

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

COVID-19 liga sergančio naujagimio sveikatos būklė: klinikinių atvejų pristatymas ir literatūros apžvalga

Newborn Infected with COVID-19 Health: Clinical Cases Report and Literature Review

Studentas/ė, grupė: **Ugnė Vaškytė** VI kursas, 16 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos institutas Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovas:

Asistentė Dr. Ingrida Pilypienė

Vaikų ligų klinikos vadovas:

Prof. Augustina Jankauskienė

2022

ugne.vaskyte@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Nuo pirmųjų koronavirusinės ligos (COVID-19) atvejų identifikavimo SARS-CoV-2 virusas sparčiai plito visame pasaulyje. Dabartiniai duomenys rodo, kad 2019 m. koronavirusinė liga yra daugiausia perduodama oro lašelineiu arba tiesioginio kontakto būdu. Tačiau daugėja įrodymų apie vertikalųjį perdavimą. Dėl motinos fiziologinių ir imuninių pokyčių nėštumo metu, nėščiosioms kyla didesnė rizika užsikrėsti SARS-CoV-2 ir sirgti sunkesne ligos forma. Vis daugiau įrodymų patvirtina, kad COVID-19 yra ne tik kvėpavimo takų liga, bet gali pažeisti ir kitas organų sistemas, įskaitant placentą. Tarp sunkia COVID-19 ligos forma sergančių nėščiųjų dažnesnės preeklampsijos, gestacinio diabeto, mažo naujagimio gimimo svorio komplikacijos. Dauguma simptomų yra kvėpavimo takų požymiai, karščiavimas, hipotonija, virškinamojo trakto sutrikimai, tačiau gali pasitaikyti ir tachikardijos, sepsio, kvėpavimo sutrikimo atvejai. Diagnozuojant COVID-19 tiek nėščiosioms, tiek naujagimiams auksinis standartas yra nosiaryklės tepinėlio tyrimas PGR metodu. Jeigu yra klinikinių indikacijų, naujagimiui galima atlikti ir krūtinės ląstos rentgenogramą. Naujagimių laboratoriniuose kraujo tyrimuose dažniausiai stebimi pokyčiai – padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių, kreatinfosfokinazės, kepenų fermentų, C reaktyvaus baltymo ir prokalcionino koncentracijos. Koronaviruso sukeltos ligos naujagimių gydymas dažniausiai yra simptominis – kvėpavimo palaikymas taikant nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takuose terapiją, skysčių ir elektrolitų terapija ir empirinis antibiotikų skyrimas įtariant gretutinę bakterinę infekciją. Šiuo metu geriausia prevencijos priemonė nuo COVID-19 infekcijos yra skiepai. Šiame darbe aprašomas vertikalaus viruso perdavimo klinikinis atvejis bei pateikiama literatūros apžvalga. Abiems aprašytiems naujagimiams, dichorioniniams diamnioniniams dvyniams po gimimo ir pakartotinai po 24 valandų paimtas nosiaryklės tepinėlis COVID-19 infekcijai nustatyti, atsakymai buvo teigiami. Naujagimiai po gimimo buvo gydomi reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje. Abu pacientai pasveiko ir buvo išrašyti į namus.

Raktažodžiai: SARS-CoV-2 RNR, COVID-19 liga, naujagimiai, nėštumas, vertikalus perdavimas, nėštumo pasėkmės, placenta, skiepai.

SUMMARY

Since the first cases of coronavirus disease (COVID-19) were identified, the SARS-CoV-2 virus has rapidly spread worldwide. Current data show that 2019 coronavirus disease is mainly transmitted by airborne droplet or direct contact. However, there is increasing evidence of vertical transmission. Maternal physiological and immune changes during pregnancy put pregnant women at an increased risk of contracting SARS-CoV-2 and more severe disease forms. Increasing evidence suggests that COVID-19 affects not only respiratory tract, but also other organ systems, including the placenta. Pre-eclampsia, gestational diabetes, low birth weight are more common complications among pregnant women with severe COVID-19. Most symptoms are respiratory symptoms, fever, hypotension, gastrointestinal disturbances, although tachycardia, sepsis, respiratory distress may occur. The gold standard for the diagnosis of COVID-19 in both pregnant women and newborns is a nasopharyngeal swab test using PCR. Most observed laboratory blood changes in newborns are elevated white blood cell counts, creatine phosphokinase, liver enzymes, C reactive protein, procalcitonin concentrations. Treatment of coronavirus disease in newborns is usually symptomatic - respiratory support - continuous positive airway pressure therapy, fluid and electrolyte therapy and empirical antibiotic treatment when a coexisting bacterial infection is suspected. Vaccination is currently the best prevention against COVID-19 infection. This paper describes a clinical case of vertical transmission and presents a literature review. Nasopharyngeal swabs taken from two neonates, dichorionic, diamniotic twins after birth and again 24 hours later for COVID-19 infection were positive. The neonates were transferred to the intensive care unit. Both patients recovered and were discharged home.

Keywords: SARS-CoV-2 RNA, COVID-19, newborns, vertical transmission, pregnancy outcomes, placenta, vaccines.

ĮVADAS

2019 metų gruodžio mėnesį Pasaulio sveikatos organizacijai (PSO) buvo pranešta, kad Uhano mieste Kinijoje buvo užregistruoti keturi neaiškios etiologijos plaučių uždegimo atvejai (1). Virusas buvo pavadintas sunkiu ūminiu respiraciniu sindromu - koronavirusu 2 (SARS-CoV-2), o liga - koronavirusine liga 2019 (COVID-19). 2020 m. kovo 11 d. PSO paskelbė, kad COVID-19 yra "pandemija". Šiuo metu liga išplitusi visame pasaulyje ir yra viena didžiausių grėsmių visuomenės sveikatai (2). Iki 2022 metų balandžio 14 dienos, Pasaulio Sveikatos Organizacijos duomenimis registruota 500186525 atvejų, iš kurių 6190349 baigėsi mirtimi (3). Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos duomenimis Lietuvoje registruotų atvejų skaičius yra 1049797, registruotos 15255 mirtys (4). Virusas yra apgautas,

turi teigiamą RNR grandinę. Jis priklauso coronaviridae šeimai. Egzistuoja keturios koronavirusų gentys: Alfa, Beta, Gama ir Delta. SARS-CoV-2 priklauso Betakoronavirusams (5). Daugelis tyrimų atskleidė, jog SARS-CoV-2 jungiasi su angiotenziną konvertuojančiu fermentu-2 (ACE-2), dėl viruso spyglio (S) baltymo domeno atitikimo su ACE-2 receptoriais. Koronavirusai naudoja savo paviršiuje esantį spyglio (S) baltymą, kad atpažintų ir prisijungtų prie specifinių šeimininko ląstelių paviršiaus receptorių - taip virusas patenka į šeimininko ląstelę ir sukelia ligą (6). SARS-CoV-2 infekcijos klinikiniai požymiai pasireiškia skirtingai. Dauguma infekcijų yra besimptomės arba pasireiškia lengvais simptomais: nuovargiu, karščiavimu ir kosuliu. Sunkūs atvejai gali išsivystyti į virusinę pneumoniją, dėl kurios reikia taikyti deguonies terapijas, intensyviosios terapijos ir mechaninių ventiliacijos priemonių (7). Dažniausi klinikiniai simptomai yra karščiavimas, nuovargis, kosulys, atsikosėjimas, anoreksija, skreplių išsiskyrimas, dusulys; taip pat buvo pastebėti retesni simptomai: gerklės skausmas, galvos skausmas, sumišimas, hemoptizė, dusulys ir krūtinės ląstos spaudimas, taip pat pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir virškinimo trakto sutrikimai. Panašūs kaip ir suaugusiems COVID-19 simptomai pasireiškia ir vaikams, tačiau vaikams šie simptomai paprastai pasireiškia lengvesniais simptomais, palyginti su suaugusiais pacientais (8). Pasauliui susiduriant su visuomenės sveikatos krize, svarbus dėmesys skiriamas pažeidžiamiausių visuomenės grupių, įskaitant nėščias moteris ir naujagimius, apsaugai. Deja, duomenų apie šias grupes yra mažiau nei apie bendrą suaugusiųjų populiaciją (9). Nėštumo metu pakinta fiziologinė ir imunologinė nėščiosios būklė, kyla didelė rizika užsikrėsti infekcijomis. Kvėpavimo sistemoje vyksta adaptaciniai pokyčiai: sumažėja kvėpavimo tūris, padidėja deguonies suvartojimas, pakyla diafragma ir atsiranda kvėpavimo takų edema, dėl kurių sumažėja hipoksijos toleravimas. Be to, pasireiškia hiperkoaguliacijos būklė, dėl kurios nėščioji tampa jautresnė sunkiai ligai (5). Gauti įrodymai iš Jungtinių Amerikos Valstijų Ligų kontrolės ir prevencijos centro COVID-19 priežiūros sistemos, kuri pranešė, kad nėščiosios turi didesnę tikimybę: būti paguldytomis į intensyviosios terapijos skyrių, joms dažniau reikalinga invazyvi ventiliacija ir ekstrakorporalinė membraninė oksigenacijos, taip pat nėščiųjų sergančių COVID-19 infekcija mirštamumas lyginant su ne nėščiomis reprodukcinio amžiaus moterimis yra didesnis. Daugėja įrodymų, kad SARS-CoV-2 infekcija nėštumo metu yra susijusi su daugeliu neigiamų nėštumo padarinių, įskaitant preeklampsiją, priešlaikinį gimdymą ir negyvo vaisiaus gimimą, ypač tarp nėščiųjų, sergančių sunkia COVID-19 liga. Taip pat yra įrodymų, kad pandemija ir jos poveikis sveikatos priežiūros sistemoms turėjo neigiamą poveikį nėštumo baigtims: padidėjo negyvų gimusių naujagimių skaičius, ir motinų mirčių skaičius (10). Perinataliniai viruso perdavimo būdai taip pat yra mokslinių tyrimų dėmesio centre, kuriuos detaliau ir norime aptarti. Biologiškai tikėtini perinatalinio SARS-CoV-2 perdavimo būdai yra transplacentarinis, kontaktinis su infekuotomis išskyromis gimdymo metu, oro lašeliniu būdu po gimdymo bei per motinos pieną. Nedidelis viruso nustatymo procentas

atitinkamuose biologiniuose mėginiuose leidžia manyti, kad perinatalinis perdavimas nėra dažnas, tačiau vis daugiau duomenų rodo, kad kai kurių naujagimių, kuriuos pagimdė SARS-CoV-2 užsikrėtusios motinos, viruso tyrimo rezultatai yra teigiami (11). Retai pasireiškiantis vertikalus perdavimo būdas gali būti susijęs su mažu SARS-CoV-2 viruso kiekiu ir sumažėjusia angiotenziną konvertuojančio fermento 2 ir transmembraninės serino proteazės 2, reikalingų SARS-CoV-2 patekimui į placentos ląsteles, koekspresija (10). Daugėja įrodymų, kad COVID-19 infekcija palieka akivaizdžius pažeidimo požymius placentoje (12). Su placenta susijusios nepageidaujamos nėštumo pasėkmės gali atsirasti dėl placentos nepakankamos kraujotakos, trombozės ir fibrino nusėdimo placentoje (13). Naujagimiams, sergantiems COVID-19 infekcija dažniausiai stebimi klinikiniai simptomai: temperatūros nestabilumas, kvėpavimo sutrikimas, prastas maitinimasis, mieguistumas, vėmimas ir viduriavimas (14). Aprašyti naujagimių SARS-CoV-2 infekcijos atvejai, kurie pasireiškė kvėpavimo sutrikimu, trombocitopenija, kepenų veiklos sutrikimu ir net mirtimi (15). Pasaulio sveikatos organizacija rekomenduoja motinas ir kūdikius prižiūrėti kartu, leisti žindyti krūtimi, užtikrinant kruopščią krūtų higieną (16). Duomenys rodo, kad nuo COVID-19 infekcijos paskiepytos motinos ir motinos, kurios yra persirgusios infekcija, išskiria ir vaisiui per placenta perduoda apsauginius IgG antikūnus (17).

Šio darbo tikslas – aprašyti COVID-19 infekcija sergančios gimdyvės ir sergančių jos dviejų naujagimių – dvynių klinikinį atvejį, atlikus literatūros analizę apžvelgti COVID-19 infekcijos etiologiją, virologiją, patogenezę, viruso perdavimo kelius, klinikinę eigą, diagnostiką, nėštumo komplikacijas, motinos ir naujagimio baigtis, gydymą ir prevencijos principus.

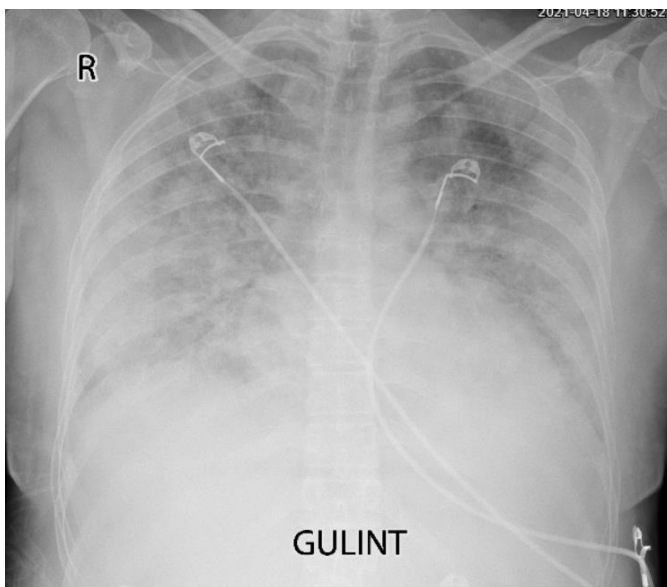
KLINIKINIS ATVEJIS

Į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) Reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių (RITS) 2021-04-16 hospitalizuota 40 metų amžiaus nėščioji dėl sunkios preeklampsijos, COVID – 19 infekcijos sukeltos pneumonijos. Nėštumas III, gimdymas II - 34 savaičių - dichorioniniai, diamnioniniai dvyniai. Nuo COVID-19 infekcijos nėščioji nebuvo vakcinuota.

Atvykusi į stacionarą moteris skundėsi stipriu sausu kosuliu, dusuliu menkiausio fizinio krūvio metu, karščiavimu virš 38°C, svaigo galva, mirgėjo akyse. Paskutiniu metu vargino dizurija, retas šlapinimasis, plyšo hemorojaus mazgai, kraujavo. Atvykus į stacionarą nėščiosios būklė įvertinta kaip sunki, hemodinamika stabili (AKS 120/70 mmHg), širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) 105 k/min, kvėpavimo dažnis (KD) 25 k/min, SpO2 92 % be papildomo O2 tiekimo. Liežuvis buvo sausas. Nėštumas 34 savaičių.

Iš anamnezės buvo žinoma, kad pacientė 2021 metų balandžio 7 dieną pajuto pirmuosius infekcijos simptomus - gerklės skausmą, atsirado subfebrili temperatūra. Balandžio 11 dieną atlikus polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimą dėl SARS – CoV – 2 iš nosiaryklės paimto tepinėlio – pacientei patvirtinta COVID-19 infekcija. Nuo balandžio 12 d. pacientė karščiavo virš 38°C, maksimaliai - 39,3°C, vartojo paracetamolį, intensyviai sausai kosėjo, jautė dusulį. Būklei blogėjant, balandžio 16 d. moteris greitosios medicinos pagalba automobiliu atvežta į ligoninės priėmimo skyrių. Pacientei atlikti laboratoriniai ir kiti diagnostiniai tyrimai. Pacientė konsultuota gydytojo akušerio ginekologo bei pilvo srities gydytojo chirurgo, taip pat buvo surengtas gydytojų konsiliumas.

Atliktoje krūtinės ląstos rentgenogramoje nustatyta abipusė infiltracija plaučiuose (1 paveikslas). Kraujo laboratoriniuose tyrimuose nustatyta limfopenija, padidėjusi C reaktyvaus baltymo koncentracija (CRB), trombocitopenija, padidėję asparginės transferazės (AST), laktatdehidrogenazės (LDH) koncentracijos bei D-dimerų kiekis. Pacientės laboratoriniai rodikliai pateikti lentelėje (1 lentelė). Konsiliumo išvados (2021-04-16, 17:44 val.): pacientė sirgo COVID-19 infekcija, kuri komplikavosi abipuse pneumonija bei ūminiu kvėpavimo nepakankamumu. Atsižvelgiant į pacientės būklę, dėl virusinės pneumonijos sukulto kvėpavimo nepakankamumo ir dėl to išsivysčiusios sunkios preeklampsijos bei pataloginių laboratorinių rodmenų, buvo nuspręsta užbaigti nėštumą. Dėl gimdymo takų nepasiruošimo ir esant daugiavaisiam 34 savaičių nėštumui buvo nuspręsta gimdyti cezario pjūvio operacijos būdu.



1 paveikslas. Gulinės nėščiosios krūtinės ląstos rentgenograma.

1 lentelė. Nėščiosios laboratorinis kraujo tyrimas.

Tyrimas	Rezultatas	Norma
CRB (mg/l)	80,0	<=5
LDH Laktatdehidrogenazė (U/L)	674	125-243
ADTL (silicio) (s)	54,5	28-40
D-dimerai (D-DU) (ug/l)	92000	<250
pCO2 (mmHg)	30,9	32-45
pO2 (mmHg)	65,2	83-108
sO2 (%)	93,5	95-99
ŠF Šarminė fofatazė (U/L)	290	36-240
NEU (%)	84,8	40-65
LYM (%)	11,3	25-37
LYM (*10*9/l)	0,70	1,0-4,0
Plt (x10*9/l)	97	140-450
AST (GOT) (U/L)	82	<=40

Cezario pjūvio operacijos metu gimė dvyniai. Pirmasis naujagimis – moteriškos lyties, 1775 gramų svorio ir 45 centimetrų ūgio, galvos apimtis 30 cm. Naujagimis įvertintas po 1 min. 9, po 5 min. - 10 balų pagal Apgar skalę. Virkštelės ilgis - 40 cm. Virkštelės arterijos kraujo pH - 7,37. Vaisiaus vandenys bespalviai. Antrasis naujagimis – moteriškos lyties, 1495 gramų svorio ir 43 centimetrų ūgio, galvos apimtis 29 cm. Naujagimis įvertintas po 1min. 8, po 5 min. - 10 balų pagal Apgar skalę. Virkštelės ilgis - 45 cm. Virkštelės arterijos kraujo pH - 7,311. Vaisiaus vandenys bespalviai. Po gimimo oda prie odos kontaktas neinicijuotas, naujagimiai nebuvo žindomi. Po operacijos pacientė perkelta į RITS tolimesniam gydymui, kur buvo gydyta 11 dienų.

Dėl sunkios preeklampsijos ir motinos ūmaus hipokseminio kvėpavimo nepakankamumo, sukkelto COVID-19 virusinės infekcijos, abi placentos buvo išsiųstos į Valstybinį patologijos centrą ištyrimui. Pirmosios placentos makroskopinio tyrimo metu nustatyta, kad jos svoris - 294 gramai. Placentos svoris per mažas atsižvelgiant į naujagimio gestacijos amžių (<10 procentilės) (18). Mikroskopinio pirmosios placentos tyrimo metu rasti kolapsavę gaureliai. Patologinės pirmosios placentos išvados – placentoje mikroinfarktas. Dangaluose ir virkštelėje uždegiminės infiltracijos nenustatyta. Antrosios placentos svoris buvo 328 gramai, kuris, atsižvelgiant į naujagimio gestacinį amžių, buvo normalus (25-50 procentilė) (18). Antrosios placentos mikroskopinio tyrimo metu pokyčių nenustatyta. Galutinė antrosios placentos patologijos diagnozė - placentoje, dangaluose ir virkštelėje uždegiminės infiltracijos nėra.

Naujagimio I būklė po gimimo

Iš karto po gimimo naujagimė perkelta į Neonatologijos centro reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių (NRITS). Naujagimės būklė po gimimo buvo sunki dėl neišnešiotumo. Apžiūros metu oda buvo rausva, buvo stebima akrocianozė, menkas paodis. Plaučiuose alsavimas išklaudytas be karkalų, kvėpavimo dažnis - 60-70 k/min, taikant pastoviai teigiamą slėgį kvėpavimo takuose (CPAP) kvėpavimo nepakankamumo nebuvo. Širdies veikla buvo ritmiška, tonai aiškūs, be užesių, širdies susitraukimo dažnis - 130-140 k/min. Apčiuopiant pilvas buvo minkštas, kepenys ir blužnis nepadidėję. Fiziologiniai refleksai vangūs, raumenų tonusas kintantis. Iš karto po gimimo paimtas pirmasis tepinėlis iš nosiaryklės SARS-CoV-2 RNR nustatyti. Gauti tyrimo rezultatai - SARS-CoV-2 RNR rasta. Atlikti laboratoriniai kraujo tyrimai. Tyrimuose nustatyta: leukopenija, limfocitozė, laktacidozė. Interleukino 6 (IL-6) ir CRB koncentracijos kraujyje – be pataloginių pokyčių. Naujagimio laboratoriniai rodikliai pateikti lentelėje (2 lentelė).

2 lentelė. Pirmo naujagimio laboratorinis kraujo tyrimas.

Tyrimas	Rezultatas	Norma
WBC leukocitai (*10 ⁹ /l)	5,80	0-2d. 9,0-30,0
RBC eritrocitai (*10 ¹² /l)	4,90	0-2d. 5,0-6,6
NEUT neutrofilai (%)	48,8	0-2d. 58-73
LYMPH limfocitai (%)	37,6	Iki 8d. 2-12
NEUT neutrofilai (*10 ⁹ /l)	2,83	0-2d. 6,0-26,0
Segmentuoti neutrofilai (%)	49	iki 8d. 56-73
Limfocitai (%)	34	Iki 8d. 22-31
Laktatas (mmol/l)	4,0	2
IL-6 Interleukinas – 6 (ng/l)	8,93	Iki 11 ng/l iš virkštelės
CRB	<5	Iki 10 mg/l

Neonatologijos centro NRITS naujagimiui dėl atsiradusių apnėjų iki 2021-04-18 taikyta CPAP terapija, net ir nesant kvėpavimo nepakankamumo požymių. 2021-04-18 paimtas antrasis tepinėlis iš nosiaryklės SARS-CoV-2 RNR nustatyti. Gauti tyrimo rezultatai - SARS-CoV-2 RNR rasta. 2021-04-19 atliktuose tyrimuose toliau buvo saiki leukopenija, CRB <5 mg/l, hiperchloremija, kompensuotas kraujo rūgščių - šarmų balansas, laktacidozė. Gydymo eigoje naujagimės būklė tapo stabili, oda rausva, mikrocirkuliacija pakankama, plaučiuose abipus išklaudytas alsavimas be karkalų, širdies veikla ritmiška, pilvas minkštas, neskausmingas, enterinį maitinimą naujagimis toleravo. Naujagimio adaptacija įvertinta kaip sklandi, gerai didėjo svoris. Praleidusi 12 parų NRITS 2021-04-27 naujagimė tolimesniam gydymui perkelta į Neonatologijos centro Naujagimių skyrių, kur buvo tęsiamas planinis gydymas bei slauga. 2021-05-17 atliktas bendrasis kraujo tyrimas, nustatyta kraujo CRB koncentracija – visi rodmenys buvo normos ribose. Naujagimės svoris išrašymo dieną – 2585 gramai, naujagimystės periodo

refleksai išgauti, raumenų tonusas nepadidėjęs, maitinama iš buteliuko adaptuotu mišiniu. Esant patenkinamai naujagimės būklei 2021-05-18 dieną, praleidusi 31 dieną Neonatologijos centre ji išrašyta į namus.

Naujagimio II būklė po gimimo

Iš karto po gimimo naujagimė perkelta į Neonatologijos centro reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių. Naujagimės būklė po gimimo buvo sunki dėl neišnešiotumo. Apžiūros metu oda buvo rausva, buvo stebima akrocianozė, menkas paodis. Plaučiuose išklaudytas alsavimas be karkalų, kvėpavimo dažnis 60-70 k/min., kvėpavimo nepakankamumo nebuvo. Širdies veikla buvo ritmiška, tonai aiškūs, be ūžesių, širdies susitraukimo dažnis 130-140 k/min. Apčiuopiant pilvas buvo minkštas, kepenys, blužnis nepadidėję. Fiziologiniai refleksai buvo vangūs, raumenų tonusas kintantis. Iš karto po gimimo paimtas pirmasis tepinėlis iš nosiaryklės SARS-CoV-2 RNR nustatyti. Gauti tyrimo rezultatai - SARS-CoV-2 rasta. Atlikti laboratoriniai kraujo tyrimai. Tyrimuose nustatyta: leukopenija, limfocitozė, laktacidozė, padidėjusi IL-6 koncentracija. CRB koncentracija kraujyje – be pataloginių pokyčių. Naujagimio laboratoriniai rodikliai pateikti lentelėje (3 lentelė).

3 lentelė. Antro naujagimio laboratorinis kraujo tyrimas.

Tyrimas	Rezultatas	Norma
WBC leukocitai (*10 ⁹ /l)	8,12	0-2d. 9,0-30,0
RBC eritrocitai (*10 ¹² /l)	4,25	0-2d. 5,0-6,6
NEUT neutrofilai (%)	45,4	0-2d. 58-73
LYMPH limfocitai (%)	35,1	Iki 8d. 2-12
NEUT neutrofilai (*10 ⁹ /l)	3,68	0-2d. 6,0-26,0
Segmentuoti neutrofilai (%)	49	iki 8d. 56-73
Limfocitai (%)	27	Iki 8d. 22-31
Laktatas (mmol/l)	3,3	2
IL-6 Interleukinas – 6 (ng/l)	38,40	Iki 1 ng/l iš virkštelės
CRB	<5	Iki 10 mg/l

Neonatologijos NRITS 2021-04-18 paimtas antrasis tepinėlis iš nosiaryklės SARS-CoV-2 RNR nustatyti. Gauti tyrimo rezultatai – SARS-CoV-2 RNR rasta. 2021-04-19 atliktuose tyrimuose toliau stebima saiki leukopenija, CRB <5 mg/l, kompensuotas kraujo rūgščių - šarmų balansas, laktacidozė. Gydymo eigoje naujagimės būklė tapo stabili, nekarščiavo, oda rausva, mikrocirkuliacija pakankama, deguonies poreikio nebuvo, apnėjos nebuvo stebimos, plaučiuose abipus išklaudytas alsavimas be karkalų, širdies veikla ritmiška, pilvas minkštas, neskausmingas, enterinį maitinimą naujagimis toleravo.

Naujagimio adaptacija įvertinta kaip sklandi, gerai didėjo svoris, retai pūtė pilvą. Kraujyje nustatyti neišnešiotų naujagimių anemijos požymiai, hemoglobinas (Hb) – 108 g/l. Praleidusi 12 parų NRITS, 2021-04-27 naujagimė tolimesniam gydymui perkelta į Neonatologijos centro Naujagimių skyrių, kur buvo tęsiamas planinis gydymas bei slauga. 2021-05-17 atlikti bendrojo kraujo tyrimai - nustatyta anemija, CRB koncentracija – visi rodmenys buvo normos ribose. Naujagimės svoris išrašymo dieną – 2350 gramų, kvėpavimo požymių nebuvo, plaučiuose išklaudytas puerilus alsavimas abipus vienodai, širdies veikla ritmiška, naujagimystės periodo refleksai išgauti, raumenų tonusas nepadidėjęs, buvo maitinama iš buteliuko adaptuotu mišiniu. Esant patenkinamai naujagimės būklei 2021-05-18 dieną, praleidusi 31 dieną Neonatologijos centre, kartu su kita dvyne naujagimė buvo išrašyta į namus.

LITERATŪROS APŽVALGA IR APTARIMAS

Epidemiologija

Nuo 2019 metų, kai COVID – 19 infekcija buvo pirmą kartą registruota Kinijoje, Wuhan mieste, liga išplito 223 šalyse. Visuose pasaulio žemynuose registruota daugiau nei 281 milijonas infekcijos atvejų bei daugiau nei 5,4 milijono mirčių (19). Koronavirusai yra kilę iš lotyniško žodžio corona, reiškiančio karūną arba aureolę, dėl jų paviršiuje esančių į karūną panašių spyglių, kurie matyti žiūrint per elektroninį mikroskopą (20). COVID – 19 infekcija priklauso Coronaviridae šeimai. Apgaubtieji (angl. *Enveloped*), nesegmentuoti RNR virusai su teigiama RNR grandine (21). Koronavirusai skirstomi į keturias gentis: alfa, beta, gama ir delta. Pagal genomo sekos analizę SARS-CoV-2 padermė priskiriama betakoronavirusų genčiai (22). Pastebėta, kad koronavirusai daugiausia gyvena gyvūnų rezervuaruose: šikšnosparnių, pelių, žiurkių, vištų, šunų, kačių, arklių ir kupranugarių (23). Neseniai virusas evoliucionavo ir išvystė gebėjimą zoonoziniu perdavimo būdu užkrėsti žmones, prisitaikyti juose gyventi ir sukelti epidemiją (24). Šikšnosparniai yra pagrindiniai daugelio virusų, įskaitant koronavirusą pernešėjai, dėl didelio šikšnosparnių skaičiaus, kurie susitelkia bendruomenėse, ir jų gebėjimo nukeliauti didelius atstumus (25).

Remiantis epidemiologiniais tyrimais, galima išskirti tris pagrindinius SARS-CoV-2 perdavimo kelius: perdavimas iš užsikrėtusio virusu žmogaus sveikam žmogui artimai bendraujant, viruso plitimas oro lašeliniu būdu, kai užsikrėtęs asmuo kosėja arba čiaudi, kvėpavimo lašeliai gali patekti į šalia esančių žmonių burną ar nosį, ir viruso perdavimas per užkrėtus paviršius, daiktus (26). Manoma, kad SARS-CoV-1 perdavimas išauga 20,4 kartų, kai sveiki žmonės turi artimą, mažiau nei vieno metro atstumo kontaktą ilgiau nei trisdešimt minučių su užsikrėtusiais pacientais. Pagal PSO rekomendacijas, siekiant

išvengti SARS-CoV-2 perdavimo, yra privaloma laikytis bent vieno metro atstumu nuo sergančio asmens. Svarbu atsiminti, kad SARS-CoV-2 perdavimo greitis išauga apytiksliai 18,7 karto uždaroje patalpoje (27). Manoma, kad COVID-19 perdavimui turi įtakos net ir aplinkos veiksniai. Pavyzdžiui, esant aukštai aplinkos temperatūrai, viruso perdavimo greitis mažėja. Atliktas tyrimas, kurio metu pastebėta, kad SARS-CoV-2 4 °C temperatūroje gali išlikti ilgą laiką, tačiau atsparumas mažėja didinant temperatūrą. 70°C temperatūroje virusas išgyvena tik penkias minutes (26).

Biologiškai galimi perinataliniai SARS-CoV-2 plitimo keliai: viruso patekimas per placentą iš sergančios motinos sveikam vaisiui, kontaktinis perdavimas gimdymo metu esant sąlyčiui su infekuotomis išskyromis, oro lašeliniu būdu serganti motina gali užkrėsti sveiką naujagimį iš karto po gimimo, taip pat viruso plitimas per motinos pieną (11).

Etiologija

COVID-19 viruso genomo analizė atskleidė, kad viruso genomo seka 88% sutampa su šikšnosparnių kilmės sunkiu ūminiu kvėpavimo sindromo (SARS) koronavirusu. Dėl šios priežasties jis buvo pavadintas 2019 metų naujuoju koronavirusu (SARS-CoV-2). Koronavirusas yra apgaubtas ir turi tik vieną RNR, taip pavadinti dėl savo išvaizdos, panašios į karūną, kurią lemia 9-12 nm ilgio paviršiaus spygliai (6).

Koronavirusą sudaro keturi struktūriniai baltymai: spyglio (S) (angl. spike), apvalkalo (E) (angl. envelope), membranos (M), ir nukleokapsidės (N). Iš šių keturių - S baltymas atlieka svarbiausią viruso prisijungimo, susiliejimo ir patekimo į šeimininko ląstelę vaidmenį. S glikoproteinas turi du subvienetus – S1 ir S2, vienas padeda prisitvirtinti prie šeimininko ląstelės receptorių, o kitas subvienetas reikalingas sulieti viruso ir ląstelės membranas. Viruso genomas padengtas N baltymu, kuris sudaro spiralinį nukleokapsidą - baltymas atlieka lemiamą vaidmenį viruso gyvavimo ciklo morfogenezės fazėje formuojantis virionams (28). M baltymas sudaro didžiausią viruso struktūros dalį. Šis glikoproteinas skatina viruso dalelių susidarymą per sąveiką su N ir papildomais 3a ir 7a baltymais. E baltymas yra mažiausias SARS-CoV-2 struktūrinis komponentas, kuris palengvina virionų gamybą, brendimą ir išsiskyrimą (29).

Virologija ir patogenezė

SARS-CoV-2 patekimas į šeimininko ląsteles ir jų genomų patekimą į taikinio ląsteles lemia tam tikra veiksmų seka (29). SARS-CoV-2 patenka į ląstelę prisijungdamas prie ACE2 receptoriaus per savo spyglio (S) baltymą. Spyglio baltymas prieš prisijungimą turi būti aktyvuotas ląstelinės serino proteazės TMPRSS2 (30). Viruso S baltymas dėl mutacijų receptorių prijungiančiame domene (angl. receptor

binding domain) lengvai prisijungia prie žmogaus ACE2 receptoriaus. Apie 83% ACE2 receptorių išskiriančių ląstelių sudaro alveolių epitelio 2 tipo ląstelės, tačiau šiuos receptorių taip pat išskiria širdies, klubinės žarnos, inkstų ir endotelio ląstelės. Nustatyta, kad ACE2 taip pat yra randamas limfoidinėse ląstelėse ILC2 ir ILC3, virusas gali atakuoti ir šias ląsteles. Plaučių epitelio ląstelės, užkrėtos virusu, išskiria IL-6 ir IL-8. IL-8 yra chemoatraktantas, pritraukiantis neutrofilus ir T ląsteles. Neutrofilai sukelia plaučių pažeidimą ir sunkią pneumoniją. Taigi COVID-19 komplikacijų patogenezė nėra sukelta tiesioginio viruso poveikio, tačiau imunologinių žmogaus organizmo mechanizmų.

SARS-CoV-19 užkrečia kvėpavimo takų epitelio ląsteles, makrofagus ir dendritines ląsteles ir sukelia uždelstą uždegiminių citokinų (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF) ir chemokinų (CCL-2, CCL-3, CCL-5) atsipalaidavimą. „Citokinų audra“ gali būti pagrindinis veiksnys, lemiantis sunkesnę ligos eigą. Pastebėta, kad COVID-19 pacientų, kuriems reikėjo intensyvesnės priežiūros, CXCL10, CCL2 ir TNF α koncentracija buvo didesnė, taip pat buvo randami didesni citokinų IL-4 ir IL-10 kiekiai. Ši citokinų audra kartu su greitu viruso dauginimusi sukelia plaučių epitelio ir endotelio ląstelių apoptozę. Interferonai praneša apie uždegiminių ląstelių infiltraciją, įtraukdami Fas ligandą ir mirties receptorių 5 (DR 5) ir sukelia endotelio bei epitelio ląstelių apoptozę. Pažeidžiamas plaučių kraujagyslių tinklas, padidėja kraujagyslių pralaidumas, susiformuoja edema, kuri sukelia hipoksiją. Taigi, imuniniai mechanizmai vaidina svarbų vaidmenį COVID-19 komplikacijų – ūminio respiracinio distreso sindromo ir daugybinio organų nepakankamumo patogenezėje (5).

COVID-19 nėštumo metu

Nėštumas – tai organizmo būseną, kai vyksta pokyčiai moters imuninėje ir endokrininėje sistemose, kurių dėka ji geba išnešioti ir pagimdyti naujagimį (17). Nėščiosios patiria esminius anatominius, fiziologinius ir imunologinius pokyčius, kurie yra ne tik būtini tam, kad organizmas gebėtų susidoroti su padidėjusiais medžiagų apykaitos poreikiais nėštumo metu, bet ir siekiant patenkinti visus vaisiaus vystymuisi reikalingus poreikius. Suprasti šiuos pokyčius labai svarbu visiems gydytojams, besirūpinantiems nėščiomis moterimis, nes klinikinis nėščiųjų vertinimas gali būti painus ir sudėtingas. Padidėjęs motinos deguonies poreikis, pakilusi diafragma, padidėjęs pilvo spaudimas, sumažėjęs krūtinės ląstos paslankumas, sumažėjusi plaučių talpa, kvėpavimo takų gleivinės edema, nesugebėjimas išvalyti kvėpavimo takų sekreto mažina motinos toleranciją hipoksijai ir skatina greitą kvėpavimo nepakankamumo progresavimą bei imlumą infekcijoms (31). Dėl imuninės ir endokrininės sistemos pokyčių nėštumo metu nėščiosios yra labiau pažeidžiamos ir jautrios infekcijoms bei infekcijų sukėlėjų sukeliams komplikacijoms, įskaitant SARS-CoV-2 infekciją (17).

Virusinės infekcijos nėštumo metu gali sukelti sunkių klinikinių padarinių nuo sunkios motinos ligos iki savaiminio persileidimo ar net motinos mirties (31). Virusiniai patogenai gali paveikti placentos funkciją ir gali sukelti nėštumo komplikacijas, pavyzdžiui, persileidimą, intrauterininį augimo sutrikimą (IUGR) arba priešlaikinį gimdymą. Placenta yra fiziologinis ir imunologinis barjeras, apsaugantis nuo virusų perdavimo vaisiui. Tačiau imunologinis atsakas į infekciją gali neigiamai paveikti vaisiaus kraujotaką arba lemti nenormalų motinos imuninį atsaką. Patogenai patekę į vaisiaus organizmą, gali sukelti sunkius apsigimimus, pavyzdžiui, mikrocefaliją, ar net mirtį. (32) Taip pat, sergant SARS – CoV-2 infekcija antsvoris (nutukimas) ir vyresnis nėščiosios amžius (pvz., ≥ 35 m.) gali dar labiau pabloginti nėštumo baigtis (31).

Dažnai nėščiųjų SARS-CoV-2 ligos eiga yra besimptomė. Jei eiga simptominė, dažniausiai joms pasireiškia lengvi ar vidutinio sunkumo simptomai (2). Buvo pastebėta, kad daugumai nėščių moterų, sergančių COVID-19, pasireiškė tokie simptomai kaip karščiavimas, kosulys, dusulys ir dažniausiai joms diagnozuojama nesunki pneumonija. Nors dažniausiai serga besimptomė ar lengva COVID-19 infekcijos forma, sunkiais ligos atvejais nėščiosioms pasireiškia dauginis organų nepakankamumas, ūminis respiracinio distreso sindromas (ŪRDS), dėl kurių prireikia hospitalizacijos į intensyviosios terapijos skyrių, esant inkstų, kepenų nepakankamumui ar sepsiniam šokui. Neseniai atliktoje metaanalizėje teigiama, kad mažiau nei 20 proc. Nėščiųjų, sergančių SARS-CoV-2 infekcija reikia paguldyti į intensyviosios terapijos skyrių (2). Nėščiosios, sergančios COVID-19 infekcija – turi tris kartus didesnę riziką būti paguldytoms į intensyviosios terapijos skyrių dėl dirbtinės plaučių ventiliacijos, ekstrakorporalinės, membraninės deguonies terapijos poreikio ar net mirti, palyginus su COVID-19 neužsikrėtusiomis nėščiosiomis (17).

SARS-CoV-2 viruso variantai pagal savo savybes skirstomi į Alpha, Beta, Gamma, Delta ir Omikron. Nustatyta, kad koronaviruso Delta ir Omikron atmainoms būdingas didesnis nėščiųjų sergamumas. Delta SARS-CoV-2 viruso variantui dažniau būdinga sunkesnė ligos eiga, o Omikron variantui – lengvesnė. Nustatyta, kad Omikron SARS-CoV-2 viruso variantu užsikrėtė ir sirgo didesnis nėščiųjų skaičius, palyginti su Delta atmaina. JAV atliktame klinikiniame tyrime dalyvavo 2641 COVID-19 liga serganti nėščioji. Sunki arba kritinė ligos eiga pasireiškė 11,8% Delta viruso variantu užsikrėtusių pacientų ir 0,9% Omikron variantu užsikrėtusių moterų. Tyrimas parodė, kad dauguma naujagimių SARS-CoV-2 užsikrėtė nuo motinų, kurios sirgo nesunkia COVID-19 infekcijos forma ir buvo nepaskiepytos (33).

Nėščiųjų tyrimų rodmenys

Nėščiosioms, sergančioms COVID-19 infekcija, dažniausiai pasitaikantys laboratoriniai požymiai yra limfopenija, leukopenija ir padidėjusi CRB koncentracija kraujyje. Taip pat laboratoriniuose tyrimuose gali būti stebima leukocitozė, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis, anemija, trombocitopenija bei padidėjusi AST ir alanininės aminotransferazės (ALT) koncentracija, padidėjusi LDH koncentracija bei D-dimerų kiekis. Buvo aprašytos ir padidėjusios IL-6 bei IL-10 koncentracijos. Būdingiausi kompiuterinės tomografijos radiniai buvo stiklo drumstumo plaučių vaizdas, konsolidacija ir skystis pleuros ertmėje (34).

Šiame darbe aprašytame klinikiniam atvejyje nėščiosios laboratoriniuose tyrimuose taip pat buvo nustatyta limfopenija, padidėjusi CRB koncentracija kraujyje, trombocitopenija, padidėjusi AST, LDH koncentracija, D-dimerų kiekis. Atlikta krūtinės ląstos rentgeno nuotrauka, kurioje nustatyta abipusė plaučių infiltracija.

Viruso perdavimo naujagimiui keliai

Pirmasis naujagimio užsikrėtimo SARS-CoV-2 virusu atvejis užregistruotas 2020 m. vasario mėnesį. Naujagimis karščiavo, kosėjo, slogavo ir vėmė. Tokia kūdikio būklė sukėlė įtarimų dėl vertikalios perdavimo gimdoje, nes motinos tyrimas dėl SARS-CoV-2 buvo teigiamas (35). Biologiškai pagrįsti perinatalinio SARS-CoV-2 perdavimo būdai yra šie: transplacentarinis, kontaktinis su infekuotomis išskyromis gimdymo metu ir su kvėpavimo takų lašeliais po gimdymo bei motinos pienu (11).

Dauguma autorių teigia, kad net jei nėščioji serga sunkia SARS-CoV-2 forma, manoma, kad vertikalus perdavimas yra retas. Dauguma teigia, kad labiausiai tikėtina, jog naujagimis virusu užsikrėčia horizontalaus SARS-CoV-2 perdavimo būdu – naujagimiams kontaktuojant su motinomis ar slaugytojais, sergančiais SARS-CoV-2 infekcija (16).

Naujausi tyrimai rodo, jog vertikalus SARS-CoV-2 viruso perdavimas yra įmanomas, o tai parodo, jog virusas buvo nustatytas placentoje, vaisiaus vandenyse ir kartais motinos piene, net nesant aiškių naujagimio užsikrėtimo įrodymų (36). COVID-19 vertikalios perdavimo riziką patvirtina tai, kad placentoje yra daug angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE-2) receptorių su kuriais SARS-CoV-2 gali prisijungti ir patekti į organizmą. Intrauterinis vertikalus perdavimas paprastai įvyksta per placentą arba nurijus ar aspiravus gimdos kaklelio ir makšties išskyras (2).

Keletas veiksnių gali padėti paaiškinti, kodėl perdavimo naujagimiui atvejų pasitaiko retai. Tam, kad įvyktų intrauterinis virusinės infekcijos perdavimas, patogeniui reikia pasiekti ir pereiti placentą, o

SARS-CoV-2 infekcija nėra susijusi su didele viremija (37). Be to, placenta gali neišskirti didelio kiekio pagrindinių veiksnių, kurie palengvina SARS-CoV-2 patekimą į ląsteles, tokių kaip angiotenziną konvertuojantis fermentas 2 (ACE2) ir transmembraninė serino proteazė 2 (TMPRSS2), nors duomenys apie šių veiksnių raišką placentoje nėra visiškai nuoseklūs (38).

Viremija yra būtina sąlyga, kad virusas būtų perduotas transplacentiniu būdu. Atsirandantys nauji duomenys parodė, kad COVID-19 ligos metu viruso dalelių kiekis plazmoje teigiamai koreliuoja su ligos sunkumu. Naujagimiams, kurių motinos sirgo sunkiomis ar kritinėmis COVID-19 ligos formomis, nustatyti didesni SARS-CoV-2 viruso kiekiais nosiaryklės tepinėlyje iš karto po gimimo, taip pat placentoje, kas tai patvirtina viremijos hipotezę (12).

Klinikiniame atvejuje aprašyta nėščioji sirgo sunkios eigos COVID-19 liga, o naujagimiams po gimimo ir pakartotinai po 24 valandų atlikti SARS-CoV-2 RNR tyrimai buvo teigiami, todėl taip pat labiausiai tikėtinas vertikalus transplacentarinis ligos perdavimas.

Nėštumo komplikacijos ir pasėkmės

Įvairių tyrimų metu nustatyta, kad SARS-CoV-2 infekcija nėštumo metu buvo susijusi su įvairiomis nepageidaujamos motinos ir naujagimio komplikacijomis (39). Nustatyta didžiulė preeklampsijos, priešlaikinio gimdymo, gestacinio diabeto, nėščiųjų hipertenzijos, savaiminio persileidimo, intrauterinio augimo sutrikimo, placentos pirmeigos, oligohidramniono, polihidramniono, hospitalizavimo į intensyvios terapijos skyrių ir negyvagimių gimimo rizika tarp nėščiųjų, sergančių SARS-CoV-2 infekcija, lyginant su nėščiosiomis, nesergančiomis SARS-CoV-2 infekcija. Tarp nėščiųjų, sergančių sunkia COVID-19 ligos forma, komplikacijos dažnesnės. Tarptautinis kohortinis tyrimas parodė, kad nėščiosioms, sergančioms COVID-19, buvo padidėjusi preeklampsijos bei eklampsijos ir priešlaikinio gimdymo rizika, palyginti su nėščiosiomis, nesergančioms COVID-19 infekcija. Sisteminės apžvalgos tyrimo duomenimis iš 1219 nėščiųjų, kurių testai buvo teigiami dėl SARS-CoV-2, sunkia liga sergančioms nėščiosioms buvo didesnė gimdymo cezario pjūvio operacijos būdu rizika, hipertenzinių nėštumo sutrikimų ir priešlaikinio gimdymo atvejų skaičius, palyginti su besimptomėmis pacientėmis (10).

Vieno tyrimo metu buvo aprašyti 7 SARS-CoV-2 infekcija nėštumo metu sirgusių moterų placentos histologinio patologijos tyrimo rezultatai. Moterų, kurios pasveiko nuo SARS-CoV-2 infekcijos pirmojo trečdaliu metu, placentos tyrimas buvo normalus. Gimdyvių, kurios gimdymo metu sirgo aktyvia SARS-CoV-2 infekcija, placentoje buvo pastebėtas padidėjęs tarpląstelinis ir subchorioninis fibrinas, kuris, autoriai mano, yra motinos hipoksijos požymis (40).

Publikacijos nurodo nėštumo komplikacijų dažnį moterims, kurios sirgo COVID-19 infekcija. 22-25 % jų naujagimių buvo mažo svorio pagal gestacijos amžių (angl. *small for gestational age, SGA*), vaisiaus žūtis nėštumo metu įvyko 1,15 % (1/87) atvejų, o intensyviosios terapijos skyriuje buvo paguldytos 3/108 (2,78 %) neščiųjų. 12,5 % (1/8) pacienčių, kurios nėštumo metu sirgo sunkia pneumonija, patyrė savaiminį abortą antrojo nėštumo trečdalyje metu. Priešlaikinio gimdymo dažnis skirtingose publikacijose svyruoja nuo 6,1 % iki 55,56 % (39).

Nemažai publikacijų nurodo, kad sergančių COVID-19 neščiųjų sergamumas ir mirtingumas buvo gana mažas (2,41). Sisteminė literatūros apžvalga rodo, kad COVID-19 teigiamą rezultatą turinčioms neščiosioms, kurios dar serga ir gretutinėmis ligomis, daug dažniau pasireiškė COVID-19 infekcijos komplikacijos, nei toms, kurios gretutinių susirgimų neturi (42).

Pneumonija yra viena iš dažniausių neščiųjų, užsikrėtusių COVID-19 infekcija komplikacija. Neščiosioms pasireiškia sunkūs plaučių uždegimo atvejai ir kvėpavimo funkcijos sutrikimai, dėl kurių pneumonija yra viena iš pagrindinių hospitalizavimo priežasčių (2). Manoma, kad pneumonija yra svarbi kvėpavimo nepakankamumo priežastis, kuri lemia didesnę neščiųjų sergamumą ir mirtingumą (43).

Atvejo tyrime Irane, kuriame buvo tirtos COVID-19 infekcija sergančios devynios neščiosios. Visos moterys COVID-19 infekcija susirgo antrajame arba trečiajame nėštumo trečdalyje. Tyrimo metu buvo pastebėta, kad visų moterų pirmieji simptomai buvo karščiavimas, sausas kosulys ir dusulys, o trims pacientėms vėliau išsivystė COVID-19 pneumonija. Septynios moterys mirė, dvi išgyveno. Viena jų sirgo sunkia liga ir buvo priklausoma nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos aparato, kita pasveiko po ilgo buvimo ligoninėje. Nė viena iš jų neturėjo gretutinių ligų (2).

Šiame darbe aprašytos pacientės pirmieji simptomai buvo subfebrilus karščiavimas bei gerklės skausmas. Ligai progresuojant taip pat kaip ir aprašytuose tyrimuose atsirado stiprus sausas kosulys, dusulys fizinio krūvio metu, buvo nustatyta COVID-19 ligos sukelta abipusė pneumonija su ūminiu kvėpavimo nepakankamumu. Moteris buvo gydoma intensyvios terapijos skyriuje, išsivystė sunki preeklampsija, gimdymas buvo priešlaikinis.

Nėštumas yra hiperkoaguliacijos būklė, kurios metu padidėja trombino gamyba ir intravaskulinis uždegimas. Nėštumo metu padidėja cirkuliuojančių krešėjimo ir fibrinolizinių veiksnių kiekis, tokių kaip plazminas, ir jie gali būti svarbūs SARS-CoV-2 infekcijos patogenezėje. Neščiosioms moterims iškyla didesnė tromboembolinių komplikacijų rizika, kuri sąlygoja padidėjusį mirštamumą. Šią hipotezę patvirtina klinikinis atvejis, kuriame aprašoma 29 -tą nėštumo savaitę nuo COVID-19 infekcijos komplikacijos – plaučių embolijos ir baziliarinės arterijos embolijos mirusi neščioji. Dabartinėse gairėse

rekomenduojama, kad visoms gimdyvėms, sergančioms patvirtinta COVID-19 infekcija, turėtų būti taikoma trombozės profilaktika iki 10 dienų po gimdymo (1).

Be tiesioginio COVID-19 poveikio nėštumo rezultatams, yra įrodymų, kad pandemija ir jos poveikis sveikatos priežiūros sistemoms turėjo neigiamą poveikį net ir tiems nėštumo rezultatams, kurių metu nėščiosios nebuvo užsikrėtusios SARS-CoV-2 infekcija. Atlikus pasaulinę sisteminę apžvalgą, nustatyta, kad padaugėjo negyvų gimusių kūdikių ir gimdyvių mirčių, suprastėjo gimdyvių psichinė sveikata (vertinant pagal vidutinę Edinburgo pogimdyminės depresijos skalę) ir padidėjo negimdinių nėštumų komplikacijų skaičius. Tai rodo, jog pandemijos metu buvo prasčiau rūpinamasi nėščiųjų sveikatos būkle (10).

Placenta

Placenta atlieka esminį vaidmenį reguliuojant imuninės sistemos atsaką į virusines infekcijas. Kai kurie virusai gali peržengti placentos barjerą ir sukelti sunkius vaisiaus vystymosi sutrikimus (43). SARS-CoV-2 infekcija sukelia uždegiminius ir kraujagyslinius placentos pokyčius (40). Nėščiujų, užsikrėtusių SARS-CoV-2, placentoje dažniau buvo nustatyta sutrikusi kraujagyslių perfuzija (angl. *maternal vascular malperfusion*) (12). Patologiniai placentos duomenys nurodo placentos decidualinio audinio arteriopatiją, taip pat nustatoma fibrinoidinė nekrozė ir vaisiaus vandens arteriolių hipertrofija. SARS-CoV-2 teigiamų moterų placentose taip pat buvo nustatytas didesnis susidariusių trombų kiekis (40). Šie pokyčiai daro įtaką reikšmingoms klinikinėms baigtims, pvz., priešlaikiniam gimdymui, vaisiaus augimo sulėtėjimui ir vaisiaus žuvimui gimdoje. Antrinė motinos hipoksija dėl sunkios COVID-19 infekcijos gali sutrikdyti gimdos kraujotaką ir sukelti hipoksinį - išeminį placentos pažeidimą. Sutrikusios vaisiaus kraujagyslių perfuzijos (angl. *fetal vascular malperfusion, FVM*) požymis, kuris pasireiškia sutrikusia kraujotaka placentoje, minimas keturiuose tyrimuose, kurių metu buvo tiriamos COVID-19 pažeistos placentos. Aprašomos su FVM susijusios būklės - vaisiaus kraujagyslių trombozė, netaisyklingas virkštelės prisitvirtinimas, virkštelės kraujo ir motinos hiperkoaguliacija (12).

Šveicarijoje aprašytas 26 metų sergančios SARS-CoV-2 infekcija 19 nėštumo savaitių nėščiosios atvejis, kurios vaisius žuvo vėlyvo persileidimo metu. Vaisiaus audiniuose SARS-CoV-2 testo rezultatas buvo neigiamas, placentos PGR rezultatas buvo teigiamas. Placentoje buvo nustatyti uždegiminiai infiltratai, padidėjusios fibrino sankaupos ir virkštelės kraujagyslių uždegimas. Kanadoje aprašytas atvejis, kai gimdyvei, sergančiai SARS-CoV-2 infekcija, 35 nėštumo savaitę dėl koagulopatijos buvo skubiai atlikta cezario pjūvio operacija. Placentos, makšties tepinėlio, motinos pieno, naujagimio kraujo ir naujagimio nosiaryklės PGR rezultatai buvo teigiami. Visuose paimtuose placentos mėginiuose buvo

nustatyta uždegiminė infiltracija ir ankstyvasis infarktas. Naujagimį po gimimo reikėjo gydyti nuo hipoglikemijos ir hipotermijos (40).

Šiame darbe aprašytame klinikiniam atvejuje abi placentos dėl sunkios motinos preeklampsijos ir ūmaus hipokseminio kvėpavimo nepakankamumo, sukulto COVID-19 virusinės infekcijos, po gimdymo taip pat buvo patologiškai ištirtos. Mikroskopinio pirmosios placentos tyrimo metu rasti kolapsavę gaureliai. Patologinės pirmosios placentos išvados – placentoje mikroinfarktas, tačiau kitaip nei Šveicarijoje aprašytame atvejuje, placentų dangaluose ir virkštelėje uždegiminė infiltracija nebuvo nustatyta.

Gimdymas

COVID-19 infekcija neabejotinai pakeitė darbo ir gimdymo procesą. Atsirado daugybė priemonių, skirtų nėščiujų, gydytojų, slaugytojų, darbuotojų, naujagimių saugumui užtikrinti. Amerikos akušerių ir ginekologų kolegija (ACOG) šiuo metu rekomenduoja teikti pirmenybę atlikti PGR tyrimus nėščiosioms, priimtoms į gimdymo skyrių esant COVID-19 įtarimui arba kurioms pasireiškia infekcijos simptomai priėmimo metu. Taip pat siūloma visuotinė patikra, naudojant PGR tyrimą didelio infekcijos paplitimo šalyse, atsižvelgiant į besimptomės infekcijos nešiojimo perdavimo riziką. (41). Rekomenduojama suburti daugiadisciplinę medicinos komandą, kuri gydytų ir prižiūrėtų COVID-19 infekcija sergančias nėščiąsias. Daugiadisciplinę komandą turėtų sudaryti gydytojai akušeris, ginekologas, neonatologas, anesteziologas, infektologas, slaugytojos (39). Svarbūs aspektai, esant gimdymui, kuomet motina serga COVID infekcija apimtų tinkamų medicininių apsaugos priemonių, specialių medicininių kaukių naudojimą, medicinos specialistų, turinčių naujagimių gaivinimo patirties, kad sumažinti COVID-19 infekcijos patekimo naujagimiui riziką, dalyvavimą naujagimių gaivinimo metu. Nėščios moterys, kurios serga COVID-19 infekcija, turėtų gimdyti, kambaryje, kuriame įrengta neigiamo oro slėgio sistema. (35).

COVID-19 infekcija pati savaime nėra indikacija cezario pjūvio operacijai ar nėštumo nutraukimui, todėl gydytojai, norėdami nustatyti gimdymo terminą, turėtų individualiai atsižvelgti į pacientės būklę. Gimdymo terminas turėtų būti numatytas priklausomai nuo nėštumo savaičių, nėščiosios būklės pokyčių ir vaisiaus padėties gimdoje (39). Esant sunkiai ar kritinei motinos ligai gali tekti apsvarstyti neišnešiotą kūdikio gimdymą arba negyvybingo nėštumo nutraukimą, kad būtų sumažinta motinos ir vaisiaus mirties rizika. Ankstyvas gimdymas taip pat gali būti reikalingas motinos hipoksemijos ir padidėjusio motinos deguonies suvartojimas dėl atsiradusios kritinės vaisiaus hipoksemijos ir acidemijos atvejais (41).

COVID-19 pneumonija nėra absoliuti cezario pjūvio indikacija, tačiau pacientams, sergančioms sunkia COVID-19 pneumonija arba turinčioms akušerinių komplikacijų, cezario pjūvio operacijos indikacija turėtų būti svarstyta, atsižvelgiant į COVID-19 infekcijos, kuria serga nėščioji, sunkumą (39). Nors teigiama, kad COVID-19 infekcija nėra indikacija nėščiajai gimdyti cezario pjūvio operacijos būdu, įvairiuose literatūros šaltiniuose, pranešama, kad dauguma nėščiųjų, sergančių COVID-19, gimdė būtent cezario pjūvio operacijos būdu (42). Šių cezario pjūvio operacijų tikslas buvo sumažinti gimdyvės fizinę sąnaudą gimdymo procese, sutrumpinti gimdymo laiką, sumažinti kryžminę infekciją tarp medicinos personalo ir pacientų kiek įmanoma labiau, sutrumpinti buvimo akušerijos skyriuje trukmę, kad būtų užtikrintas gimdyvės, naujagimio ir medicinos personalo saugumas (39).

Darbe aprašytame klinikiniame atvejuje pacientė sirgo sunkia ligos eiga, dėl COVID-19 bei akušerinių komplikacijų (gimdymo takų nepasiruošimo ir esant daugiavaisiam 34 savaitių nėštumui) buvo nuspręsta gimdyti cezario pjūvio operacijos būdu.

Covid-19 pasėkmės naujagimiui

Dauguma publikacijų nurodo, kad nėščioms moterims, sergančioms SARS-Cov-2 infekcija, ligos simptomai yra lengvi, ne visais atvejais simptomų gausa atspindi infekcijos sukulto uždegimo sunkumą. Motinos infekcija daro įtaką ne tik naujagimių imunitetui, bet ir daugeliui kitų naujagimių ligos pasėkmių. Koronavirusas sužadina modelio atpažinimo receptorių (angl. *pattern recognition receptors*), skatinama uždegiminė citokinų audra, daugiausiai sukelta IL-6. Citokinai IL1 β , IL-6 ir TNF α , aktyvuoja motinos imuninę sistemą ir gali prasiskverbti pro placentos barjerą. Tokiu atveju, nors vaisius infekcija ir neužsikrėtė, o nėčiajai nepasireiškė sunkūs ligos simptomai, dėl citokinų, prasiskverbusių pro placentos barjerą, placentos infekcija gali sukelti vaisiaus uždegiminį atsaką, dėl kurio atsiranda daugelio organų sistemos pažeidimas, kas gali sąlygoti vaisiaus vysietymsi ir vėliau naujagimio raidos sutrikimus. Kaip pastebėta JAV, nėščiųjų, sergančių sunkia ar kritine SARS-CoV-2 infekcijos eiga, kohortos tyrime, IL-6 yra ir uždegiminis ir prognozinis žymuo, pagal kurį galima numatyti ligos progresavimą suaugusiesiems. Taigi, atsakas į infekciją nėštumo metu, motinos imuninės sistemos suaktyvėjimas ir uždegimas yra siejamas su įvairiomis neigiamomis trumpalaikėmis ir ilgalaikėmis naujagimių ir kūdikių komplikacijomis (40).

Naujagimiams, kurių motinos serga COVID-19 infekcija, dažniausiai pasitaikantys ligos požymiai yra: 1) teigiamas SARS-CoV-2 PGR iš karto po gimimo; 2) dėl infekcijos atsiradusi grėsmė naujagimio gyvybei, įskaitant priešlaikinį gimdymą arba mažą gimimo svorį (<2500 g), labai priešlaikinį gimdymą (<32 savaitės) arba labai mažą gimimo svorį (<1500 g); 3) gaidinimą gimdymo palatoje; 4)

būtinybę nuolat palaikyti teigiamą slėgį kvėpavimo takuose arba naudoti mechaninę ventiliaciją; 5) ilga hospitalizacijos trukmė (11). Publikacijos nurodo, kad COVID-19 infekcija užsikrėtę naujagimiai dažnai gimsta neišnešioti, pasireiškia vaisiaus distreso sindromas, intrauterininis augimo sutrikimas, naujagimio asfiksija ir perinatalinė mirtis (2). Nėščiujų pneumonijos atveju gali padaugėti vaisiaus komplikacijų, įskaitant sumažėjusį naujagimio judesių kiekį, mažą naujagimio svorį ir mažesnę nei 7 balai įvertinimą po 5 minučių pagal Apgar skalę (45). Šiame darbe aprašyti naujagimiai taip pat gimė neišnešioti, I naujagimis gimė mažo gimimo svorio (1775 g), II naujagimis labai mažo gimimo svorio (1495 g), I naujagimiui buvo taikoma teigiamo deguonies slėgio terapija, hospitalizacija truko 31 dieną. Publikacijose aprašomi naujagimiai, užsikrėtę SARS-CoV-2, kuriems pasireiškė kvėpavimo nepakankamumas, krūtinės ląstos rentgenografijoje matomas stiklo drumstumo plaučių vaizdas (41). 26 savaičių neišnešiotą naujagimio atvejuje buvo aprašyti nauji infiltratai krūtinės ląstos rentgenogramoje po užsikrėtimo SARS-CoV-2 infekcija (46). Naujagimiui, kuriam iš karto po gimimo buvo nustatyta COVID-19 infekcija, pasireiškė neurologiniai požymiai, įskaitant dirglumą, smegenų skysčio uždegimą ir smegenų baltosios medžiagos pažeidimą, kuris buvo nustatytas magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo metu. Publikacijų duomenys nurodo, kad SARS-CoV-2 infekcija užsikrėtę naujagimiai gali neturėti jokių simptomų arba sirgti sunkia ligos forma, dažniausiai pasireiškiančia naujagimio kvėpavimo sutrikimo sindromu (41).

Naujagimio, sergančio COVID-19 infekcija, ligos eiga

Įvairiais klinikiniais tyrimais nustatyta, kad naujagimiai ir kūdikiai yra mažiau jautrūs SARS-CoV-2 infekcijai, o jų klinikinė eiga yra gana lengva, mirtingumas mažesnis palyginti su suaugusiais. Buvo pasiūlytos kelios teorijos, paaiškinančios šiuos klinikinio jautrumo skirtumus. Viena jų - nesubrendęs naujagimių ACE-2 receptorius, kuris gali neleisti arba sumažinti viruso prisijungimą prie epitelio ląstelių, todėl nesukeliamas pakankamas uždegiminis atsakas. Tačiau tiksli naujagimių ir kūdikių COVID-19 patogenezė vis dar tiriama (35).

Daugumai naujagimių COVID-19 infekcijos simptomai pasireiškia praėjus 24 val. nuo gimimo (47). Manoma, kad dauguma simptomų turinčių naujagimių paprastai pasveiksta per vieną ar dvi savaites be vėliau pasireiškiančių rimtų sveikatos sutrikimų (9).

Dažniausi simptomai yra kvėpavimo sutrikimo požymiai, labai dažnai susiję ir su neišnešiotumu, karščiavimas, hipotonija, virškinimo trakto simptomai ir kosulys. Neseniai paskelbtoje apžvalgoje naujagimių kvėpavimo sutrikimo sindromas buvo dažniausiai pasitaikantis vidutinio sunkumo ir sunkia infekcija sergantiems naujagimiams, o dažniausios naujagimių komplikacijos buvo susiję su naujagimio

gydymu naujagimių intensyviosios terapijos skyriuje bei neišnešiotumas (48). Vėliau keliuose pranešimuose buvo aprašyti įvairūs kvėpavimo sutrikimo, šoko, tachikardijos, sepsio, trombocitopenijos ir kartais naujagimių mirties atvejai. Kiti nurodomi naujagimiams pasireiškiantys simptomai yra temperatūros svyravimai, prastas maitinimasis, viduriavimas, vėmimas ir pilvo pūtimas (35).

Mūsų klinikiniam atvejyje vienintelis simptomas, aprašytas publikacijose, pasireiškė II naujagimiui buvo pilvo pūtimas. Tačiau dėl kitų simptomų trūkumo įvertinti šio simptomo ryšį su COVID-19 liga sunku.

Naujagimių laboratorinių tyrimų duomenys

Naujagimiams, sergantiems COVID-19 infekcija dažniausiai pasitaikantys laboratorinių tyrimų požymiai yra panašūs kaip ir vaikų ir suaugusių - leukocitozė, padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija kraujyje, padidėję kepenų fermentai: aspargininė transferazė ir alanino aminotransferazė, padidėjusios CRB ir prokalcitonino koncentracijos kraujyje (41).

Darbe aprašytų naujagimių laboratoriniuose tyrimuose minėti COVID-19 infekcijai būdingi požymiai nebuvo pastebėti, II naujagimiui nustatyta padidėjusi IL-6 koncentracija.

Jei yra indikacijų, tikslinga būtų atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą. Radiologiniai naujagimių radiniai nėra specifiniai. Radiologiniuose vaizduose galima pamatyti stiklo drumstumo plaučių vaizdą: vienpusį ir abipusį subsegmentinį drumstumą, kartais pneumotoraksą. Jungtinės Karalystės nacionaliniame stebėjimo registro duomenimis iš 26 naujagimių, kuriems buvo nustatyta COVID-19 infekcija ir kuriems buvo atlikta krūtinės ląstos rentgenograma, 14 jų buvo nustatyti nenormalūs plaučių radiniai. 7 jų - stiklo drumstumo plaučių vaizdas. 4 iš šių 7 kūdikių gimė neišnešioti (35).

COVID-19 infekcijos diagnostika naujagimiui

COVID-19 infekcijos perinatalinio perdavimo diagnozė grindžiama molekuliniais ir serologiniais tyrimais (48). Dabartiniu auksiniu standartu SARS-CoV-2 infekcijos diagnostikoje laikomas molekulinis nosiaryklės tepinėlio tyrimas PGR metodu (41). PGR jautrumas priklauso nuo gautos tiriamosios medžiagos, mėginio paėmimo kokybės ir laiko bei nuo ligos trukmės tyrimo metu. PGR tyrimas gali būti klaidingai neigiamas, kai viruso kiekis yra mažas, pavyzdžiui, labai ankstyvosios arba vėlyvosios fazės ligos stadijoje (49). Besimptomiams arba lengva ligos forma sergantiems pacientams, kas dažnai nustatoma naujagimiams, tyrimo jautrumas gali būti mažesnis dėl galimų klaidingai neigiamų rezultatų. Diagnostika atliekant serologinius tyrimus naujagimiams yra ypač sudėtinga, nes motinos IgG perduodami per placentą, o IgM antikūnų tyrimas gali būti tiek klaidingai neigiamas, tiek klaidingai

teigiamas, nes jų buvimas gali rodyti vaisiaus organizmo atsaką į gimdoje esančią kitą infekciją, todėl nėra auksinis standartas diagnozuojant įgimtą infekciją naujagimiui. IgG ir / arba IgM antikūnų nustatymas naujagimio kraujyje aiškiai neparodo ar infekcija naujagimiu užsikrėtė transplacentiniu keliu ar postnataliniu laikotarpiu, tačiau didėjantis IgG antikūnų titras atliekant serijinius tyrimus gali padėti nustatyti aktyvią infekciją (41).

Geriausias testavimo laikas – iki 24 valandų po gimimo ir dar kartą po 48 gyvenimo valandų, nepriklausomai nuo to ar naujagimiui pasireiškė simptomai. Teigiamas testas atliktas per 24 gimimo valandas, turėtų būti pakartotas, nes teigiamas rezultatas gali būti interpretuojamas kaip klaidingai teigiamas, tais atvejais, kai viruso fragmentai aptinkami patekę per gimdymo takus arba iš aplinkos. Kita vertus, neigiamas PGR rezultatas gimimo metu gali būti klaidingai neigiamas besimptomiams naujagimiams ir todėl turėtų būti pakartotas (48). Serologiniai tyrimai, kaip minėta, rečiau būna jautrūs pirmomis infekcijos dienomis, todėl yra mažiau naudingi diagnozuojant ūminę infekciją (49).

Naujagimio priežiūra po gimimo

Pasaulio sveikatos organizacija rekomenduoja po gimimo naujagimiui ir motinai likti kartu tiek dieną, tiek naktį, nevengti artimo kontakto, atvirkščiai – palaikyti kontaktą oda prie odos (angl. *skin to skin*), nepriklausomai nuo įtariamos ar patvirtintos COVID-19 viruso infekcijos. Amerikos pediatrų asociacija rekomenduoja motinoms, sergančioms COVID-19 infekcija, laikant ir maitinant naujagimį dėvėti apsauginę veido kaukę (16).

Pasaulio sveikatos organizacijos teigia, kad žindymas yra tinkamiausia naujagimio maitinimo priemonė ir rekomenduoja COVID-19 užsikrėtusioms moterims vis tiek žindyti savo kūdikius, kai tik įmanoma. Taip pat, daugelis tyrimų patvirtino, kad SARS-CoV-2 antikūnai perduodami per motinos pieną. Amerikos pediatrų asociacija pateikia žindymo rekomendacijas, kaip sumažinti infekcijos perdavimo iš motinos naujagimiui riziką. Moterims, kurioms pasireiškia lengvi ir vidutinio sunkumo simptomai, rekomenduojama dėvėti medicininę veido kaukę ir prieš maitinimą krūtimi nusiplauti rankas ir krūtis muilu bei vandeniu (50). Jei dėl sunkios COVID-19 ligos formos motina negali tęsti žindymo, motinos turėtų būti skatinamos nusitraukti pieną, tam kad palaikyti motinos pieno gamybą. Pasaulio sveikatos organizacija pabrėžia, kad net jei motina ir neturi medicininės kaukės, ji vis tiek turėtų būti skatinama tęsti žindymą, nes žindymo nauda viršija galimą viruso perdavimo ir su tuo susijusios žalos riziką (16).

Nors Pasaulio sveikatos organizacija ir Amerikos pediatrų asociacija kartu sutinka, kad motina ir naujagimis neturėtų būti atskirti po gimdymo, Amerikos pediatrų asociacija pabrėžia, kad būtina

atsižvelgti į tai, kad motinos, kurioms įtariama arba patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija, gali jaustis nesaugiai dėl galimos viruso perdavimo rizikos savo naujagimiui. Todėl turėtų būti gerbiama motinos autonomija priimant medicininį sprendimą: ar ji norėtų, kad naujagimis būtų slaugomas jos palatoje, ar atskiroje (16).

Nėščiųjų ir gimdyvių, sergančių COVID-19 infekcija, gydymas

Kalbant apie nėščiųjų medikamentinį gydymą, šiuo metu specifinių vaistų nuo COVID-19 dar nėra, o senų vaistų panaudojimas naujos COVID-19 infekcijos gydymui taikomas ne visuomet.

Deksametazonas arba betametazonas vaisiaus plaučių brandinimui gali būti skiriami nuo 24+0 iki 33+6 nėštumo savaitės, įvertinus nėščiosios ligos eigos sunkumą bei žalos ir naudos santykį (4 lentelė). Deksametazono terapija sumažina naujagimių sergamumą ir mirtingumą esant priešlaikiniam gimdymui (42).

Kortikosteroidai – prednizolonas, hidrokortizonas, metilprednizolonas, remiantis PSO gairėmis, gali būti skiriami sunkios arba kritinės ligos eigos nėščiosios gydymui, kai yra deguonies terapijos ar dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikis (51).

Vaisiaus neuroprotekcijai ir eklampsijų profilaktikai įprastai skiriamas magnio sulfatas (4 lentelė). Gydomo nauda turėtų būti vertinama atsižvelgiant į galimą šalutinį poveikį – motinos kvėpavimo sistemos slopinimą (42).

Simptominiam gydymui gali būti naudojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, Lietuvos sveikatos apsaugos ministerijos duomenimis, pirmo pasirinkimo vaistas – paracetamolis (52).

Remiantis PSO gairėmis, IL-6 receptorių blokatorius – tocilizumabą ar sarilumabą nėštumo metu galima naudoti esant sunkios arba kritinės ligos eigai, jei galima nauda didesnė už galimą riziką motinai ir vaisiui (51).

4 lentelė. Medikamentai, naudojami priešlaikinio gimdymo atvejais, ir COVID-19 infekcija

Nėštumo dydis	<32 sav.		32-34 sav.		34-36 sav.
	Lengvi/Vidutiniai	Sunkūs	Lengvi/Vidutiniai	Sunkūs	Bet kokie
Kvėpavimo sistemos simptomų sunkumas					
GKK vaisiaus plaučių brandinimui	Skirti	Aptarti žalos ir naudos santykį konsiliumo tvarka, dalyvaujant intensyvios terapijos gydytojui ir neonatologui	Svarstyti	Neskirti	Neskirti
MgSO ₄	Skirti				

GKK – Gliukokortikoidai; MgSO₄ – Magnio sulfatas

Naujagimių, kurių motinoms patvirtinta arba įtariama COVID-19 infekcija, gydymas

Rekomenduojama naujagimius, gimusius motinoms, kurioms patvirtinta ar įtariama COVID-19 infekcija ir kurie yra stabilios būklės, guldyti kartu su mama į neigiamo slėgio izoliacijos patalpą (49). Naujagimius, kurie yra sunkios būklės gali reikėti atskirti nuo motinos ir perkelti gydytis į intensyvios terapijos skyrių (16). Naujagimiai, kuriems įtariama ar patvirtinta COVID-19 infekcija, į intensyvios terapijos skyrių turėtų būti vežami uždarame inkubatoriuje. Tokie naujagimiai turėtų būti paguldyti atskiroje izoliacinėje patalpoje su neigiamo oro slėgiu, tačiau jei tokių patalpų nėra, naujagimius su įtariama ar patvirtinta COVID-19 infekcija reikėtų atskirti tam tikru atstumu. Sveikatos priežiūros personalas, dalyvaujantis šių kūdikių priežiūroje, turėtų būti skirtas slaugyti ir gydyti tik COVID-19 infekcija sergantiems naujagimiams ir neturėtų dalyvauti sveikų naujagimių priežiūroje (14).

Naujagimių SARS-CoV-2 infekcijos atvejais daugiausia yra skiriamas simptominis gydymas - kvėpavimo palaikymas, deguonies poreikio užtikrinimas, skysčių ir elektrolitų terapija bei empirinių antibiotikų skyrimas, jei yra įtariama gretutinė bakterinė infekcija (41). Nors naujagimių COVID-19 infekcija gali pasireikšti įvairiai, įskaitant ir kardiovaskulinės, virškinimo bei centrinės nervų sistemų sutrikimus, dažniausiai nustatomi kvėpavimo sistemos funkcijos sutrikimai. COVID-19 infekcija sergantiems naujagimiams, kuriems sutrikusi kvėpavimo sistemos funkcija - pagrindinis taikomas gydymas yra nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takuose terapija. Didelės tkmės deguonies terapija

per nosies kaniules ir neinvazinis teigiamo slėgio ventiliavimas nėra rekomenduojami dėl galimo didesnio viruso plitimo į aplinką, dėl didesnio deguonies pralaidumo aplink nosį (49). Jeigu naujagimio būklė stabili, jis gali būti maitinamas motinos pienu, jeigu sunkios būklės naujagimis negali būti maitinamas oraliniu būdu, maitinimas turi būti užtikrinamas per zondą (14). Simptomų neturintiems naujagimiams, kuriems įtariama ar patvirtinta COVID-19 infekcija, antivirusiniai vaistai arba chlorochinas ar hidroksichlorochinas yra nerekomenduojami, taip pat nerekomenduojamas papildomas gydymas kortikosteroidais ar intraveniniu imunoglobulinu (53).

Nurodoma, kad naujagimius galima išrašyti, jeigu naujagimio temperatūra yra normali ilgiau kaip 3 dienas, kvėpavimo sutrikimo simptomai išnyko arba labai sumažėjo, krūtinės ląstos rentgenografinis vaizdas labai pagerėjo (14).

COVID-19 infekcijos profilaktika

Skiepijimas nuo COVID-19 infekcijos yra svarbiausia prevencijos priemonė (48). Vienos labiausiai paplitusių ir daugiausiai naudojamų vakcinų nėščioms bei laktuojančioms moterims nuo COVID-19 infekcijos yra mRNA vakcinų (*Pfizer-BioNTech* ir *Moderna*) ir adenovirusinė vektorinė vakcina (*Johnson & Johnson-Janssen*) (10). Nors iki licencijavimo nėščiosios nebuvo įtrauktos į COVID-19 vakcinų tyrimus, pirmieji duomenys atsitiktinių imčių kontroliuojamajam tyrimui (RCT) dėl COVID-19 vakcinacijos nėštumo metu pradėti rinkti 2021 metų vasario mėnesį (54). Ligų kontrolės ir prevencijos centrai JAV (CDC) nurodo, kad bet kuri iš šiuo metu patvirtintų vakcinų gali būti skiriama nėščiosioms ar žindančioms moterims, neteikiant pirmenybės vakcinų tipui. Amerikos akušerių ir ginekologų kolegija ir ligų kontrolės ir prevencijos centrai JAV ypač rekomenduoja skiepyti nėščiasias ir žindančias moteris.

Jungtinės Karalystės Karališkoji akušerių ir ginekologų draugija rekomenduoja nėščiosioms skiepytis mRNA vakcina dėl gausesnių saugos duomenų apie mRNA vakciną, nei apie adenovirusinę vakciną. Atlikus išankstinę skiepytų nėščiųjų mRNA, analizę, kurioje dalyvavo 35 691 nėščioji, nepastebėta jokių susirūpinimą keliančių vakcinų saugumo ženklų (10). Tyrime, kuriame dalyvavo 84 nėščiosios, 31 žindanti ir 16 nesilaukiančių moterų, paskiepytų "Pfizer/BioNTech" arba "Moderna" vakcina, sunkių nepageidaujamų reiškinių nebuvo nustatyta, o nepageidaujamos reakcijos į vakciną tarp grupių buvo panašios (55). Tačiau buvo pastebėti keli skirtumai: nėščiosios šiek tiek dažniau jautė skausmą injekcijos vietoje ir šiek tiek rečiau galvos skausmą, mialgiją, šaltkrėtį ir karščiavimą nei negimdžiusios moterys (10). Izraelyje atlikus 84 krūtimi maitinančių moterų, paskiepytų "Pfizer/BioNTech" vakcina, tyrimą, motinai ar naujagimiui per tyrimo laikotarpį nepasireiškė jokių rimtų

nepageidaujamų reiškinių. Gauti pranešimai apie moteris, pasiskiepijusias Johnson & Johnson-Janssen vakcina, jaunesnes nei penkiasdešimt metų, kurioms retais atvejais susidarė kraujo krešuliai, pasireiškė trombocitopenija. CDC rekomenduoja nėščiosioms pranešti apie šią riziką ir apie galimybę pasiskiepyti kitomis vakcinomis, kurioms ši rizika nebuvo pastebėta (55). Klinikiniai tyrimai įrodė, kad Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2 mRNA) vakcina daugiau nei 85 % sumažino simptominės COVID-19 infekcijos pasireiškimo ir jos perdavimo riziką (56).

COVID-19 vakcina nėštumo metu skatina anti-S (S - viruso struktūrinis baltymas) IgG antikūnų susidarymą motinos organizme, kurie aptinkami virkštelės kraujyje gimdymo metu, gali apsaugoti naujagimį ir vaiką nuo COVID-19 ligos. Anti-S antikūnų kiekis virkštelėje yra tiesiogiai susijęs su antikūnų kiekiu motinos kraujyje. Didžiausias antikūnų kiekis motinos kraujyje stebimas nėščiąją paskiepijus vėlyvajame antrame arba ankstyvajame trečiame nėštumo trečdaliuose. 2021 m. JAV, Bostone atliktame tyrime dalyvavo grupė moterų, kurios nėštumo metu buvo skiepytos mRNA COVID-19 vakcina ir grupė moterų, kurios sirgo COVID-19 infekcija nėštumo metu, bei jų vaikai. Gimdymo metu skiepytos moterys turėjo didesnę anti-S kiekį kraujyje nei moterys, kurios susirgo COVID-19 infekcija nėštumo metu. Taip pat po motinos vakcinacijos buvo pastebėtas ilgesnis antikūnų gyvavimo laikas naujagimio organizme. Po 6 mėnesių atliktuose tyrimuose 57% vaikų, kurių motinos buvo paskiepytos vis dar turėjo kraujyje aptinkamus anti-S antikūnus, tuo tarpu nepaskiepytų moterų – tik 8% vaikų. Paskiepytos motinos perduotų antikūnų gyvavimo laikas vaiko organizme yra svarbus norint sumažinti su COVID-19 liga susijusį naujagimių sergamumą ir mirštamumą, nes vakcinos šiame vaikų amžiaus tarpsnyje dar nėra (57).

Atsižvelgiant į tai, kad COVID-19 infekcija užsikrėtusioms nėščiosioms sunkios komplikacijos pasitaiko dažniau nei įprasto nėštumo metu ir kad nėštumo komplikacijų ir sunkių susirgimų dėl COVID-19 rizika yra didesnė už galimas su vakcina susijusias komplikacijas, nacionalinės mokslinės organizacijos rekomenduoja skiepyti nėščiąsias (58). Darbe aprašytame klinikiniame atvejuje COVID-19 liga sirgusi gimdyvė nebuvo paskiepyta.

Nors skiepijimas yra geriausia galimybė nėščiosioms ir žindančioms motinoms apsisaugoti pačioms ir apsaugoti savo naujagimius, įgyvendinant saugaus skiepijimo rekomendacijas, būtini ilgalaikiai tolimesni klinikiniai tyrimai (35).

IŠVADOS

1. Vertikalus viruso perdavimo kelias yra galimas naujagimiui, kurio motinai nėštumo ar gimdymo metu yra nustatyta COVID-19 infekcija. COVID-19 infekcija gali sukelti nėštumo komplikacijas - preeklampsiją, priešlaikinį gimdymą, savaiminį persileidimą, vaisiaus intrauterinio augimo sutrikimą, mažą naujagimio gimimo svorį, dažnesnę moters hospitalizaciją į intensyvios terapijos skyrių ir vaisiaus žūtį gimdoje. COVID-19 infekcija užsikrėtusio naujagimio komplikacijos yra vaisiaus distreso sindromas, kvėpavimo sutrikimo sindromas, būtinybė taikyti naujagimiui kvėpavimo pagalbą, mažas naujagimio gimimo svoris, naujagimio asfiksija ir perinatalinė mirtis.
2. Darbe aprašytame klinikiniam atvejuje nėščioji sirgo sunkios eigos COVID-19 infekcija, kuri komplikavosi abipuse pneumonija, išsivystė sunki preeklampsija, dėl ko nėštumas užbaigtas skubia cezario pjūvio operacija. Naujagimiams dvyniams iš karto po gimimo patvirtinta COVID-19 infekcija rodo vertikalaus viruso perdavimo galimybę naujagimiui. Naujagimiai gimė mažo svorio, neišnešioti, dėl sunkios būklės buvo gydyti reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje. Nėščiosios ir naujagimių sveikatos būklė sergant COVID-19 infekcija ir mokslinėse publikacijose įvardijami COVID-19 ligos požymiai nėščiosioms bei jų naujagimiams, sutapo.
3. Siekiant apsaugoti nėščiąsias ir jų naujagimius bei norint įgyvendinti saugaus gydymo ir skiepavimo rekomendacijas reikalingi tolimesni klinikiniai tyrimai, analizuojant COVID-19 infekcijos pasėkmes COVID-19 teigiamų gimdyvių naujagimiams bei skiepų nuo COVID-19 infekcijos poveikį nėščiajai ir naujagimiui.
4. Manoma, kad vakcina yra svarbiausia prevencijos priemonė siekiant apsaugoti naujagimius ir jų motinas nuo COVID-19 infekcijos ir jos pasėkmių. Nustatyta, kad antikūnai, patekę į COVID-19 vakcina paskiepytos nėščiosios vaisiaus organizmą, kūdikio organizme išlieka ilgesnį laiką, nei kūdikių, kurių motinos nėštumo metu susirgo COVID-19 infekcija. Vakcinas nuo COVID-19 naujagimiams nėra, todėl patikimiausias ir veiksmingiausias būdas apsaugoti naujagimį ir kūdikį nuo COVID-19 infekcijos yra nėščiųjų skiepavimas.

Literatūros šaltiniai

1. Elizabeth A. N. Wastnedge, Rebecca M., Reynolds, Sara R. van Boeckel, Sarah J. Stock, Fiona C. Denison, Jacqueline A. Maybin, Hilary O. D. Critchley. PREGNANCY AND COVID-19. *Physiol Rev*101: 303–318, 2021. doi:10.1152/physrev.00024.2020

2. Deemah Salem, Fawzi Katranji, Talah Bakdash. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. 2021. doi:10.1002/ijgo.13533
3. PSO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Prieiga internetu: <https://covid19.who.int/>
4. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Koronavirusas. Prieiga internetu: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/koronavirusas>.
5. Misra S, Ahirwar A, Sakarde A, Kaim K, Ahirwar P, Jahid M et al. COVID-19 infection in pregnancy: a review of existing knowledge. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2022;0(0). doi:10.1515/hmbci-2021-0081
6. Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, Ahmed Khalil A, Alhumaydhi F, Tufail T et al. COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Etiology, Conventional and Non-Conventional Therapies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(21):8155. doi:10.3390/ijerph17218155
7. Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein J, Rayco-Solon P, Garcia-Casal M, Rogers L et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;1484(1):32-54.
8. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS Journal*. 2021;23(1).
9. Kyle M, Glassman M, Khan A, Fernández C, Hanft E, Emeruwa U et al. A review of newborn outcomes during the COVID-19 pandemic. *Seminars in Perinatology*. 2020;44(7):151286.
10. Denise J. Jamieson, Sonja A. Rasmussen. An update on COVID-19 and pregnancy. 2022.
11. Angelidou A, Sullivan K, Melvin P, Shui J, Goldfarb I, Bartolome R et al. Association of Maternal Perinatal SARS-CoV-2 Infection With Neonatal Outcomes During the COVID-19 Pandemic in Massachusetts. *JAMA Network Open*. 2021;4(4):e217523.
12. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 8;11(1):94. doi: 10.3390/diagnostics11010094
13. Celik E, Vatansever C, Ozcan G, Kapucuoglu N, Alatas C, Besli Y, Palaoglu E, Gursoy T, Manici M, Turgal M, Dogan O, Cekic SG, Duru B, Ata B, Ergonul O, Can F. Placental deficiency during maternal SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2022 Jan;117:47-56. doi: 10.1016/j.placenta.2021.10.012. Epub
14. Kallem VR, Sharma D. COVID 19 in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Apr;35(8):1610-1618. doi: 10.1080/14767058.2020.1759542
15. Hijona Elósegui JJ, Carballo García AL, Fernández Ríquez AC, Bermúdez Quintana M, Expósito Montes JF. Does the maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 occur during pregnancy? *Rev Clin Esp*. 2020 Jun 5;221(2):93–6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2020.06.001
16. Shah MD, Saugstad OD. Newborns at risk of Covid-19 - lessons from the last year. *J Perinat Med*. 2021 Jun 14;49(6):643-649. doi: 10.1515/jpm-2021-0258.
17. Burd I, Kino T, Segars J. The Israeli study of Pfizer BNT162b2 vaccine in pregnancy: considering maternal and neonatal benefits. *J Clin Invest*. 2021 Jul 1;131(13):e150790. doi: 10.1172/JCI150790.

18. E-Manual for Specimen Gross Examination in Surgical Pathology (4th Ed).
19. Marco Cascella; Michael Rajnik; Abdul Aleem; Scott C. Dulebohn; Raffaella Di Napoli. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022.
20. Pyrc K, Berkhout B, van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J Virol*. 2007 Apr;81(7):3051-7. doi: 10.1128/JVI.01466-06
21. Saeed H, Osama H, Madney YM, Harb HS, Abdelrahman MA, Ehrhardt C, Abdelrahim MEA. COVID-19; current situation and recommended interventions. *Int J Clin Pract*. 2021 May;75(5):e13886. doi: 10.1111/ijcp.13886.
22. Zhu, N.; Zhang, D. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
23. 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. doi: 10.3390/v13020202.
24. Azhar, E.I.; El-Kafrawy, S.A.; Farraj, S.A.; Hassan, A.M.; Al-Saeed, M.S.; Hashem, A.M.; Hashem, A.; Madani, T. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. 2014 Jun 26;370(26):2499-505. doi: 10.1056/NEJMoa1401505.
25. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11 Suppl):S223-S226. doi:10.1097/01.inf.0000188166.17324.60
26. Sreekanth Reddy O, Lai WF. Tackling COVID-19 Using Remdesivir and Favipiravir as Therapeutic Options. *Chembiochem*. 2021;22(6):939-948. doi:10.1002/cbic.202000595
27. Sedighe Karimzadeh, Raj Bhopal and Nguyen Tien Huy. Review of infective dose, routes of transmission and outcome of COVID-19 caused by the SARS-COV-2: comparison with other respiratory viruses. 2021 May 14;149:e116]. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e96. Published 2021 Apr 14. doi:10.1017/S0950268821000790
28. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):601-621. doi:10.1080/17512433.2021.1902303
29. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021;23(2):e3303. doi:10.1002/jgm.3303
30. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
31. Wang PH, Lee WL, Yang ST, Tsui KH, Chang CC, Lee FK. The impact of COVID-19 in pregnancy: Part I. Clinical presentations and untoward outcomes of pregnant women with COVID-19. *J Chin Med Assoc*. 2021;84(9):813-820. doi:10.1097/JCMA.0000000000000595
32. Naidu SAG, Clemens RA, Pressman P, et al. COVID-19 during Pregnancy and Postpartum. *J Diet Suppl*. 2022;19(1):115-142. doi:10.1080/19390211.2020.1834049

33. Adhikari EH, MacDonald L, SoRelle JA, Morse J, Pruszynski J, Spong CY. COVID-19 Cases and Disease Severity in Pregnancy and Neonatal Positivity Associated With Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variant Predominance. *JAMA*. 2022;327(15):1500-1502. doi:10.1001/jama.2022.4356
34. Novoa RH, Quintana W, Llancaí P, Urbina-Quispe K, Guevara-Ríos E, Ventura W. Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2021;39:101919. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101919
35. Doctor PN, Kamat D, Sood BG. Changes in Clinical Care of the Newborn During COVID-19 Pandemic: From the Womb to First Newborn Visit. *Pediatr Clin North Am*. 2021;68(5):1055-1070. doi:10.1016/j.pcl.2021.05.008
36. Solís-García G, Gutiérrez-Vélez A, Pescador Chamorro I, et al. Epidemiology, management and risk of SARS-CoV-2 transmission in a cohort of newborns born to mothers diagnosed with COVID-19 infection. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;94(3):173-178. doi:10.1016/j.anpede.2020.12.006
37. Edlow AG, Li JZ, Collier AY, 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 Netw Open*. 2020;3(12):e2030455. Published 2020 Dec 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.30455
38. Gengler C, Dubruc E, Favre G, Greub G, de Leval L, Baud D. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):489-490. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.049
39. Li W, Yu N, Kang Q, et al. Clinical manifestations and maternal and perinatal outcomes with COVID-19. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(5):e13340. doi:10.1111/aji.13340
40. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(5):e13306. doi:10.1111/aji.13306
41. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:490-501. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.07.034
42. Hessami K, Homayoon N, Hashemi A, Vafaei H, Kasraeian M, Asadi N. COVID-19 and maternal, fetal and neonatal mortality: a systematic review [published online ahead of print, 2020 Aug 16]. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1-6. doi:10.1080/14767058.2020.1806817
43. Aghaamoo S, Ghods K, Rahmanian M. Pregnant women with COVID-19: the placental involvement and consequences. *J Mol Histol*. 2021;52(3):427-435. doi:10.1007/s10735-021-09970-4
44. Barrero-Castillero A, Beam KS, Bernardini LB, et al. COVID-19: neonatal-perinatal perspectives. *J Perinatol*. 2021;41(5):940-951. doi:10.1038/s41372-020-00874-x
45. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):763-767. Published 2021 Jan 1. doi:10.7150/ijms.49923
46. Piersigilli F, Carkeek K, Hocq C, et al. COVID-19 in a 26-week preterm neonate. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(6):476-478. doi:10.1016/S2352-4642(20)30140-1

47. Dhir SK, Kumar J, Meena J, Kumar P. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Neonates: A Systematic Review. *J Trop Pediatr*. 2021;67(3):fmaa059. doi:10.1093/tropej/fmaa059
48. Briana D, Syridou G, Papaevangelou V. Perinatal COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):e504-e506. doi:10.1097/INF.0000000000003356
49. Vardhelli V, Pandita A, Pillai A, Badatya SK. Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1009-1031. doi:10.1007/s00431-020-03866-3
50. Arthurs AL, Jankovic-Karasoulos T, Roberts CT. COVID-19 in pregnancy: What we know from the first year of the pandemic. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(12):166248. doi:10.1016/j.bbadis.2021.166248
51. Professor Beverley Hunt. WHO Therapeutic Guidance: Review of current recommendations and application in pregnancy. 2022.
52. Lietuvos akušerių ginekologų draugija. COVID-19 INFEKCIJA IR NĖŠTUMAS. 2020.
53. Ghema K, Lehlimi M, Toumi H, et al. Outcomes of newborns to mothers with COVID-19. *Infect Dis Now*. 2021;51(5):435-439. doi:10.1016/j.idnow.2021.03.003
54. Fell DB, Dimitris MC, Hutcheon JA, et al. Guidance for design and analysis of observational studies of fetal and newborn outcomes following COVID-19 vaccination during pregnancy. *Vaccine*. 2021;39(14):1882-1886. doi:10.1016/j.vaccine.2021.02.070
55. Shook LL, Fallah PN, Silberman JN, Edlow AG. COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Lactation: Current Research and Gaps in Understanding. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:735394. Published 2021 Sep 16. doi:10.3389/fcimb.2021.735394
56. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*. 2021;39(41):6037-6040. doi:10.1016/j.vaccine.2021.09.012
57. Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, et al. Durability of Anti-Spike Antibodies in Infants After Maternal COVID-19 Vaccination or Natural Infection. *JAMA*. 2022;327(11):1087-1089. doi:10.1001/jama.2022.1206
58. Volpe N, Luca Schera GB, Dall'Asta A, Di Pasquo E, Ghi T. COVID-19 in pregnancy: where are we now?. *J Perinat Med*. 2021;49(6):637-642. Published 2021 Jun 30. doi:10.1515/jpm-2021-0309

PRIEDAI

1 priedas Prašymas Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Generaliniam direktoriui leisti atlikti klinikinio atvejo aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais.

Ugnė Vaskytė
(vardas, pavardė)
Vilniaus universitetas
(Mokymo įstaiga / aukštoji mokykla)
Medicinos studentė 6 kursas
(pareigos / kursas)
Tel. 864P12236, el. p. ugne.vaskyte@mf.stud.vu.lt

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų
Generaliniam direktoriui

PRAŠYMAS

2021-10-19
Data, vieta

Prašau leisti atlikti klinikinio atvejo aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais.

Mokslinio darbo pavadinimas: COVID-19 liga sergančio naujagimio
sveikatos būklė: klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga.

Tikslas ir uždaviniai: 1. Literatūros apžvalga
2. Paciento gydymo VILSK klinikinio atvejo
analizė.

Bus atlikta išsami literatūros apžvalga ir aprašytas paciento (vardas pavardė) gydyto
Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose klinikinio atvejo aprašymas.
Pridedamas rašytinis paciento sutikimas.
Tiriamųjų konfidencialumas bus užtikrintas - jų vardas, pavardė, adresas ir kiti asmeniniai
duomenys nebus renkami. Tyrimo rezultatai bus skelbiami tik apibendrinti.

Ugnė Vaskytė
(studento vardas, pavardė, parašas)

Suderinta su mokslinio darbo vadovu:

[Signature]
(vadovo vardas, pavardė, parašas)

Suderinta su centro / skyriaus vadovu:

[Signature]
(centru/skyriaus vadovo vardas, pavardė, parašas)

2 priedas Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas atlikti klinikinio atvejo aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais.

AKUŠERIJOS IR GINEKOLOGIJOS CENTRAS
NAUJAGIMIŲ SKYRIUS
SKYRIAUS VEDĖJAS-GYDYTOJAS NEONATOLOGAS

VULSK generaliniam direktoriui
prof. dr. Feliksui Jankevičiui

PRAŠYMAS
DĖL DUOMENŲ TEIKIMO IR ANALIZĖS

2021-10-21 Nr. 21VR-24642
Vilnius

Prašau leisti atlikti statistinę duomenų analizę kartu su studentu mokslo tikslu.

Paslauga: duomenų teikimo (DT) paslauga.

Tikslas: kita: Klinikinio atvejo aprašymas studento baigiamajam darbui.

Ar reikalingi pacientų asmens duomenys: taip, taip, Gimdyvės vardas, pavardė, gimimo metai, kontaktinis telefonas. Naujagimių vardas pavardė, lytis, gimimo svoris. Reikalingi medicinos dokumentų duomenys atvejo aprašymui.

Atsakingas asmuo / pagrindinis tyrėjas: INGRIDA PILYPIENĖ.

Užduotis: Klinikinio atvejo aprašymas studento baigiamajam darbui. Pridedamas studento prašymas, gimdyvės ir naujagimių abiejų tėvų sutikimai.

DR. INGRIDA PILYPIENĖ

eParašai:
INGRIDA PILYPIENĖ 2021-10-21 16:11:03 CSHUCSIZ5QPVH23EG66R2Q==

Dr. INGRIDA PILYPIENĖ Pasirašyta (2021-10-21 16:11)
PROF. DIANA RAMAŠAUSKAITĖ Vizuota (2021-10-22 07:23)
Doc. EDITA KAZĖNAITĖ Vizuota (2021-11-17 11:31)
Dr. GRETA BURNEIKAITĖ Siūlymas pateiktas (2021-11-17 11:23)
GRETA BURNEIKAITĖ: Sužilimas parengtas
VIDAS KAPUŠINSKAS Siūlymas pateiktas (2021-11-15 16:52)
GRETA BURNEIKAITĖ: Įvertinimai
VIDAS KAPUŠINSKAS: Siūlymą pritarti
LORETA BUZIŪTĖ Siūlymas pateiktas (2021-10-29 08:55)
VIDAS KAPUŠINSKAS Siūlymas pateiktas (2021-11-16 08:16)
VIDAS KAPUŠINSKAS: Siūlymą pritarti
ROMA PURONAITĖ Siūlymas pateiktas (2021-10-28 14:06)
ROMA PURONAITĖ: Biostatistikų poreikio atvejo analizei nėra.
ROLANDAS BĖRONTAS Įvykdyta (2021-11-19 09:03 Dr. INGRIDA PILYPIENĖ)
Dr. INGRIDA PILYPIENĖ Įvykdyta (2021-11-19 09:03)
Dr. GRETA BURNEIKAITĖ Susipažinta (2021-11-18 09:47 ANETA NARBUTAITE-MATUIZĖ)
ANETA NARBUTAITE-MATUIZĖ: SR-6368

2022-05-18 20:10:11