SARS-CoV-2 virusui nebūdingas aukštas viremijos lygis (36). Literatūroje visgi yra užfiksuoti vertikalūs COVID – 19 infekcijos perdavimai vaisiui. Capobianco et al. (34) sisteminėje literatūros apžvalgoje ir meta-analizėje išskiria dvi kitų tyrėjų atliktas studijas. Abejose studijose aprašomi iš viso keturi SARS-CoV-2 viruso vertikalaus perdavimo vaisiams atvejai. Iš jų du naujagimiai mirė – vienam jų po aštuonių dienų nuo gimimo išsivystė refrakterinis šokas, dauginis organų nepakankamumas bei DIK. Apie kito naujagimio mirties aplinkybes duomenų pateikta nebuvo. Capobianco et al. savo sisteminės literatūros apžvalgos ir meta-analizės išvadose pateikia tokius duomenis: bendras naujagimių sveikatos būklės komplikacijų dažnis buvo 39 proc. Dažniausiai COVID – 19 infekcija naujagimiams pasireiškėdavo tipiniais šios ligos simptomais: karščiavimu, pneumonija ar respiraciniu distreso sindromu (34).

Esamų respiracinių simptomų nepakanka diagnozuoti SARS-CoV-2 viruso sukeltą ligą, kadangi jie gali būti panašūs į kitų patogenų sukeltus ligų simptomus. Tam reikalingas teigiamas COVID – 19 polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimas. Taip pat infekcijos buvimą organizme galime identifikuoti atlikdami kokybinį specifinių SARS-CoV-2 imunoglobulinų M (IgM) tyrimą (37). IgM – ūmios fazės baltymas, negalintis pereiti placentos barjero dėl savo makromolekulinės struktūros. Imunoglobulinas G (IgG) – baltymas, galintis pereiti iš motinos kraujo į vaisiaus kraujotaką. Vadinasi, aptikus IgM baltymą vaisiaus ar naujagimio kraujyje, galima įtarti galimą COVID – 19 infekciją. Chi et al. (38) atliktos sisteminės literatūros apžvalgos duomenimis 8 naujagimiams iš 156 buvo užfiksuota padidėjusi COVID – 19 ligai specifinių IgM ir IgG koncentracija. Trims iš jų buvo padidėję abu – IgM ir IgG ir trims buvo padidėję tik IgG, bet normali IgM koncentracija. Apžvalgos rezultatuose taip pat pateikti duomenys apie teigiamus COVID – 19 PGR rezultatus 5 naujagimiams iš 128 tirtų. Pabrėžtina, jog visi šie naujagimiai gimė cezario pjūvio operacijos būdu (38). Tai leistų daryti prielaidą, jog galbūt cezario pjūvio operacija padidina viruso perdavimo naujagimiui riziką.

Apie tokią galimybę kalba ir Villar et al. (39). Paminėtina, kad Chi et al. sisteminėje literatūros apžvalgoje aprašo, jog tirtų makšties išskyrių, krūties pieno, amniono skysčio, placentos audinių bei virkštelės kraujo ėminių COVID – 19 PGR tyrimai buvo neigiami. Remdamiesi tokiais duomenimis, šios sisteminės literatūros apžvalgos autoriai siūlė išvadą, kad vertikalus viruso perdavimas mažai tikėtinas. Nepakankamai didelė tiriamųjų imtis bei neigiami mėginiai, kurie galėtų rodyti vertikalų infekcijos perdavimą, neleidžia tvirtai teigti, jog SARS-CoV-2 galėtų būti perduodamas vertikaliai (38).

Nėščios moterys, užsikrėtusios SARS-CoV-2 virusu, pirmąjį ar antrąjį nėštumo trečdalius gali patirti savaiminius persileidimus, o susirgusios trečiajame trečdalyje ir jų organizme įsisiautėjus citokinų audrai, gali patirti priešlaikinį gimdymą (4). Nėščiosios organizme esant virusinei infekcijai suaktyvėja interleukinų 1 ir 6 gamyba. Padidėjusi šių citokinų koncentracija nėščiosios kraujyje yra siejama su vaisiaus bronchopulmonine displazija ir smegenų pažeidimu. Veikiant citokinų audrai, galimi neurologiniai vaisiaus pažeidimai ar ateityje pasireiškiantys psichinės ligos bei protinis atsilikimas (4). Shuffrey et al. (40) kohortiniame tyrime aprašo šešis mėnesius po gimimo trukusio kūdikių neurologinio vystymosi stebėjimo rezultatus. Lygintos dvi grupės – 114 kūdikių, gimusių pandemijos metu, kurių motinos nėštumo laikotarpiu sirgo COVID – 19 liga, ir 141 kūdikis, kurių motinos nesirgo. Į tyrimą taip pat buvo įtraukti 62 kūdikiai, kurie gimė prieš pandemiją. Tyrimo rezultatai neparodė jokių reikšmingų neurologinių vystymosi skirtumų tarp su SARS-CoV-2 susijusių ir nesusijusių kūdikių. Pandemijos laikotarpiu gimusių kūdikių stambiosios ir smulkiosios motorikos ir socialinio kontakto įgūdžių rezultatai vis dėlto buvo prastesni negu prieš pandemiją gimusių kūdikių (40). Pietų Korėjoje Choi et al. (41) tyrime lygino naujagimius, gimusius sirgusioms ir nesirgusioms COVID – 19 liga III nėštumo trečdalyje motinoms. Tyrimo rezultatai parodė reikšmingus skirtumus lyginant naujagimius pagal jų gimimo svorius ( $p = 0.049$ ) bei pagal penktosios minutės Apgar balų skalę ( $p = 0.019$ ). Prastesnius gimimo svorio rezultatus bei žemesnį Apgar balų skaičių turėjo naujagimiai gimę motinoms, sirgusioms III nėštumo trečdalyje COVID – 19 liga. Šiems naujagimiams taip pat reikšmingai dažniau prireikė išorinio kvėpavimo palaikymo 12 valandų po gimimo ( $p = 0.014$ ) arba pasireiškė trumpalaikė tachipnėja ( $p = 0.010$ ) (41).

#### 4. GYDYMO METODAI

Visos COVID – 19 pandemijos metu, SARS-CoV-2 viruso sukelta infekcija žmonėms buvo gydoma įvairiausiai farmakologiniais ir nefarmakologiniais, simptomus lengvinančiais ir klinikinę ligos eigą modifikuojančiais būdais. Vis dėlto COVID – 19 ligos etiologinio gydymo vis dar nėra. Be to situaciją apsunkina, kad SARS-CoV-2 virusas gana greitai mutuoja, todėl bet koks šios ligos gydymas turi būti greitai adaptuojamas. Besikeičianti viruso atmaina ir greitėjantis jo plitimas, apsunkina pacientų sveikimą po COVID – 19 ligos bei medikų darbą. Nėščios moterys, sergančios COVID – 19 liga – ne išimtis. Jos paprastai nėra įtraukiamos į farmakologinius klinikinius tyrimus, todėl COVID – 19 ligos gydymas nėščiosioms yra dar sudėtingesnis. Šioms moterims sunkią COVID – 19 ligos eigą palengvinti yra skiriami tokie vaistai, kurių saugumas yra istoriškai žinomas, nes anksčiau šie vaistai buvo patvirtinti kitoms patologijoms nėštumo metu gydyti.

Literatūroje aprašomi bandymai COVID – 19 ligos pacientus gydyti hidroksichlorokvinu. Žinoma, kad hidroksichlorokvinas naudojamas reumatinėms ligoms gydyti nėštumo metu (42), todėl svarstoma galimybė juo gydyti ir COVID – 19 liga sergančias nėščiąsias. Vis dėlto atliktų tyrimų išvadose nerekomenduojama šio preparato skirti COVID – 19 pacientams, o taip pat ir COVID – 19 liga sergančioms nėščiosioms, kadangi hidroksichlorokvinas nesumažina mirties nuo COVID – 19 ligos rizikos bei nesumažina pacientų, kuriems prireikia mechaninės plaučių ventilacijos, dalies (43,44).

Kitas galimas SARS-CoV-2 sukeltos infekcijos gydymas yra tocilizumabu. Tocilizumabas yra IL – 6 antagonistas, slopindamas citokinų audrą COVID – 19 pacientų organizme, sumažina mirtingumo riziką nuo COVID – 19 ligos komplikacijų bei mechaninės plaučių ventilacijos poreikį (45). Žinoma, kad vaistas pereina placentos barjerą ir padidina priešlaikinio gimdymo ar netgi spontaninio aborto riziką, todėl nėščiosioms tocilizumabas nerekomenduojamas (43). Vis dėlto literatūroje fiksuojami pavieniai atvejai, kai tocilizumabas skiriamas kritiška COVID – 19 ligos forma sergančioms nėščiosioms (45).

Kortikosteroidai yra vienintelė įrodyta efektyvi medikamentų grupė, gerinanti COVID – 19 ligos išėtis nėščiosioms. JAV nacionalinis sveikatos institutas (angl. NIH) rekomenduoja deksametazono skyrimą hospitalizuotoms nėščiosioms, kurios mechaniškai ventiliuojamos arba reikalinga deguonies terapija (46). Deksametazonas veikia analogiškai kaip ir natūralūs organizmo antiuždegiminiai junginiai, tačiau turi ir papildomą savybę – slopina imunitetą. Skaičiuojama, kad deksametazonas 25 kartus efektyvesnis nei kiti kortikosteroidai gydant COVID – 19 infekciją (47). Deksametazono skyrimas nėščiosioms teikia didžiausią teigiamą

poveikį tik tada, kuomet joms indikuotina deguonies terapija. Skiriant kortikosteroidus esant šioms indikacijoms sumažinama mirties rizika (48).

COVID – 19 liga sergančių nėščiąjų gydymas įmanomas ir imuninės pasveikusiųjų nuo COVID – 19 ligos plazmos perpylimu. Franchini et al. (49) sisteminėje literatūros apžvalgoje šį nėščiąjų gydymo būdą vertina teigiamai. Apžvalgos autoriai nemini, kad hiperimuninė pasveikusiųjų nuo COVID – 19 ligos plazma nėščiosioms būtų sukėlusios sunkias nepageidaujamas reakcijas. Šios plazmos geras veiksmingumas, anot Franchini et al., taip pat stebėtas keliose atvejų serijose, kuomet nėščiosios sirgo sunkia COVID – 19 liga bei turėjo įgytą ar įgimtą imunodeficitą. Taip pat tyrėjai pabrėžia, kad geriausias antivirusinis hiperimuninės plazmos veiksmingumas pasiekiamas, kuomet pastarosios infuzija atliekama per 72 valandas nuo patekimo į ligoninę. Pabrėžiama, kad visuose nagrinėtuose tyrimuose COVID – 19 liga sergančios nėščiosios buvo gydomos ne tik imuninės pasveikusiųjų nuo COVID – 19 ligos plazmos perpylimu, bet ir kitais medikamentais, todėl norint pasiekti geriausius rezultatus turi būti taikomas kombinuotas gydymas (49). Vis dėlto literatūroje įvardijamos ir galimos hiperimuninės plazmos gydymo grėsmės – potenciali aloimunizacija, galima kraujų plintančių ligų rizika, cirkuliacinio tūrio perkrova ir ūminis plaučių pažeidimas (43).

Pastebėta, kad sunkios ligos eigos COVID – 19 pacientams išsivysto DIK ar antifosfolipidinis sindromas (50,51). Nėštumas savaime yra suintensyvėjusi protrombozinė būseną, todėl nėščiosioms, užsikrėtus SARS-CoV-2 infekcija, turi būti taikoma adekvati antitrombozinė profilaktika. Rekomenduojama skirti mažos molekulinės masės heparinus (MMM) (43). Heparinas turi savybę sumažinti protrombozinį potencialą, kurį lydi sisteminė uždegiminė reakcija, pvz., SARS-CoV-2 infekcijos metu. Reikia įvertinti ir kontraindikacijas, pvz., kraujavimo riziką (52). D'Souza et al. (53) literatūros apžvalgoje aptaria ekspertų nuomonę, kas yra tinkama antitrombozinė profilaktika nėščiosioms, sergančioms SARS-CoV-2 infekcija. Anot D'Souza et al., pirmiausia svarbu užtikrinti adekvatų skysčių suvartojimą ir mobilumą, o tuomet įvertinus giliųjų venų trombozės riziką, jeigu reikia – skirti MMM, kurio dozė parenkama pagal COVID – 19 ligos sunkumą. Pabrėžtina, kad MMM ir toliau po gimdymo yra skiriami mažiausiai 10 dienų, o jeigu pacientė gulėjo RITS, tuomet MMM skiriami 6 savaites po išrašymo (53).

Azoto oksidas – terapinės dujos, skiriamos sukelti selektyvią plaučių vazodilataciją ir pagerinti arterinio kraujo oksigenaciją. Anot Safae Fakhri et al. (54), skiriant šį preparatą didelėmis dozėmis (160–200 mg/l) taip pat gaunamas gana geras antibakterinis ir antivirusinis efektas, todėl preparatas naudojamas ir COVID – 19 ligos metu. Azoto oksidas yra

neteratogeniškas, nėščiujų gerai toleruojamas preparatas, todėl naudojamas COVID – 19 ligos sukulto hipoksinio kvėpavimo nepakankamumo gydymui. Pespėjama dėl galimo ūmaus inkstų nepakankamumo, todėl skiriant azoto oksidą svarbu stebėti inkstų funkcijos parametrus (54).

Lopinaviro – ritonaviro antivirusinių vaistų derinys yra naudojamas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukeltai infekcijai gydyti (55). Ši vaistų kombinacija yra veiksminga prieš SARS-CoV-2 virusą tiek *in vitro*, tiek *in vivo*. Pespėjama, kad vis dėlto nepageidaujamų šalutinių reiškinių vartojant šį vaistą COVID – 19 ligos metu pasireiškėdavo dažniau negu prie ŽIV infekcijos. Nėštumo metu šis vaistas gali būti vartojamas, nes pasižymi gana stipriu jungimusi su baltymais, todėl dėl stambios molekulinės masės, jis sunkiai pereina placentos barjerą ir vaisiaus kraujotakoje jo koncentracija būna gana nedidelė. Dėl nepakankamai surinktų klinikinių įrodymų ir negalint įvertinti, ar vaistų derinys kliniškai reikšmingas, gydant nėščiąsias nuo COVID – 19 ligos, lopinaviro – ritonaviro antivirusinių vaistų derinys joms nėra rekomenduojamas kaip pirmo pasirinkimo vaistas, ir patariama skirti tik tuomet, kai šis vaistas vaisiui bei motinai duotų didesnę naudą, negu žalą (56).

Apibendrintai galima teigti, kad specifinių COVID – 19 ligai gydyti skirtų vaistų nėščiosioms paieška yra apsunkinta, dėl per mažo nėščiujų įtraukimo į farmakologinius tyrimus. Gydantys gydytojai ir COVID – 19 liga sergančios nėščiosios yra keblioje situacijoje, kurioje reikia nuspręsti, ar numanoma gydymo nauda nusveria medikamento žalą vaisiui (57). Iki šiol nėra tikslių COVID – 19 liga sergančių nėščiujų gydymo rekomendacijų, yra tik vienas medikamentas – deksametazonas, kurio indikacijos ir dozavimas COVID – 19 liga sergančioms nėščiosioms yra apibrėžtas.

## 5. LIGOS PROFILAKTIKA

Ligos valdymo priemonės apima ne tik gydymo metodus, bet ir prevencines priemones. SARS-CoV-2 virusas plinta oro lašeline būdu, kosėjimas ar čiaudėjimas – dažniausias plitimo kelias (58). Taip pat fiksuojamas plitimas ir per SARS-CoV-2 virusu užkrėstus daiktus (59). Įvertinus galimus viruso plitimo kelius, galima imtis tinkamų veiksmų apsaugoti ir nėščiąsias.

Pagrindinis būdas - nosį bei burną dengiančios veido kaukės. Tyrimai rodo, kad FFP-2 respiratoriai turi didesnę efektyvumą nei chirurginės veido kaukės (60). Rizika užsikrėsti SARS-CoV-2 virusu priklauso ir nuo viruso dalelių skaičius ore (61). Esant dideliame viruso dalelių skaičiui ore, nepadės apsisaugoti net ir FFP-2 respiratoriai. Ypatingas dėmesys turi būti kreipiamas gydymo įstaigų patalpų vėdinimui, kadangi čia per dieną apsilanko daug pacientų,



iš kurių yra sergančių ir COVID – 19 liga, todėl gydymo įstaigų patalpose susidaro didelis viruso dalelių skaičius. Gydymo įstaigose dažniau nei kiti gyventojai lankosi nėščios moterys dėl rutininių nėščiųjų patikrų, todėl tokios moterys priklauso padidintos rizikos susirgti COVID – 19 infekcija grupei.

Kitas svarbus COVID – 19 infekcijos profilaktikos būdas – reguliarus rankų plovimas ir dezinfekavimas. Studijos apie SARS-CoV-2 viruso jautrumą dezinfekcinėms medžiagoms parodė, kad rankų plovimas toks pats efektyvus, kaip ir dezinfekavimas 60 proc. alkoholio tirpalu. 80 proc. alkoholio tirpalas inaktyvuoja virusą vos per 15 sekundžių (62). Žinant faktą, kad virusas gali plisti per užkrėstus daiktus, reiktų vengti liesti veidą neplautomis ir nedezinfekuotomis rankomis.

Vakcinacija – efektyviausias metodas išvengti sunkios SARS-CoV-2 viruso sukeltos ligos. Istoriskai žinoma, kad nėščiųjų vakcinacija nuo raupų, kokliušo bei stabligės padėjo išvengti didelių šių ligų komplikacijų nėštumo metu ar net nėščiųjų mirčių. Jau beveik 30 metų pasaulyje nėščiosioms rekomenduojama skiepytis vakcina nuo gripo (63). Sukūrus vakciną prieš SARS-CoV-2 viruso sukeltą infekciją, aktualus klausimas buvo, ar šios vakcinos yra saugios skiepyti nėščiasias ir koks šių vakcinų veiksmingumas. Išsiaiškinta, kad vakcinos prieš COVID – 19 infekciją yra saugios nėščiosioms – nepastebėta vakcinos sukeltų nėštumo komplikacijų. Vakcinavimas taip pat padeda išvengti su COVID – 19 liga susijusio priešlaikinio gimdymo, per mažo naujagimio gimimo svorio rizikos ir kitų, pvz., su kvėpavimo nepakankamumu susijusių naujagimių komplikacijų (63–65). Nurodoma apie nėštumo metu sumažėjusį atsaką į vakcinaciją ir susilpnėjusias antikūnų formavimosi galimybes, todėl akcentuojama būtinybė atlikti pilną, trijų vakcinos dozių, nėščiųjų skiepimą, norint jas maksimaliai apsaugoti nuo SARS-CoV-2 viruso sukeltos infekcijos komplikacijų (66).

## **APTARIMAS**

Tai gana plataus spektro literatūros apžvalga dėl didelio aptariamų aspektų skaičiaus. Šioje literatūros apžvalgoje yra surinkta informacija apie: COVID – 19 ligos mechanizmą ir patologiją, ligos simptomus ir jos eigą nėštumo metu, nėštumo eigą, trukmę, gimdymo būdą ir galimas nėštumo komplikacijas, vertikalaus viruso perdavimo vaisiui riziką bei naujagimio būklę iškart po gimimo, COVID – 19 ligos gydymo bei prevencijos būdus. Dažniausiai sisteminėse literatūros apžvalgose yra labai detalai aptariama tam tikra, pvz., COVID – 19 ligos nėštumui komplikacijų (17,24,67) tema, ir ne visuomet atskleidžiamas tų aspektų

tarpusavio ryšys. Tuo tarpu šioje literatūros apžvalgoje, yra pateikiama informacijos pagal daugelį potemių, kuri galėtų būti naudinga kasdieninėje gydytojo praktikoje, kad būtų galima susidaryti bendrą supratimą apie SARS-CoV-2 viruso sukiamą infekciją nėščiosioms. Čia surinkta ir aprašyta informacija trumpai pateikia bendrąsias iki šiol sukauptas žinias apie COVID – 19 ligos įtaką nėščiujų, vaisių bei naujagimių sveikatai. Vis dėlto mokslinės literatūros autoriai pabrėžia, kad atliktų tyrimų rezultatai nėra tinkami griežtoms išvadoms apie tam tikrus COVID – 19 ligos bruožus, pvz., priešlaikinio gimdymo ar kitų komplikacijų, dažnį (24–29) ar SARS-CoV-2 viruso vertikalaus perdavimo galimybes (38), formuluoti.

## **IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS**

1. COVID – 19 infekcija pavojingiausia nėščiajai ir nėštumo eigai trečiajame nėštumo trečdalyje. Infekcijos metu organizme susintetintas itin didelis įvairių citokinų kiekis bei pasikeitusi moters fiziologija – šie du veiksniai sukelia ne tik kvėpavimo funkcijos nepakankamumą, dauginį organų nepakankamumą, bet ir placentos funkcijos nepakankamumą.

2. Trečdaliui nėščiųjų nustatoma besimptomė ligos forma. Ligos simptomai nėščiosioms yra tokie patys kaip ir bendroje populiacijoje, iki 14% nėščiųjų nustatoma sunki ligos forma.

3. Gretutinės ligos nėštumo metu, pvz., cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, bronchinė astma – neigiamos COVID – 19 ligos eigos prognoziniai veiksniai. Gretutinių ligų, apsunkinančių COVID – 19 ligos eigą, įvertinimas laiku ir kraujo rodiklių dinamikos stebėseną gali padėti išvengti sunkios ligos eigos.

4. Priešlaikinis gimdymas dažnesnis ligonėms, kai nustatomas sunkus kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, aukšta CRP bei maža leukocitų reikšmė. Cezario pjūviu gimdymas laikytinas COVID – 19 ligos komplikacija tik tuomet, kai ligos eiga būdavo sunki ar kritinė.

5. Vertikalus viruso perdavimas nėra įrodytas ir tokio perdavimo galimybę patvirtinti arba ją atmesti vis dar trūksta duomenų. Esminių neurologinio vystymosi skirtumų nerasta tarp sirgusių COVID – 19 liga ir sveikų motinų naujagimių, tačiau rasta skirtumų tarp Apgar skalės surinktų balų skaičiaus, todėl naujagimiams būdavo skiriama oksigenoterapija pirmąsias dvylika jų gyvenimo valandų.

6. Kol kas nėra sukurto etiologinio COVID – 19 ligos gydymo. Vienintelis pasaulio sveikatos organizacijos oficialiai rekomenduojamas šios ligos simptominis nėščiujų gydymas – deksametazonu. Medikų bendruomenė rekomenduoja profilaktinį antitrombozinį gydymą skirti nėščiosioms, sergančioms COVID – 19 liga, bei tęsti gydymą 6 savaites po gimdymo. Rekomenduojama COVID – 19 ligą nėščiosioms gydyti, vertinant medikamento vaisiui bei nėščiajai naudos ir žalos santykį.

7. Išskirtinai nėščiosioms COVID – 19 ligos prevencijos būdų nėra. Be bendrųjų nespecifinių COVID – 19 ligos prevencijos būdų – patalpų vėdinimo, dezinfekavimo, kaukių dėvėjimo, nėščiosioms itin rekomenduojamas specifinis prevencijos būdas – vakcinacija. Literatūroje kol kas nefiksuojama reikšmingų vakcinacijos komplikacijų nėščiosioms.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. [cited 2023 Feb 19]. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
2. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021 Jan 5;23(1):14.
3. daSilva SJR, do Nascimento J, CatarineFrutuoso, Germano Mendes RP, Guarines KM, Targino Alves da Silva C, da Silva PG, et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infect Dis*. 2022 Sep 9;8(9):1758–814.
4. Dang D, Wang L, Zhang C, Li Z, Wu H. Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Oct;46(10):1951–7.
5. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy – Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. *J Blood Med*. 2022 Jan 6;13:21–44.
6. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199–213.
7. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46–64.
8. Jevtic SD, Malinowski AK, Othman M, Abdul Kadir RA. Physician experiences in management of COVID-19-associated coagulopathy in pregnancy: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Women’s Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2021 Oct;19(10):2539–45.
9. Shmakov RG, Prikhodko A, Polushkina E, Shmakova E, Pyregov A, Bychenko V, et al. Clinical course of novel COVID-19 infection in pregnant women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Dec 2;35(23):4431–7.
10. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020 Jun;139:103122.
11. Kaur H, Kolli M. Acute Pulmonary Edema in Pregnancy – Fluid Overload or Atypical Pre-eclampsia. *Cureus*. 13(11):e19305.
12. Forestieri S, Marcialis MA, Migliore L, Panisi C, Fanos V. Relationship between pregnancy and coronavirus: what we know. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 May 19;35(10):1997–2008.
13. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10226):809–15.

14. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jul;56(1):15–27.
15. COVID-19: Overview of pregnancy issues - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 22]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-overview-of-pregnancy-issues>
16. Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Jan;256:194–204.
17. Allotey J, Fernandez S, Bonet M, Stallings E, Yap M, Kew T, 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.
18. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):e100.
19. Savasi VM, Parisi F, Patanè L, Ferrazzi E, Frigerio L, Pellegrino A, et al. Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology*. 2020 Aug;136(2):252–8.
20. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 May;2(2):100118.
21. Fallach N, Segal Y, Agassy J, Perez G, Peretz A, Chodick G, et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population-based cohort study. *PLoS One*. 2022 Jul 20;17(7):e0270893.
22. Schwartz DA. Stillbirth after COVID-19 in Unvaccinated Mothers Can Result from SARS-CoV-2 Placentitis, Placental Insufficiency, and Hypoxic Ischemic Fetal Demise, Not Direct Fetal Infection: Potential Role of Maternal Vaccination in Pregnancy. *Viruses*. 2022 Feb 23;14(3):458.
23. Khan DSA, Hamid LR, Ali A, Salam RA, Zuberi N, Lassi ZS, et al. Differences in pregnancy and perinatal outcomes among symptomatic versus asymptomatic COVID-19-infected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021 Dec 1;21(1):801.
24. Yang J, D'Souza R, Kharrat A, Fell DB, Snelgrove JW, Murphy KE, et al. COVID-19 pandemic and population-level pregnancy and neonatal outcomes: a living systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Oct;100(10):1756–70.
25. Homer CSE, Leisher SH, Aggarwal N, Akuze J, Babona D, Blencowe H, et al. Counting stillbirths and COVID 19—there has never been a more urgent time. *The Lancet Global Health*. 2021 Jan 1;9(1):e10–1.

26. Shah PS, Ye XY, Yang J, Campitelli MA. Preterm birth and stillbirth rates during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2021 Aug 3;193(30):E1164–72.
27. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):36–46.
28. Mirbeyk M, Saghazadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(1):5–38.
29. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):303–18.
30. Bobei TI, Haj Hamoud B, Sima RM, Gorecki GP, Poenaru MO, Olaru OG, et al. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Premature Birth—Our Experience as COVID Center. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Apr 25;58(5):587.
31. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol*. 2020 Nov;84(5):e13306.
32. Eloundou SN, Lee J, Wu D, Lei J, Feller MC, Ozen M, et al. Placental malperfusion in response to intrauterine inflammation and its connection to fetal sequelae. *PLOS ONE*. 2019 Apr 3;14(4):e0214951.
33. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2021 Apr;137(4):571–80.
34. Capobianco G, Saderi L, Aliberti S, Mondoni M, Piana A, Dessole F, et al. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 Sep 1;252:543–58.
35. Edlow AG, Li JZ, Collier A ris Y, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*. 2020 Dec 22;3(12):e2030455.
36. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):177–86.
37. Nyabi O, Bentahir M, Ambroise J, Bearzatto B, Chibani N, Smits B, et al. Diagnostic Value of IgM and IgG Detection in COVID-19 Diagnosis by the Mobile Laboratory B-LiFE: A Massive Testing Strategy in the Piedmont Region. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 24;18(7):3372.
38. Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;303(2):337.

39. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection. *JAMA Pediatr.* 2021 Aug;175(8):1–10.
40. Shuffrey LC, Firestein MR, Kyle MH, Fields A, Alcántara C, Amso D, et al. Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Pediatr.* 2022 Jun 1;176(6):e215563.
41. Choi H, Lee EJ, Ahn YS, Yoo YM. Effects of the Omicron variant on perinatal outcomes in full-term neonates. *BMC Pediatrics* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 9];22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9630062/>
42. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus>
43. Lat TI, Patel CD, Ehrig JC, Moslander C, Sanchez JF. Therapeutic options in the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnant patient. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 Nov;2(4):100224.
44. Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 12;2021(2):CD013587.
45. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 1;397(10285):1637–45.
46. Corticosteroids [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>
47. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(12):2637–46.
48. Saad AF, Chappell L, Saade GR, Pacheco LD. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology.* 2020 Oct;136(4):823.
49. Franchini M, Prefumo F, Grisolia G, Bergamini V, Glingani C, Pisello M, et al. Convalescent Plasma for Pregnant Women with COVID-19: A Systematic Literature Review. *Viruses.* 2021 Jun 22;13(7):1194.
50. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):e38.
51. Vorobyev PA, Momot AP, Krasnova LS, Vorobiev AP, Talipov AK. [Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection]. *Ter Arkh.* 2020 Dec 26;92(11):51–6.

52. Skalska-Świstek M, Huras H, Jaworowski AP, Świstek R, Kołak M. COVID-19 Infection Complicated by Disseminated Intravascular Coagulation during Pregnancy—Two Cases Report. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 8;12(3):655.
53. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L, Acharya G, Hunt BJ, McLintock C. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Sep;99(9):1110–20.
54. Safae Fakhr B, Wiegand SB, Pinciroli R, Gianni S, Morais CCA, Ikeda T, et al. High Concentrations of Nitric Oxide Inhalation Therapy in Pregnant Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020 Dec;136(6):1109–13.
55. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2023 Mar 23]. 429 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>
56. Louchet M, Sibiude J, Peytavin G, Picone O, Tréluyer JM, Mandelbrot L. Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Aug;2(3):100159.
57. Jorgensen SCJ, Lapinsky SE. Tocilizumab for coronavirus disease 2019 in pregnancy and lactation: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Jan;28(1):51–7.
58. Kirubananthan L, Illuri R, Rajendran R, Chandrasekaran PR. Mechanism and transmission routes of COVID-19. *Environmental and Health Management of Novel Coronavirus Disease (COVID-19)*. 2021;65–88.
59. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1343–5.
60. Haller S, Güsewell S, Egger T, Scanferla G, Thoma R, Leal-Neto OB, et al. Impact of respirator versus surgical masks on SARS-CoV-2 acquisition in healthcare workers: a prospective multicentre cohort. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Feb 5;11(1):27.
61. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2):202.
62. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=covid%20prevention&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2995362393](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=covid%20prevention&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2995362393)
63. Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(5):277–82.
64. Kalafat E, Heath P, Prasad S, O'Brien P, Khalil A. COVID-19 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Aug;227(2):136–47.



65. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*. 2021 Oct 1;39(41):6037–40.
66. Badell ML, Dude CM, Rasmussen SA, Jamieson DJ. Covid-19 vaccination in pregnancy. *BMJ*. 2022 Aug 10;378:e069741.
67. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021 Apr 19;193(16):E540–8.