

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МЕЛЬНИК ОКСАНА ОЛЕКСІЇВНА

УДК 618.3:616.988-071-06:616-053.31-03700:51

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАННЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО
ПЕРІОДУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПОСТНАТАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19
ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ**

228 «Педіатрія»
22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ О.О. Мельник

Наукові керівники:

Воробйова Ольга Володимирівна, доктор медичних наук, професор,

Марушко Юрій Володимирович, доктор медичних наук, професор,

Київ – 2025р

АНОТАЦІЯ

Мельник О.О. «Особливості перебігу раннього неонатального періоду та прогнозування постнатальної адаптації новонароджених від жінок, які перенесли COVID-19 протягом вагітності». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (Неонатологія), Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я». – Національний медичний університет ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, МОЗ України, Київ, 2025.

Наукові керівники:

Воробйова Ольга Володимирівна - доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, провідний науковий співробітник відділення неонатології ДУ «Всеукраїнській центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.

Марушко Юрій Володимирович, доктор медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України, професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на тему: «Характеристика стану здоров'я дітей, що перенесли COVID--19, та обґрунтування лікувально-реабілітаційних заходів». (№ держреєстрації 0122U000486, роки виконання - 2021-2025 рр.).

Протягом п'яти років COVID-19 є головним медико-соціальним питанням не тільки для педіатрів. SARS-COV-2 призводить до розвитку мультисистемного запального синдрому (MIS) з ураженням внутрішніх органів і систем людини [1, 2]. Вивчення механізмів дії вірусу на організм людини, зокрема при вагітності, є актуальним науковим напрямком, оскільки

вірус впливає не тільки на вагітну, але й на внутрішньоутробний розвиток плода, що у подальшому призводить до порушення адаптації новонародженої дитини [3]. Доведено, що ризик неонатальної SARS-COV-2 інфекції в результаті пери-/постнатальної передачі невеликий при дотриманні рекомендованих запобіжних заходів, але медична допомога дитині при реалізації інфікування є проблемним питанням [4].

За даними літератури, перебіг неонатального періоду у новонароджених, матері яких хворіли на SARS-COV-2, частіше буває легким або без жодного клінічного прояву захворювання, або можуть бути «тихими» носіями вірусу SARS-COV-2 в епітелії дихальних шляхів без жодних клінічних проявів, але з виділенням вірусу протягом тривалого часу [5-7, 9-10]. При субклінічному та клінічному перебігу COVID-19 стан дитини може швидко погіршуватися внаслідок ураження вірусом, зокрема дихальної системи новонародженого. Вкрай необхідно виділяти дітей групи ризику з порушення постнатальної адаптації, розвитку захворювання чи постінфекційних ускладнень [8].

Доведено наявність зв'язку між захворюванням на COVID-19 жінок протягом вагітності, порушеннями фето-плацентарного кровообігу та постнатальними розладами функції внутрішніх органів у немовлят. Під час вагітності під впливом вірусу активується «цитокінова буря», що може призвести до серйозних запальних уражень плода з формуванням перинатальних розладів у новонароджених та порушенням здоров'я дитини в майбутньому [11-16].

Отже, COVID-19 є серйозним фактором ризику для системи «маті-плацента-плід-новонароджений». Незважаючи на велику кількість завершених і поточних наукових досліджень, єдиної точки зору про вплив материнських анте-, перинатальних факторів ризику на постнатальну адаптацію новонароджених від матерів після захворювання на COVID-19 на різних термінах вагітності описано недостатньо. Всі наявні дані щодо патогенезу розповсюдження вірусу у жінок під час вагітності, формування порушень фето-плацентарного бар'єру, впливу вірусного навантаження на

внутрішньоутробний розвиток плода, клінічних особливостей раннього неонатального періоду у дітей від матерів, які перехворіли на SARS-COV-2, ще чітко не визначені. Все це потребує ретельного вивчення та об'єктивного клінічного дослідження. Тому доповнення та аналіз материнських анте-, перинатальних факторів ризику, зокрема особливостей перебігу COVID-19 у жінок під час вагітності, їх вплив на ранній неонатальний період у дітей дозволять прогнозувати стан здоров'я дітей «групи ризику» від народження, своєчасно коригувати потенційні порушення адаптації для запобігання реалізації як короткострокових, так й довгострокових ускладнень у немовлят.

Робота присвячена вирішенню основного наукового завдання, яке полягало у підвищенні ефективності надання медичної допомоги новонародженим від матерів, хворих на COVID-19 під час вагітності, шляхом вивчення особливостей анте-, пери- і раннього неонатального періодів і прогнозування порушень постнатальної адаптації новонароджених. До числа актуальних завдань належали вивчення клініко-лабораторних особливостей постнатальної адаптації новонароджених від матерів, що перенесли COVID-19 протягом різних триместрів вагітності, розроблення прогностичної моделі розвитку порушень постнатальної адаптації новонароджених шляхом вивчення змін в системі «мати-плацента-плід-новонароджений» під впливом дії вірусу SARS-COV-2 на підставі аналізу материнських анте-, перинатальних факторів ризику, клінічних особливостей перебігу та тяжкості захворювання COVID-19 протягом вагітності, а також морфологічних змін плацент у жінок.

Для досягнення мети дослідження проведено порівняльне, ретроспективно-проспективне, обсервативно-аналітичне, когортне, рандомізоване, відкрите, неконтрольоване клінічне дослідження.

Дизайн дисертаційного дослідження включав 4 основних етапи:

На I етапі ретроспективно проведені оцінка клініко-лабораторних особливостей перебігу вагітності в жінок, що перенесли COVID-19, а також стану фето-плацентарного комплексу, особливості морфологічних та гістохімічних змін у плацентах жінок під впливом дії SARS-COV-2.

На II етапі проводився клініко-епідеміологічний аналіз анте-, перинатальних факторів ризику та їх вплив на постнатальну адаптацію новонароджених дітей від матерів, які перенесли COVID-19 в різні триместри вагітності.

На III етапі аналізувалися особливості перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених від матерів з SARS-COV-2 інфекцією впродовж вагітності, проводилась клінічна оцінка стану дітей при народженні, показників фізичного розвитку дітей, клініко-лабораторних показників (загального аналізу, біохімічних показників крові, рівнів імуноглобулінів), порушень постнатальної адаптації новонароджених за даними клініко-лабораторних, інструментальних методів обстеження.

Особливості ранньої клінічної адаптації визначали за оцінкою перинатальних станів і розвитку порушень функції органів і систем новонароджених протягом раннього неонатального періоду (РНП).

Проведена проспективна оцінка та систематизація прогностичної інформативності анамнестичних, клініко-лабораторних, морфологічних, інструментальних предикторів порушень перебігу РНП в новонароджених. Отримані результати дослідження статистично аналізувалися, наступним кроком- прогнозувались можливі порушення адаптації у новонароджених в РНП для їх раннього виявлення, своєчасного надання необхідного комплексу медичної допомоги новонародженим «групи ризику» та профілактики можливих ускладнень.

На IV етапі – була розроблена прогностична модель прогнозування порушень адаптації у новонароджених з використанням встановлених предикторів порушення перебігу РНП в новонароджених від хворих на COVID-19 майбутніх матерів (обробка даних роботи за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) і проектування алгоритму медичного супроводу для новонароджених з порушеннями адаптації та змінами перебігу раннього неонатального періоду.

Дисертаційне дослідження включало ретроспективний аналіз 141 історій пологів і карт розвитку новонароджених ДУ «Всеукраїнського центру материнства та дитинства НАМН України», м. Київ протягом 2021–2024 років. Оцінювалися зміни в системі «мати-плацента-новонароджений». Сформовані дві групи: основну- діти від матерів, які були хворі на COVID-19, та групу порівняння (контроль), діти від здорових матерів. Основна група поділена на 3 групи, в залежності від триместру вагітності під час інфікування матерів. Спостереження велося з моменту народження дітей протягом раннього неонатального періоду.

В основну групу дослідження увійшли доношені новонароджені діти ($n = 116$) від матерів, що хворіли на COVID-19 під час вагітності: I група - діти від матерів, що захворіли на 1-13 тиждів вагітності ($n = 30$); II група - новонароджені, від матерів, хворих у термінах з 14-27 тижнів вагітності ($n = 43$); III група - діти від матерів, що захворіли на COVID-19 на 28-42 тижнях вагітності ($n = 43$). Контрольна група – здорові доношені новонароджені, матері яких не хворіли на COVID-19 під час вагітності ($n = 25$).

Критерії включення: доношені новонароджені з гестаційним віком > 37 тижнів, матері яких хворіли на COVID-19 на різних термінах вагітності.

Критерії виключення: передчасно народжені новонароджені, діти з природженими вадами розвитку, підозрюваною та/або підтвердженою специфічною перинатальною інфекцією, TORCH-інфекція в анамнезі.

Дослідження статистично оброблено за допомогою методів описової статистики, окремо для кількісних і якісних показників, методів парного порівняння: параметричні і непараметричні методи статистичної обробки матеріалу з використанням критеріїв Стюдента чи Мана-Уїтні відповідно, вивчався кореляційний зв'язок між параметрами методом кореляції Спірмана та побудови відповідного поля кореляції показників, методи множинних порівнянь при аналізі 3 і більше статистичних груп. При порівнянні середніх значень трьох та більше груп вибірок використані методи множинних порівнянь (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA при нормальному

розподілі випадкових величин або Крускала-Уоліса при відмінному від нормального розподілі випадкових величин), регресійний логістичний аналіз з визначенням відносного ризику, кореляційний аналіз та метод побудови та обробки кривих операційних характеристик (ROC- curve) для оцінки якості моделей логістичних регресій.

Для виявлення і оцінки прогностичної ролі факторів, пов'язаних із ризиком порушень адаптації у дитини в ранньому неонатальному періоді, використані методи побудови та аналізу моделей логістичної регресії, розраховано показник відношення шансів (оцінки ризику) та його 95% ВІ (вірогідний інтервал).

Прогностичну значимість факторних ознак оцінювали за допомогою ROC-кривої, розрахована площа під кривою операційних характеристик багатфакторної моделі, $AUC = 0,77$ (95% ВІ 0,68 – 0,84), зі середнім ступенем вираженості зв'язку з основними факторами ризику порушення ранньої неонатальної адаптації та доброю узгодженістю нашої моделі при розрахуванні показників: чутливості моделі – 71,4% (95% ВІ 53,7% – 85,4%) та специфічності моделі – 74,7% (95% ВІ 63,6% – 83,8%).

Визначена залежність клінічного стану новонародженого від триместру вагітності, в якому хворіла майбутня мати, тяжкості її стану, наявності дистресу плоду та плацентарної недостатності породіллі. Розрахована вірогідність шансу розвитку перинатальних ускладнень між підгрупами основної групи (в залежності від триместра вагітності матері на момент хвороби на COVID-19).

У процесі виконання дисертаційного дослідження встановлено, що частота реалізації ускладнень перебігу вагітності у жінок, що перенесли COVID-19, становила у 73%, 88%, 90% відповідно, водночас у групі контролю - 32%, при $p < 0,001$. У вагітних, що захворіли на COVID-19 у 3 триместрі, в 1,5 рази частіше діагностувався БП > 12 годин ($p = 0,011$); бактеріальний вагіноз діагностований у I групі у 4,7 рази, у II – у 5,8, у III - у 4,3 рази частіше, ніж в групі контролю ($p < 0,001$); багатоводдя/маловоддя у I та II групах

становили по 23%, що у 5 разів, а у III групі - 4,6 разів частіше групи контролю ($p = 0,203$); забрудненні навколоплідні води у III групі жінок – 32,6%, що у 1,3 рази вище, ніж при COVID-19 у вагітних протягом 1 та 2 триместрів ($p = 0,019$). Дистрес плода у жінок основних груп становив 47%, 40%, 37%, при $p = 0,002$. Загроза передчасних пологів у вагітних, що захворіли на COVID-19 на 1 та 3 триместрах, діагностовано у 50% та 47% та у 42% - у II групі, водночас у групі контролю – 8%, $p = 0,005$. Найбільш уразливими були жінки, що перенесли COVID-19 протягом I та III триместрів вагітності.

Встановлені особливості перебігу COVID-19 у жінок в залежності від терміну вагітності. У 83% вагітних - I та 88% - III груп діагностувалася значна маніфестація коронавірусної інфекції ($p < 0,001$), що у 2,6 та 2,8 рази частіше, ніж у групі II. Тільки у вагітних III групи діагностувалися середньо-тяжкий (28%) і тяжкий (7%) стан жінок під час захворювання. COVID-19 супроводжувався підвищенням температури переважно у жінок I та III груп, розвитком пневмонії (у 2,8 рази частіше 3 триместрі, ніж в 2), трахеобронхіту (по 9% у II – III групах), збільшенням частоти кардитів у всіх основних групах вагітних (особливо у жінок II групи - 30%, $p = 0,010$).

Серед лабораторних показників відмічено збільшення ШЗЕ у жінок основних груп у 1,9, 2 та 2,4 рази в порівнянні з контролем, при $p < 0,001$. Підвищений рівень СРП - у 4 рази вище в I групі, у 9 разів - у II та III групах відповідно, при $p < 0,001$. Найвищий показник Д-димеру відзначався у жінок, які перенесли COVID-19 у 2 триместрі вагітності ($p < 0,001$). Рівень фібриногену був підвищеним у 1,5 разів на 1 і 2 триместрах та 1,9 рази на 3 триместрі вагітності у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$). Рівень фібрину у жінок, хворих на COVID-19, був вищим у всіх основних групах відповідно: у 1,5, у 1,7 та у 1,6 рази у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$).

Усі вагітні основних груп мали позитивні результати ПЛР на COVID-19 (90%, 93,7% і 72% відповідно). IgM був у 1,65 рази вищий у жінок, що захворіли у 3 триместрі, ніж у вагітних, що хворіли в 1 триместрі, та у 1,3 рази вищим, ніж у вагітних II групи ($p = 0,038$). Встановлено статистичне

підвищення IgG у 1,9 разів (порівну у 2 та 3 триместрах), ніж у жінок, з COVID-19 в 1 триместрі ($p = 0,032$).

У плацентах жінок із перенесеним COVID-19 переважно на ранніх і пізніх термінах вагітності діагностовано ознаки структурних змін плаценти - у I-46%, II-48%, III-65%, тобто у групі III в 1,4 рази частіше, ніж в групі жінок I, та в 1,3 рази, ніж в групі II, при $p < 0,001$; плацентарної дисфункції - у жінок всіх основних груп, відповідно 37%, 56% та 65%, при $p = 0,05$; передчасного дозрівання - у 18, 12,5 та 12 разів частіше відповідно в групах III - I, ніж в групі контролю, $p < 0,001$; гіпоплазію плацент (значніше у I групи - у 1,25 та 1,5 рази в II групі, ніж у групі контролю, $p < 0,001$), петрифікація (більше в 1,6 рази - у 3 триместрі та в 1,1 рази - в 2 триместрі відповідно, ніж в групі контролю, $p = 0,017$), деструкція судин та тромбоз із позитивною експресією тромбоспондина-1 в материнській частині плаценти. У пуповині 20 % плацент після COVID-19 зафіксовано помірні ділянки набряків Вартонових драглів та судинне повнокров'я децидуального шару з характерними змінами для гіперплазії плаценти. Переважно структура плацентарного бар'єру ($> 50\%$) відповідала терміну гестації 38-40 тижнів вагітності.

Усі діти основних груп народилися вчасно, не мали відхилень по показниках фізичного розвитку, хлопчиків було більше в I та III групах. Найменша частота порушень постнатальної адаптації була у немовлят II групи (11,6%), при $p = 0,018$. Кожна третя дитина, матері яких перехворіли на COVID-19 протягом 1 та 3 триместру вагітності (30% та 27,9% відповідно), потребувала перебування у ВІТ або ВПД ($p = 0,018$). Саме у них середньотяжкий і тяжкий стани від народження діагностувалися відповідно у 4,3 та 2 рази частіше, ніж у новонароджених II групи ($p = 0,017$).

У новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, у 2 рази частіше зустрічалися ознаки ураження ЦНС (за даними НСГ), відповідно по 33% у порівнянні з II групою, при $p = 0,005$. У кожній з дитини I та III груп на 1-2 добу після народження діагностована кардіопатія, що у 1,6 разів частіше ніж у II групі (18,6%, при $p = 0,016$). Респіраторні

порушення виявлені у всіх дітей основних груп, при $p = 0,015$, причому від матерів, що хворіли на COVID-19 в 1 триместрі - у 2 рази, в 3 триместрі – в 2,4 рази частіше. Перинатальна інфекція діагностувалася у немовлят I та III груп, відповідно в 10% та 2,3% випадків, при $p = 0,051$. Респіраторна підтримка: СРАР–терапія застосовувалася у 15% випадків при середньо-тяжкому та у 66,7% - при тяжкому стані немовлят. Оксигенотерапія зволженим киснем у новонароджених основних груп при середньо-тяжкому стані була у 95% випадків і у 67% – при тяжкому стані.

Лабораторні показники у дітей основних груп відповідали тяжкості стану або були в межах норми. При визначенні ПЛР і специфічного IgM у немовлят основних груп, отримані від’ємні результати. Рівень IgG у I групі був 4,5 (1,5 – 29,2) г/л; у II групі – 3,8 (1,9 – 20,5) г/л, а у III групі дітей – 4,8 (1,8 – 23,4) г/л, при $p = 0,610$.

Медіана та міжквартильний інтервал (QI – QIII) тривалості перебування у ВІТ і ВПД у групах становила: I – 5,5 (3 – 8) днів, II – 4 (3 – 5) дні, III – 6,5 (4 – 9) днів, у контрольній – 3,5 (2 – 4) днів, при $p = 0,150$. Встановлена тенденція до більш тривалого перебування у неонатологічних відділеннях дітей I і III груп у порівнянні з II та контрольною групами. Доведений позитивний кореляційний зв’язок між тяжкістю стану дітей та проявами порушення постнатальної адаптації ($y = -1,7 + 2,5 \cdot x$, $r = 0,71$, $p < 0,001$), та тривалістю лікування ($y = -2,4 + 6,9 \cdot x$, де $r = 0,66$, $p < 0,0001$).

При прогнозуванні порушень постнатальної адаптації в новонароджених встановлено, що жінки, які перенесли COVID-19 у 1 та 3 триместрах вагітності, слід відносити до групи «високого ризику» розвитку порушень перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених, відповідно у 5,6 разів, при ВІШ = 5,60 (95% ВІ 1,84 – 17,07) та у 3,7 рази, при ВІШ = 3,73 (1,10 – 12,62) збільшувалися шанси реалізації розладів постнатальної адаптації у новонароджених від матерів, що хворіли у 3 та 1 триместрах вагітності, у порівнянні з 2 триместром вагітності. У 3 рази збільшуються шанси поганого результату при наявності дистресу плода, ВІШ = 3,12 (1,27 – 7,65) та у 2 рази, ВІШ

= 2,25 (0,89 – 5,70) - плацентарної дисфункції при відповідному стандартизованому урахуванні триместру вагітності на момент захворювання на COVID-19. Чутливість – 71,4% (95% БІ 53,7% – 85,4%) та специфічність – 74,7% (95% БІ 63,6% – 83,8%).

Розроблено алгоритм медичного супроводу новонароджених групи ризику від матерів, які перехворіли на COVID-19 протягом вагітності.

Ключові слова:

COVID-19, коронавірусна інфекція, SARS-COV-2, система «мати-плацента-новонароджений», прогноз, новонароджений, пневмонія, зміни серцево-судинної системи, порушення адаптації, MIS-синдром, фактори ризику, лабораторно-інструментальна діагностика, ускладнення, здоров'я, діти.

SUMMARY

Melnyk O.O. «Features of the course of the early neonatal period and prediction of postnatal adaptation of newborns from women who experienced COVID-19 during pregnancy». – Qualification research work on a manuscript copyright.

The dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy. Specialty 228 Pediatrics (branch of knowledge 22 – Health care). – Bohomolets National Medical University, Kyiv, 2025.

Supervisor:

Olga Volodymyrivna Vorobiova, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Pediatrics of Postgraduate Education at the Bohomolets National Medical University, Leading Researcher at the Neonatology Department of the State Institution “Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv.

Yurii Volodymyrovych Marushko, Doctor of Medical Sciences, Honored Scientist and Technician of Ukraine, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education at the Bohomolets National Medical University, Kyiv.

This part of the research project of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education at the Bohomolets National Medical University entitled: "Characteristics of the health status of children who have recovered from COVID-19 and justification of therapeutic and rehabilitation measures" (State Registration Number 0122U000486, implementation period: 2021–2025).

For five years, COVID-19 has been a major medical and social issue not only for pediatricians. SARS-COV-2 leads to the development of multisystemic inflammatory syndrome (MIS) with damage to internal organs and systems [1, 2]. The study of the mechanisms of the virus's action on the human body, in particular during pregnancy, is a relevant scientific area, since the virus affects not only the pregnant woman but also the fetal development of the fetus, which subsequently leads to impaired adaptation of the newborn child [3]. It has been proven that the risk of neonatal SARS-COV-2 infection as a result of peri-/postnatal transmission is

low if the recommended precautions are followed, but medical care for the child in case of infection is a problematic issue [4].

According to the literature, the course of the neonatal period in newborns whose mothers had SARS-COV-2 is more likely to be mild or without any clinical manifestations of the disease, or they may be "silent" carriers of SARS-COV-2 virus in the respiratory tract epithelium without any clinical manifestations, but with the virus being released for a long time [5-7, 9-10]. In the subclinical and clinical course of COVID-19, the child's condition can deteriorate rapidly due to the virus, in particular the newborn's respiratory system. It is imperative to identify children at risk for impaired postnatal adaptation, disease development, or postinfectious complications [8].

There is a proven link between COVID-19 in women during pregnancy, fetal-placental circulatory disorders, and postnatal disorders of internal organ function in infants. During pregnancy, a "cytokine storm" is activated by the virus, which can lead to serious inflammatory lesions of the fetus with the formation of perinatal disorders in newborns and impaired child health in the future [11-16].

COVID-19 is, therefore, a significant risk factor for the "mother–placenta–fetus–newborn" system. Despite the large number of completed and ongoing studies, there is currently no unified view — or the available descriptions are insufficient — regarding the impact of maternal ante- and perinatal risk factors on the postnatal adaptation of newborns born to mothers who suffered from COVID-19 at various stages of pregnancy. All existing data regarding the pathogenesis of viral spread in pregnant women, the formation of feto-placental barrier dysfunction, the influence of viral load on intrauterine fetal development, and the clinical features of the early neonatal period in infants born to mothers who had SARS-CoV-2 remain insufficiently defined. All these aspects require thorough investigation and objective clinical research. Therefore, further supplementation and analysis of maternal ante- and perinatal risk factors — in particular, the specific features of COVID-19 progression during pregnancy and their influence on the early neonatal period — will allow for the prediction of the health status of “at-risk” infants from birth, as

well as timely correction of potential adaptation disorders, thereby preventing both short- and long-term complications in newborns.

The study is dedicated to addressing the primary scientific objective of improving the effectiveness of medical care for newborns born to mothers who had COVID-19 during pregnancy. This goal was pursued by examining the features of the ante-, peri-, and early neonatal periods and predicting postnatal adaptation disorders in newborns through the analysis and comparison of clinical, laboratory, and morphological indicators within the "mother–placenta–fetus–newborn" system. Among the relevant tasks were: investigating the clinical and laboratory features of postnatal adaptation in newborns from mothers who had COVID-19 during different trimesters of pregnancy; developing a prognostic model for the development of postnatal adaptation disorders in newborns through the study of changes in the "mother–placenta–fetus–newborn" system under the influence of SARS-CoV-2; and analyzing maternal ante- and perinatal risk factors, the clinical course and severity of COVID-19 during pregnancy, and placental morphological changes in affected women.

To achieve the research goal, a comparative, retrospective-prospective, observational-analytical, cohort, randomized, open-label, uncontrolled clinical study was conducted.

The dissertation research design included four main stages:

Stage I involved a retrospective assessment of the clinical and laboratory features of the pregnancy course in women who had COVID-19, as well as the condition of the feto-placental complex, and morphological and histochemical features of placental changes under the influence of SARS-CoV-2.

Stage II consisted of a clinical-epidemiological analysis of ante- and perinatal risk factors and their influence on the postnatal adaptation of newborns born to mothers who had COVID-19 during various trimesters of pregnancy.

Stage III focused on analyzing the characteristics of the early neonatal period in newborns from mothers infected with SARS-CoV-2 during pregnancy. Clinical assessments of the newborns' condition at birth were performed, along with

evaluations of physical indicators, clinical and laboratory parameters (including general and biochemical blood tests, immunoglobulin levels), and identification of postnatal adaptation disorders using clinical, laboratory, and instrumental diagnostic methods.

The characteristics of early clinical adaptation were assessed by evaluating perinatal conditions and the development of functional disorders in the organs and systems of newborns during the early neonatal period (ENP).

A prospective assessment and systematization of the prognostic value of anamnestic, clinical-laboratory, morphological, and instrumental predictors of ENP disturbances in newborns was conducted. The obtained results were subjected to statistical analysis, followed by the prediction of possible adaptation disorders in newborns during the ENP. This approach aimed at early identification and timely provision of the necessary complex of medical care to "at-risk" newborns, as well as the prevention of potential complications.

At Stage IV, a prognostic model was developed using the identified predictors of ENP disorders in newborns from mothers infected with SARS-CoV-2. The data were processed using a standard software package for biomedical research. Based on the findings, a medical support algorithm was designed for newborns with adaptation disorders and deviations in the course of the early neonatal period.

The dissertation included a retrospective analysis of 141 childbirth histories and neonatal development charts from the State Institution “Ukrainian Center for Maternal and Child Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,” Kyiv, during 2021–2024. Changes within the “mother–placenta–newborn” system were assessed. Two cohorts were formed: the main group — newborns from mothers who had COVID-19, and the comparison (control) group — newborns from healthy mothers. The main group was further subdivided into three groups depending on the trimester of maternal infection. Observations were carried out from birth throughout the early neonatal period.

The main study group included full-term newborns ($n = 116$) born to mothers who had COVID-19 during pregnancy: Group I – newborns from mothers infected

between weeks 1–13 of gestation (n = 30); Group II – newborns from mothers infected between weeks 14–27 (n = 43); Group III – newborns from mothers infected between weeks 28–42 (n = 43). The control group consisted of full-term newborns from mothers did not have COVID-19 during pregnancy (n = 25).

Inclusion criteria: Full-term newborns with a gestational age > 37 weeks, whose mothers had COVID-19 during various trimesters of pregnancy.

Exclusion criteria: Preterm newborns, infants with congenital malformations, suspected and/or confirmed specific perinatal infections, and a history of TORCH infections.

The study was statistically processed using descriptive statistical methods, applied separately to quantitative and qualitative indicators. For paired comparisons, both parametric and non-parametric methods were used, including Student's t-test or the Mann–Whitney U-test, respectively. Correlation between variables was assessed using Spearman's rank correlation method, with construction of correlation fields. For analysis of three or more statistical groups, multiple comparison methods were employed: one-way ANOVA for normally distributed variables or the Kruskal–Wallis test for non-normally distributed variables. Logistic regression analysis was conducted to determine relative risk, along with correlation analysis and construction of Receiver Operating Characteristic (ROC) curves to evaluate the quality of logistic regression models.

To identify factors associated with the risk of adaptation disorders and the role of predictive indicators in the development of early neonatal adaptation disturbances, logistic regression modeling methods were used. The odds ratio (risk estimate) and its 95% confidence interval (CI) were calculated.

The predictive value of the factor indicators was evaluated using the ROC curve. The area under the curve (AUC) for the three-factor model was 0.77 (95% CI: 0.68–0.84), indicating a moderate degree of association with key risk factors for early neonatal adaptation disorders, and good model fit. The model's sensitivity was 71.4% (95% CI: 53.7%–85.4%) and specificity was 74.7% (95% CI: 63.6%–83.8%).

A dependence was established between the clinical condition of the newborn and the trimester during which the mother had COVID-19, the severity of her illness, the presence of fetal distress, and placental insufficiency. The probability of perinatal complications was calculated across subgroups of the main cohort, depending on the trimester of pregnancy during maternal COVID-19 infection.

As a result of the study, it was established that women who contracted COVID-19 during the 1st and 3rd trimesters of pregnancy were the most vulnerable in terms of pregnancy complications. Their frequency in the main groups was 73%, 88%, and 90%, respectively, compared to 32% in the control group ($p < 0.001$). Among pregnant women infected with COVID-19 in the 3rd trimester, prolonged rupture of membranes (PROM > 12 hours) was diagnosed 1.5 times more frequently ($p = 0.011$). The incidence of bacterial vaginosis was 4.7 times higher in Group I, 5.8 times higher in Group II, and 4.3 times higher in Group III compared to the control group ($p < 0.001$). Polyhydramnios/oligohydramnios occurred in 23% of women in Groups I and II—5 times more frequently than in the control group, and 4.6 times more frequently in Group III ($p = 0.203$). Contaminated amniotic fluid was noted in 32.6% of women in Group III, which was 1.3 times higher than in women infected during the 1st and 2nd trimesters ($p = 0.019$). Fetal distress in the main groups occurred in 47%, 40%, and 37% of cases, respectively ($p = 0.002$). The threat of preterm labor was diagnosed in 50% and 47% of women in the 1st and 3rd trimester groups, and 42% in the 2nd trimester group, while only 8% in the control group ($p = 0.005$).

Intrauterine growth restriction (IUGR) was found in all women in the main groups ($p=0.460$).

All infants in the main groups were born at term and had no deviations in physical development indicators; boys were more common in Groups I and III. The lowest rate of postnatal adaptation disorders was observed in infants from Group II (11.6%, $p = 0.018$). Every third infant born to mothers who had COVID-19 in the 1st and 3rd trimesters (30% and 27.9%, respectively) required admission to NICU or intensive care units ($p = 0.018$). Moderate to severe conditions at birth were

diagnosed 4,3 and 2 times more frequently in Groups I and III, respectively, compared to Group II and the control group ($p=0.017$).

Signs of CNS involvement (based on neurosonography) were twice as common in newborns of mothers who had COVID-19 during the 1st and 3rd trimesters, with 33% incidence compared to Group II ($p = 0.005$). Cardiopathy was diagnosed in every third child from Groups I and III within the first 1–2 days of life, 1.6 times more frequently than in Group II (18.6%, $p = 0.016$). Respiratory disorders were found in all children in the main groups ($p = 0.015$), with a 2-fold increase in the 1st trimester group and a 2.4-fold increase in the 3rd trimester group compared to healthy newborns. Perinatal infection was diagnosed in 10% of infants in Group I and 2.3% in Group III ($p = 0.051$). CPAP therapy was used in 15% of moderately ill and 66.7% of severely ill newborns ($p < 0.001$). Oxygen therapy with humidified oxygen was used in 95% of moderately ill and 67% of severely ill infants ($p < 0.001$).

Laboratory indicators in infants of the main groups did not consistently correspond to clinical severity and were often within normal ranges. PCR and specific IgM testing in infants from the main groups yielded negative results. IgG levels were: Group I – 4.5 (1.5–29.2) g/L; Group II – 3.8 (1.9–20.5) g/L; Group III – 4.8(1.8–23.4)g/L,($p=0.610$).

The median and interquartile range (Q1–Q3) of hospital stay duration were: Group I – 5.5 (3–8) days; Group II – 4 (3–5); Group III – 4.5 (3–6); Control group – 3.5 (2–4) days ($p = 0.350$). A tendency toward longer stays in neonatal departments was observed in infants from Groups I and III compared to Groups II and the control group.

A positive correlation was demonstrated between the severity of postnatal adaptation disorders and the clinical condition of the infants ($y = -1.7 + 2.5x$, $r = 0.71$, $p < 0.001$), as well as with the duration of hospitalization ($y = -2.4 + 6.9x$, $r = 0.66$, $p < 0.0001$), indicating that for each unit increase in severity, the hospital stay was prolonged by approximately 7 days.

Distinct characteristics of the clinical course of COVID-19 in pregnant women were identified depending on the gestational age. In 83% of women in Group

I and 88% in Group III, significant manifestations of coronavirus infection were diagnosed ($p < 0.001$), with pronounced clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection occurring 2.6 and 2.8 times more frequently in the 1st and 3rd trimesters, respectively. Only pregnant women in Group III experienced moderate (28%) and severe (7%) clinical conditions during illness.

COVID-19 was accompanied by fever, predominantly in women from Groups I and III; pneumonia was diagnosed 2.8 times more frequently in the 3rd trimester, tracheobronchitis occurred in 9% of cases in Groups II and III, and the incidence of myocarditis increased across all main groups of pregnant women, especially in Group II (30%, $p = 0.010$).

Among laboratory indicators, the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was increased 1.9, 2.0, and 2.4 times in the main groups compared to the control group ($p < 0.001$). C-reactive protein (CRP) levels were 4 times higher in Group I, and 9 times higher in Groups II and III ($p < 0.001$). The highest D-dimer levels were observed in women who had COVID-19 during the 2nd trimester ($p < 0.001$). Fibrinogen levels were 1.5 times higher in the 1st and 2nd trimesters and 1.9 times higher in the 3rd trimester compared to the control group ($p < 0.001$). Fibrin levels in women with COVID-19 were elevated in all main groups: 1.5, 1.7, and 1.6 times higher compared to the control group ($p < 0.001$).

All pregnant women in the main study groups had positive PCR results for COVID-19 (90%, 93.7%, and 72%, respectively). The level of IgM antibodies was 1.65 times higher in women who contracted COVID-19 during the third trimester compared to those infected in the first trimester, and 1.3 times higher compared to those in the second trimester group ($p = 0.038$). A statistically significant increase in IgG levels—1.9 times higher—was found in women infected during the second and third trimesters compared to those infected in the first trimester ($p = 0.032$).

In the placentas of women with COVID-19, signs of structural changes of the placenta were diagnosed, mainly in the early and late stages of pregnancy - in I-46%, II-48%, III-65%, i.e. in group III 1.4 times more often than in group I women, and 1.3 times more often than in group II, at $p < 0.001$; placental dysfunction - in women

of all main groups, respectively 37%, 56% and 65%, at $p = 0.05$; premature maturation - 18, 12.5 and 12 times more often, respectively, in groups III - I than in the control group, $p < 0.001$; placental hypoplasia (significantly more in group I - 1.25 and 1.5 times in group II than in the control group, $p < 0.001$), petrification (more by 1.6 times - in the 3rd trimester and by 1.1 times - in the 2nd trimester, respectively, than in the control group, $p = 0.017$). Vascular destruction and thrombosis were observed, accompanied by positive expression of thrombospondin-1 in the maternal part of the placenta. In 20% of placentas from women who had COVID-19, moderate areas of Wharton's jelly edema and vascular congestion in the decidual layer of the umbilical cord were diagnosed. These findings were predominantly associated with placental hyperplasia. The placental barrier structure in more than 50% of cases corresponded to a gestational age of 38–40 weeks.

By forecasting complications during the early neonatal period, pregnant women can be stratified into “high-risk” and “low-risk” groups for potential neonatal adaptation disorders in the perinatal period. Women who were infected with COVID-19 during the 1st and 3rd trimesters of pregnancy should be classified as “high-risk” for early neonatal adaptation complications in their newborns. The likelihood of neonatal adaptation disorders was increased 5.6-fold (OR = 5.60; 95% CI: 1.84–17.07) and 3.7-fold (OR = 3.73; 95% CI: 1.10–12.62) for newborns of mothers infected during the 3rd and 1st trimesters, respectively, compared to the 2nd trimester. Furthermore, the probability of adverse neonatal outcomes increased 3-fold in the presence of fetal distress (OR = 3.12; 95% CI: 1.27–7.65) and 2-fold in the presence of placental dysfunction (OR = 2.25; 95% CI: 0.89–5.70), after adjusting for the trimester during which COVID-19 was contracted. The predictive model demonstrated a sensitivity of 71.4% (95% CI: 53.7%–85.4%) and specificity of 74.7% (95% CI: 63.6%–83.8%).

At the conclusion of the dissertation study, a clinical management algorithm was developed for monitoring newborns of mothers who had COVID-19 during pregnancy and experienced early neonatal adaptation disorders.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, mother–placenta–newborn system, prognosis, newborn, pneumonia, cardiovascular changes, adaptation disorders, MIS syndrome, risk factors, laboratory and instrumental diagnostics, complications, health, children.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	24
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. SARS-CoV-2 інфекція у вагітних і новонароджених дітей: сучасні аспекти проблеми та невирішені питання менеджменту	34
1.1. Загальні аспекти впливу SARS-CoV-2 інфекції на людину.....	34
1.2. Вплив SARS-CoV-2 інфекції на систему «мати-плацента- плід»	41
1.2.1. Особливості перебігу COVID-19 у жінок під час вагітності.....	41
1.2.2. Стан фето-плацентарного бар'єру під час захворювання вагітних жінок на COVID-19.....	48
1.3. Особливості імунологічної відповіді у дітей, народжених від матерів, хворих на COVID-19.....	53
1.4. Характер перебігу SARS-CoV-2 у новонароджених у неонатальному періоді.....	61
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальна організація і дизайн дослідження.....	69
2.2. Клінічна характеристика обстежених груп жінок.....	74
2.3. Клінічна характеристика обстежених новонароджених.....	75
2.4. Клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження	79
2.5. Морфологічне обстеження плацент.....	83
2.6. Статистичні методи та статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.....	84
2.7. Дотримання вимог біоетики.....	87
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ SARS-CoV-2 ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ	89
3.1 Клініко-лабораторні характеристики COVID-19 у жінок основної групи.....	89

3.2 Морфологічні особливості ураження плацент у жінок після перенесеної SARS-CoV-2 інфекції під час вагітності.....	97
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАННЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ ГРУП ОБСТЕЖЕННЯ	105
4.1. Оцінка материнських, анте- та перинатальних факторів ризику розвитку SARS-CoV-2 інфекції у новонароджених.....	105
4.2. Клінічні особливості перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів, що перенесли COVID-19 у різні терміни вагітності.....	110
РОЗДІЛ 5. ІНТЕГРОВАНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ПЕРЕБІГУ РАННЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ, МАТЕРІ ЯКИХ ХВОРИЛИ НА COVID-19	133
5.1. Прогнозування порушень ранньої неонатальної адаптації у новонароджених від матерів, які перехворіли на COVID-19 протягом вагітності.....	130
5.2. Алгоритм медичного спостереження за новонародженими від матерів, які перехворіли на SARS-CoV-2 впродовж вагітності з порушеннями ранньої адаптації.....	134
ВИСНОВКИ.....	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	148
ДОДАТОК 1.....	178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АН	асфіксія новонароджених
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТ	артеріальний тиск
АЧТЧ	активований частково тромбопластиновий час
В	вірогідність, можливість
ВВР	вроджені вади розвитку
ВІ	вірогідний інтервал
ВІТ	відділення інтенсивної терапії
ВООЗ	Всесвітня Організація Охорони здоров'я
ВПД	відділення постінтенсивного догляду
ВПН	відділення патології новонароджених
ВШ	внутрішньошлунковий крововилив
ВШК	відношення шансів
ГВ	грудне вигодовування
ГД	гестаційний діабет у вагітних
ГЕБ	гематоенцефалічний бар'єр
ГН	границя норми
ДІ	довірчий інтервал
ДН	дихальна недостатність
ДП	дисфункція плаценти
ЕЕГ	електроенцефалографія

ЕКГ	електрокардіограма
ЕП	екстрагенітальна патологія
Ехо-КГ	Ехо-кардіографія
ЗАК	загальний аналіз крові
ЗАС	загальний аналіз сечі
ЗДА	залізо-дефіцитна анемія
ЗВУР	затримка внутрішньоутробного розвитку плода
ЗП	загальний протеїн
ІД	імунологічне дослідження
ІмГ	імунограма
ІП	інфекційний процес
ІФА	імуноферментний аналіз
ІЦН	істміко-церебральна недостатність
КПІВ	коронавірусна інфекція протягом вагітності
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
МКХ	міжнародна класифікація хвороб
МНО	міжнародний протромбіновий індекс
НСГ	нейросонографія
НЦД	нейроциркуляторна дисфункція
ПІТ	палата інтенсивної терапії новонароджених
ПЛР	полімеразно-ланцюгова реакція
РД	респіраторний дистрес
РНК	рибонуклеїнова кислота
САТ	систолічний артеріальний тиск
СЕК	субепендимальні кісти

ПА	порушення адаптації
РНП	рання неонатальна адаптація
ССС	серцево-судинна система
ТБД	трахео-бронхіальне дерево
УЗД ОГП	ультразвукова діагностика грудної порожнини
ФР	фактори ризику
ФРозв.	фізичний розвиток
ХП	хронічна патологія
ЦНС	центральна нервова система
ЧСС	частота серцевих скорочень
ШВЛ	штучна вентиляція легень
AUROC	площа під ROC-кривою
CPAP	респіраторна терапія під позитивним тиском
CRP	C- реактивний протеїн (білок)
Hb	гемоглобін
Ht	гематокріт
IgG	імуноглобуліни класу G
IgM	імуноглобуліни гострої відповіді
MIS	мультисистемний запальний синдром новонароджених
M	середнє значення
Me	медіанне значення
O ₂	зволожений кисень
SaO ₂	насиченість крові киснем
TMPRSS2	-протеаза, яка розщеплює білок S-оболонки SARS- COV-2
p	ймовірність похибки відмінної від нульової гіпотези

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Протягом п'яти років COVID-19 є головним медико-соціальним питанням не тільки для педіатрів. SARS-COV-2 призводить до розвитку мультисистемного запального синдрому (MIS) з ураженням внутрішніх органів і систем людини [1, 2]. Вивчення механізмів дії вірусу на організм людини, зокрема при вагітності, є актуальним науковим напрямком, оскільки вірус впливає не тільки на вагітну, але й на внутрішньоутробний розвиток плода, що у подальшому призводить до порушення адаптації новонародженої дитини [3]. Доведено, що ризик неонатальної SARS-COV-2 інфекції в результаті пери-/постнатальної передачі невеликий при дотриманні рекомендованих запобіжних заходів, але медична допомога дитині при реалізації інфікування є проблемним питанням [4].

За даними літератури, перебіг неонатального періоду у новонароджених, матері яких хворіли на SARS-COV-2, частіше буває легким або без жодного клінічного прояву захворювання, або можуть бути «тихими» носіями вірусу SARS-COV-2 в епітелії дихальних шляхів без жодних клінічних проявів, але з виділенням вірусу протягом тривалого часу [5-7, 9-10]. При субклінічному та клінічному перебігу COVID-19 стан дитини може швидко погіршуватися внаслідок ураження вірусом, зокрема дихальної системи новонародженого. Вкрай необхідно виділяти дітей групи ризику з порушення постнатальної адаптації, розвитку захворювання чи постінфекційних ускладнень [8].

Доведено наявність зв'язку між захворюванням на COVID-19 жінок протягом вагітності, порушеннями фето-плацентарного кровообігу та постнатальними розладами функції внутрішніх органів у немовлят. Під час вагітності під впливом вірусу активується «цитокінова буря», що може призвести до серйозних запальних уражень плода з формуванням перинатальних розладів у новонароджених та порушенням здоров'я дитини в майбутньому [11-16].

Отже, COVID-19 є серйозним фактором ризику для системи «мати-плацента-плід-новонароджений». Незважаючи на велику кількість завершених і поточних наукових досліджень, єдиної точки зору про вплив материнських анте-, перинатальних факторів ризику на постнатальну адаптацію новонароджених від матерів після захворювання на COVID-19 на різних термінах вагітності описано недостатньо. Всі наявні дані щодо патогенезу розповсюдження вірусу у жінок під час вагітності, формування порушень фето-плацентарного бар'єру, впливу вірусного навантаження на внутрішньоутробний розвиток плода, клінічних особливостей раннього неонатального періоду у дітей від матерів, які перехворіли на SARS-COV-2, ще чітко не визначені. Все це потребує ретельного вивчення та об'єктивного клінічного дослідження. Тому доповнення та аналіз материнських анте-, перинатальних факторів ризику, зокрема особливостей перебігу COVID-19 у жінок під час вагітності, їх вплив на ранній неонатальний період у дітей дозволять прогнозувати стан здоров'я дітей «групи ризику» від народження, своєчасно коригувати потенційні порушення адаптації для запобігання реалізації як короткострокових, так й довгострокових ускладнень у немовлят.

Зв'язок дослідження з науковими програмами кафедри.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на тему: «Характеристика стану здоров'я дітей, що перенесли COVID--19, та обґрунтування лікувально-реабілітаційних заходів». (№ держреєстрації 0122U000486, роки виконання - 2021-2025 рр.).

Мета дослідження: Підвищити ефективність надання медичної допомоги новонародженим від матерів, хворих на COVID-19 під час вагітності, шляхом вивчення особливостей анте-, пери- і раннього неонатального періодів і прогнозування порушень постнатальної адаптації новонароджених на підставі зіставлення клінічних, лабораторних, морфологічних показників у системі «мати-плацента-плід-новонароджений».

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати анте-, перинатальні фактори ризику та оцінити їх вплив на постнатальну адаптацію новонароджених від матерів з COVID-19 на різних термінах вагітності

2. Визначити особливості клінічного перебігу COVID-19 у жінок у залежності від термінів інфікування під час вагітності.

3. Дослідити морфологічний стан плацент у жінок, які перенесли COVID-19 протягом вагітності.

4. Встановити особливості перебігу раннього неонатального періоду, характер клініко-лабораторних, імунологічних показників у новонароджених від матерів, що перенесли COVID-19 у різні триместри вагітності.

5. Розробити прогностичну модель ранньої діагностики розвитку порушень постнатальної адаптації у новонароджених від матерів, які хворіли на COVID-19 протягом вагітності, та алгоритм медичного супроводу новонароджених із порушеннями постнатальної адаптації від матерів, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності, протягом раннього неонатального періоду.

Об'єкт дослідження:

Вагітні жінки, які перенесли інфекцію SARS-COV-2 на різних триместрах вагітності, плаценти та новонароджені діти.

Предмет дослідження:

Клінічний стан вагітних, що хворіли на COVID–19 під час вагітності, і новонароджених у ранньому неонатальному періоді, морфологія плацент.

У дисертаційній роботі проаналізовано та доповнено інформацію про патофізіологічні зміни, що відбуваються в системі «мати–плацента–плід–новонароджений» при перенесеному жінками COVID–19 протягом вагітності, доповнені та систематизовані анамнестичні, клініко-лабораторні, імунологічні показники, морфологічні дані плацент, встановлені взаємозв'язки визначених анте- та перинатальних факторів ризику, тяжкості клінічних проявів COVID– 19 під час вагітності у жінок і перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених груп дослідження. На підставі

отриманих даних розрахована прогностична модель ранньої діагностики порушень постнатальної адаптації в новонароджених від матерів, в анамнезі яких було підтвердження захворювання на COVID-19 у різні терміни вагітності та розроблений алгоритм медичного супроводу новонароджених групи ризику розвитку порушень постнатальної адаптації. Усі отримані результати дослідження оброблені статистично – аналітичними методами.

Наукова новизна роботи.

В дисертаційній роботі проаналізовано та доповнено материнські анте-, перинатальні фактори ризику, що впливали та ускладнювали перебіг раннього неонатального періоду в новонароджених від матерів, які перенесли COVID-19, в залежності від термінів інфікування та тяжкості клінічного перебігу захворювання у жінок.

Визначена та доповнена інформація про характер змін у плацентах вагітних після перенесення COVID-19 у залежності від термінів інфікування та тяжкості перебігу захворювання під час вагітності.

Дисертантом проаналізовані та визначені клініко-лабораторні особливості постнатальної адаптації доношених новонароджених від матерів, що перенесли COVID-19 в різні терміни вагітності, встановлені кореляційні зв'язки між тяжкістю стану дітей протягом раннього неонатального періоду, клінічними симптомами перинатальної патології та тривалістю лікування. Доведений позитивний кореляційний зв'язок між проявами порушення постнатальної адаптації та тяжкістю стану дітей ($y = -1,7 + 2,5 \cdot x$, $r = 0,71$, $p < 0,001$), та тривалістю лікування ($y = -2,4 + 6,9 \cdot x$, де $r = 0,66$, $p < 0,0001$),

Розрахована вірогідність шансів розвитку ускладнень у дітей протягом раннього неонатального періоду в залежності від триместру вагітності на момент інфікування на COVID-19 матерів, а також наявності перинатальних факторів ризику при стандартизованому урахуванні інших ключових факторних ознак. При плацентарній дисфункції ризик порушення адаптації новонародженого зростає ($p = 0,060$), ВІШ = 2,24 (95% ВІ 0,97 – 5,18) у 2,2 рази; при забруднених навколоплідних водах - у 2,17 рази, ($p=0,073$), ВІШ = 2,17 (95%

ВІ 0,93 – 5,09); при дистресі плода - у 2,7 разів, ($p = 0,018$), при ВШ = 2,67 (95% ВІ 1,18 – 6,01).

При аналізі багатофакторної моделі виявлено зростання ($p = 0,034$) ризику порушення адаптації немовлят від матерів, що хворіли на COVID–19 у 1 триместрі, ВШ=3,73 (95% ВІ 1,1 – 12,6), та при інфікуванні в 3 триместрі вагітності, ВШ=5,60 (95% ВІ 1,84 – 17,07, $p = 0,003$) у порівнянні з вагітними, що хворіли на COVID–19 в 2 триместрі, відповідно шанси збільшуються в 5,6 та 3,7 рази.

Розроблена математична модель прогнозування порушень перебігу раннього неонатального періоду ($AUC \approx 0,77$) що свідчить про середню ступінь вираженості зв'язку з ключовими факторами ризику порушення раннього неонатального періоду у новонароджених та добру узгодженість моделі при: чутливості– 71,4% та специфічності – 74,7%.

На підставі отриманих даних розроблений алгоритм медичного супроводу новонароджених групи ризику розвитку порушень ранньої адаптації від матерів, які перехворіли на SARS-COV-2 протягом вагітності.

Розв'язання поставлених завдань дослідження надасть можливість поглибити уявлення про стан здоров'я та морфологічні зміни плацент вагітних жінок, що перенесли COVID–19 на різних термінах вагітності, особливості ранньої постнатальної адаптації дітей, а також прогнозувати реалізацію ймовірних перинатальних ризиків при народженні та порушень у клінічному стані протягом перших 7 діб життя задля покращення якості надання медичної допомоги новонародженим, які народились у жінок з перенесеним COVID–19 під час вагітності.

Виконані дослідження мають теоретичне і практичне значення в галузі педіатрії, неонатології, перинатології. Отримані результати дисертаційної роботи можуть бути використані на суміжних кафедрах, в навчальному процесі студентів, лікарів-інтернів, лікарів-курсантів на профільних кафедрах акушерства, перинатології та неонатології, кафедрах педіатрії, впроваджено в клінічну практику неонатальних та педіатричних відділень.

Особистий внесок роботи дослідника.

Дисертаційна робота - це самостійне науково-аналітичне дослідження здобувача. Дисертантом самостійно проведено збір та аналіз профільних статей вітчизняної та іноземної літератури за тематикою дослідження, обґрунтовано актуальність теми, проведена розробка програми і етапність наукової роботи, обрано адекватні методи дослідження, визначено об'єкт і предмет дослідження, проведено копіювання первинної документації пацієнтів, сформовано основну та контрольну групи дітей, зібрані інформовані згоди від батьків чи опікунів, забезпечено організацію та проведення клініко-анамнестичного і лабораторно-діагностичного обстеження дітей, здійснено статистичну-аналітичну обробку отриманих результатів з використанням пакету ліцензованих прикладних статистичних пакетів: Statistical software EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, Vienna, Austria), MedStat V5.2. [260].

Базу даних пацієнтів дослідження було складено та систематизовано в таблиці Microsoft Excel, проведена їх систематизація та ретельний аналіз. Були описані всі розділи дисертації згідно змісту роботи, обчислені та аналітично оброблені необхідні параметри пацієнтів, сформульовані висновки дослідження та розроблені відповідні практичні рекомендації. Паралельно проводилося висвітлювання головних результатів дослідження в наукометричних та фахових медичних журналах, проводилася апробація роботи на профільних конференціях та семінарах. В дисертаційній роботі використано як власні наукові публікації, так і публікації зі співавторами. З науковими керівниками, співробітниками відділень ІПАГ та кафедри педіатрії, патоморфологами були написані статті в співавторстві за темою дослідження, співробітники відділення неонатології допомагали в організації роботи, сприяли праці в профільних відділеннях, архіві, консультували в спірних питаннях.

Публікації за темою дисертаційної роботи.

Висвітлення матеріалів та висновків дослідницької роботи відображені в 15 наукових працях: з котрих – 4 – у виданнях, що індексується в Scopus, 1 – стаття у фахових виданнях України. Апробація матеріалів дисертації: на фахових наукових конференціях в Україні, в тому числі з доповіддю – 4. Участь в міжнародних конференціях – 4, друк в міжнародних наукових журналах – 2.

Структура дисертаційної роботи.

Дисертаційне дослідження написано українською мовою, загальним об'ємом – 181 сторінки друкованого тексту, підписана електронним та звичайними підписами дослідника. Дисертаційний труд складається з таких розділів: вступу, огляду літературних джерел згідно тематики дисертаційного дослідження, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних аналітико-статистичних досліджень, аналізу й обговоренню результатів та висновків роботи. Розроблені практичні рекомендації та алгоритм дії для лікарів профільних відділень. Перелік використаних літературних джерел складений з 261 найменувань фахових медичних статей, що були викладено на 28 сторінках тексту, з яких 25 – вітчизняних авторів, написано кирилицею, 236 – іноземних науковців, складено латиницею. В додатках представлена додаткова інформація. Дисертація містить 10 рисунків та статистичними таблицями в кількості – 22 одиниці.

РОЗДІЛ 1

SARS-CoV-2 ІНФЕКЦІЯ У ВАГІТНИХ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ ТА НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ МЕНЕДЖМЕНТУ

1.1. Загальні аспекти впливу SARS-CoV-2 на організм людини.

COVID-19 становить серйозну медико-соціальну загрозу глобального масштабу. Інфікування вірусом SARS-CoV-2 супроводжується ураженням внутрішніх органів [235] та розвитком мультисистемного запального синдрому з залученням до патологічного процесу різних органів і систем [17, 90].

Поняття «коронавірус» увійшло до наукового обігу задовго до початку сучасної пандемії. У листопаді 2002 року на півдні Китаю були діагностуванні перші зафіксовано випадки нового варіанту атипової пневмонії, яка протягом п'яти місяців охопила 37 країн і ледь не спричинила першу пандемію XXI століття. У березні 2003 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) надала цій патології офіційну назву - тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS). Його етіологічним агентом став вірус SARS-CoV-2, який інфікував людину через популяцію кажанів. У період з 2002 по 2004 рік було виявлено понад 8 тисяч випадків захворювання, з яких більше 10% були летальними. Завдяки своєчасному впровадженню суворих протиепідемічних заходів вдалося локалізувати епідемічний процес і запобігти його подальшому поширенню [18].

У 2012 році на території Саудівської Аравії було зафіксовано випадки нового респіраторного захворювання - MERS, збудником якого став коронавірус MERS-CoV, що передавався людині від верблюдів. Обидві епідемії — SARS та MERS — відзначалися високими показниками летальності, хоча жодна з них, на щастя, не охопила територію України [19].

У листопаді 2019 року в китайському місті Ухань [152] було виявлено новий спалах інфекції, викликаній вірусом SARS-CoV-2 [39]. Протягом шести місяців цей збудник стрімко поширився по всьому світу, та спричинив інфікування понад 12 мільйонів осіб та ще понад півмільйона летальних випадків – саме це стало підставою для оголошення пандемії COVID-19 [20].

До 2003 року науці було відомо десять типів коронавірусів, здатних інфікувати як людину, так і різні види тварин - велику рогату худобу, свиней, гризунів, котів, собак та птахів. Властивий тропізм: можуть уражати не лише органи дихальної системи, нирки, й печінку, травний тракт, нервову систему, серце, коронарні судини та інші внутрішні органи. До виявлення SARS вважалося, що коронавіруси становлять серйозну загрозу лише для тварин, тоді як у людей вони викликають здебільшого неважкі респіраторні захворювання [21].

Коронавіруси класифікуються на три основні групи: α -, β - та γ -типи. Перші дві групи здатні спричиняти інфекційні захворювання у ссавців, включаючи легкі респіраторні симптоми у людей. Третя група є специфічною для птахів [22].

SARS-CoV-2 віднесено до підгрупи 2β β -коронавірусів, в яку, також входять MERS-CoV та SARS-CoV. Цей вірус став сьомим відомим науці коронавірусом, здатним інфікувати людину. З них чотири спричиняють гострі респіраторні захворювання легкого перебігу, тоді як три - SARS-CoV, MERS-CoV і SARS-CoV-2 - пов'язані з розвитком тяжких клінічних форм, що супроводжуються високими показниками летальності [18, 21, 23].

За даними авторів, структура SARS-CoV-2 виявила 88% схожості з коронавірусами, які циркулюють серед кажанів, та близько 50% - із збудником SARS, що викликав спалах атипової пневмонії у 2002–2003 роках [23]. Це дало підстави вважати, що вірус міг потрапити до людини через проміжного господаря - ймовірно, панголіна. Проте наразі ідентифікувати точного проміжного хазяїна не вдалося. Разом із тим, молекулярно-генетичні дослідження демонструють значну схожість між SARS-CoV-2 та

коронавірусами, що виявляються у панголінів, що підтверджує гіпотезу зоонозної передачі збудника [24,25].

До механізмів передачі інфекції SARS-CoV-2 та карантинних заходів епідеміологічного контролю належить:

1. Повітряно-крапельний шлях. Вірус передається через краплі біологічної рідини, що виділяються під час чхання, кашлю чи розмови інфікованої особи. Такі краплі можуть осідати на слизових оболонках людей, які контактують в безпосередній близькості (менше 2 метрів). Високі концентрації вірусу виявляються в змивах з носоглотки, слині, а також у бронхолегеневих секретах [26].

2. Контактний шлях. Інфікування можливе при дотику до поверхонь, забруднених вірусом, із подальшим перенесенням збудника на слизові оболонки (очі, ніс, рот), до обличчя руками також можна інфікуватися [27].

3. Фекально-оральний шлях. Виявлення фрагментів вірусної РНК у випорожненнях та інших біологічних середовищах дозволяє припустити можливість такої форми передачі. Цей механізм трапляється рідше [27].

4. Аерозольний шлях. Дрібнодисперсні частки, що утворюються при диханні або розмові, можуть довго залишатися у повітрі й переносити інфекційні частинки вірусу. Первинно цей шлях не визнавався Всесвітньою організацією охорони здоров'я, однак згодом його можливість була офіційно підтверджена, особливо в умовах замкненого простору [26].

5. Вертикальний шлях - передача від матері до плода або новонародженого.

Передача вірусу можлива від осіб, без ознак проявів інфекції або перебіг хвороби є субклінічним, що становить близько 40% усіх випадків зараження [28]. Така здатність до поширення ще до появи симптоматики робить SARS-CoV-2 більш небезпечним, у порівнянні з іншими коронавірусами, такими, як SARS чи MERS, інфекційність яких виникала переважно після маніфестації клінічних проявів.

Запровадження карантинних обмежень, ізоляція хворих осіб та ретельне виявлення й моніторинг контактних осіб, вакцинація, відіграло важливу роль у зменшенні темпів поширення інфекції в багатьох країнах. Продовження таких заходів контролю залишається актуальним, навіть на тлі покращення епідеміологічної ситуації, оскільки це дає змогу попередити повторні хвилі захворюваності на COVID-19 [18].

SARS-CoV-2 належить до групи оболонкових РНК-вірусів і містить 4 основні структурні білки: S-білок (шипovidний), E-білок (оболонковий), М-білок (мембранний) та N-білок (нуклеокапсидний). З них ключову роль у патогенезі інфекції відіграє S-білок (так званий «шип»), який забезпечує зв'язування вірусу з клітинами-мішенями людини. Основним рецептором для цього процесу є ангіотензинперетворювальний фермент 2 (ACE2 у міжнародній термінології або АПФ2 у вітчизняних джерелах) [29–31, 45].

Інфекційний процес починається з взаємодії S-білка вірусу з рецептором ACE2 на поверхні клітин. Для ефективного проникнення в клітину необхідна участь додаткових молекул, зокрема трансмембранної серинової протеази TMPRSS2, яка здійснює розщеплення S-білка, що сприяє злиттю вірусної мембрани з клітинною оболонкою. Це дозволяє вірусному геному проникати в клітину-господаря. Надалі в цитоплазмі активується процес реплікації РНК та формування нових віріонів [15].

Основними воротами для проникнення вірусу SARS-CoV-2 в організм людини є альвеолоцити I–II типів, слизові оболонки респіраторного тракту та ентероцити тонкої кишки. Саме через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) вірус проникає в кровотік та уражає значну частину внутрішніх органів. При взаємодії з ACE2-рецепторами, розташованими на клітинах-мішенях, зокрема на поверхні ендотеліальних клітин, активується шалена запальна відповідь з вивільненням великої кількості прозапальних цитокінів, це формує так звану «цитокінову бурю». Унаслідок розвивається синдром поліорганної недостатності [75].

Органами-мішенями при COVID-19 є ті структури, в яких виявляється експресія ACE2-рецепторів: це серце, легені, кишечник, матка, піхва, плацента, нирки, органи шлунково-кишкового тракту, а також центральна нервова система [16].

Новонароджені, зазвичай, хворіють аналогічно до своїх матерів, однак перебіг хвороби в них є переважно легшим, з більшою кількістю безсимптомних форм та низькою частотою ускладнень [17, 18].

Окрім згаданих шляхів проникнення вірусу, увагу дослідників привертає й імунна відповідь організму. Одним із ключових факторів тяжкого перебігу COVID-19 вважається надмірна активація імунної системи, яка провокує розвиток «цитокінової бурі». Це явище є наслідком дисрегуляції імунної відповіді, що призводить до ураження власних тканин організму. Власне ця гіперреакція імунної системи лежить в основі таких тяжких ускладнень, як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) [19, 65, 150].

Науковці виділяють три послідовні етапи впливу вірусу SARS-CoV-2 на організм. Перший етап полягає у зв'язуванні вірусу з ACE2-рецепторами, розташованими на клітинах-мішенях: легень, серця, нирок та інших органів, що супроводжується їх інфікуванням, пошкодженням і запуском імунної відповіді з подальшим формуванням «цитокінової бурі» [20]. Другий етап характеризується впливом цитокінів на судинну стінку, що спричиняє підвищення її проникності, набряклість тканин і посилення запального процесу. Одночасно активуються процеси гіперкоагуляції, це зумовлює утворення тромбів у різних органах. На третьому етапі, у разі подолання вірусом гематоенцефалічного бар'єра, можливе його проникнення в головний мозок. Це може бути чинником розвитку нейродегенеративних процесів або демієлінізації [26, 27, 29, 44].

Отже, патогенез ураження при COVID-19 обумовлений двома основними факторами: безпосередньою цитотоксичною дією самого вірусу та надмірною, дезрегульованою імунною відповіддю організму [21].

Глибоке розуміння процесів проникнення SARS-CoV-2 у клітини та механізмів його реплікації є критично важливим для створення ефективних стратегій запобігання інфікуванню, а також розробки заходів, спрямованих на блокування розмноження вірусу в організмі.

Інфекційне ураження, спричинене SARS-CoV-2, має мультисистемний характер та реалізується через низку патогенетичних змін, таких як дисфункції клітинного циклу, порушення структур цитоскелету, індукція апоптозу, активація запалення та розлади системи згортання крові. Відомо, що вірус здатен ініціювати апоптоз інфікованих клітин, та може спричиняти деструкцію тканин, а у подальшому — розвиток фіброзу в легеневій паренхімі після одужання. Він також порушує водно-сольовий гомеостаз і цілісність клітинних мембран, сприяє дефіциту сурфактанту, внаслідок чого виникає колапс альвеол та розвивається гострий респіраторний дистрес синдром [22].

Однією з найсерйозніших властивостей SARS-CoV-2 є його здатність провокувати гіперактивацію системи вродженого імунітету через ураження макрофагів та потужної прозапальної відповіді, що набуває форми «цитокінової бурі», як уже зазначалося, може викликати глибокі пошкодження органів і систем [8, 17]. Серед факторів, що впливають на тяжкість перебігу COVID-19, виділяють наявність генетичних варіантів, асоційованих із підвищеним ризиком ускладнень. Крім того, спостерігається вища сприйнятливість до інфекції та вищий рівень летальності в залежності від статі хворого. Серед чоловіків, що пов'язано з підвищеною експресією ACE2-рецепторів у крові та впливом статевих гормонів: тестостерон чинить імунодепресивну дію, у той час як естроген, навпаки, підсилює імунну відповідь [8,23].

До основних факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19 належать вік пацієнта, а також наявність супутніх патологій, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет [40–41, 43, 60–61], серцево-судинні захворювання та онкологічні стани в анамнезі вагітної жінки [24].

Згідно даних клінічних досліджень, підвищений рівень кортизолу та зниження кількості окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів можуть бути предикторами несприятливого прогнозу та високого ризику летального результату при COVID-19. Однією з ключових діагностичних ознак виступає лімфоцитопенія, яка демонструє достовірну кореляцію з показниками смертності [25, 26].

Вірус SARS-CoV-2 здатен інфікувати різноманітні типи клітин, завдяки рецепторам ACE-2, TMPRSS2 [32], а також CD147 і CD26. Рівень експресії цих рецепторів варіює залежно від віку, статі та наявних супутніх хвороб, що частково пояснює підвищену вразливість окремих категорій пацієнтів. Перебіг інфекції може ускладнюватися розвитком важких станів, зокрема вірусної пневмонії, поліорганної недостатності, септичного шоку, кардіоваскулярних порушень, включаючи тромбоемболії, порушення ритму серця та серцеву недостатність [85]. Ураження печінки фіксується приблизно у 20–30% тяжких випадків і клінічно проявляється зростанням рівнів печінкових трансаміназ [27, 28, 48].

У новонароджених інфікування SARS-CoV-2 може провокувати розвиток мультисистемного запального синдрому (MIS). Хоча перебіг може супроводжуватись серйозними ускладненнями, у більшості немовлят зміни з боку органів і систем залишаються незначними. У частини осіб, які перенесли COVID-19, фіксуються віддалені наслідки, зокрема функціональні розлади внутрішніх органів і систем, що мають потенціал впливу на довгострокове здоров'я [29, 59].

Накопичені наукові дані свідчать про нейротропність вірусу SARS-CoV-2. Значний відсоток пацієнтів має неврологічні ускладнення з ішемічними інсультами, енцефалопатією та психічними порушеннями [42, 64]. Експериментальні та клінічні спостереження підтверджують здатність вірусу долати гематоенцефалічний бар'єр, проникати в тканину мозку та викликати пошкодження нейронів, з важкими неврологічними проявами [47, 100].

Отже, вплив SARS-CoV-2 охоплює численні органи і системи, що обумовлює широкий спектр клінічних симптомів і потенційних ускладнень. Виявлення маркерів ризику та поглиблене розуміння патогенезу ураження організму залишаються пріоритетними напрямками для удосконалення діагностики й профілактики тяжких форм захворювання.

1.2. Вплив SARS-CoV-2 інфекції на систему «мати-плацента-плід»

1.2.1. Особливості перебігу COVID-19 у жінок під час вагітності.

Пандемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, продемонструвала підвищену вразливість вагітних жінок до інфекційних ускладнень. Фізіологічні зміни імунної системи, властиві гестаційному періоду, що проявляються імуносупресивними реакціями, необхідні для забезпечення нормального розвитку плода та збереження вагітності. Водночас гемодинамічні зміни, характерні для цього періоду, а також зміни в системі гемостазу, підвищують ризик тяжкого перебігу вірусних інфекцій, посилюючи вірулентність збудника та потенційні ускладнення як для матері, так і для плода [49, 50].

На основі опублікованих даних, встановлено, що інфікування SARS-CoV-2 здатне суттєво впливати на перебіг вагітності, пренатальний стан плода, а також постнатальну адаптацію новонародженого [51].

Згідно з результатами досліджень, інфікування вагітної жінки вірусом SARS-CoV-2 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку таких ускладнень, як передчасні пологи, прееклампсія, післяпологова кровотеча, а також низка неонатальних патологій, серед яких респіраторний дистрес-синдром, ураження внутрішніх органів [150–151], розвиток неонатального сепсису. Особливе занепокоєння викликає здатність вірусу долати фето-плацентарний бар'єр, що може зумовлювати внутрішньоутробне зараження плода з відповідними змінами у функціонуванні життєво важливих органів [52, 53].

Відомо, що стан здоров'я вагітної жінки та наявність у неї факторів ризику впливають на формування внутрішньоутробного осередка, що

безпосередньо визначає темпи росту й розвитку плода, функціональний стан новонародженого після народження, а також закладає основи здоров'я і якості життя в подальшому [53, 54]. Хоча механізми такого впливу ще невідосконалені внутрішньоутробного програмування ще остаточно не досліджені, встановлено, що внутрішньоутробний стрес чинить негативний вплив на плід, особливо в умовах серцево-судинної патології матері [55–58].

Сучасні дослідження переконливо демонструють, що соматичний стан матері безпосередньо впливає на частоту захворюваності у новонароджених. Проведено багато клінічних спостережень, які доводять зв'язок між патологією у матері та розвитком несприятливих наслідків у дитини. Серед таких наслідків - зниження маси тіла новонародженого [81–84], підвищена ймовірність передчасних пологів, порушення обміну речовин та реологічних характеристик крові, а також ураження внутрішніх органів, включно з дихальною системою [85], змінами з боку міокарда та серцево-судинної системи [86, 87, 88], а також порушеннями функції печінки.

Пандемія COVID–19, викликана збудником SARS–CoV–2, мала істотний вплив на хід вагітності та здоров'я новонароджених. Накопичуються численні свідчення щодо потенційно шкідливого впливу цього вірусу на плід [153–154]. Проникнення вірусу до організму плода можливе трансплацентарним шляхом через рецептори ACE2, які знаходяться на різноманітних клітинних структурах жіночої репродуктивної системи, зокрема в яєчниках, матці, піхві та плаценті [63, 66]. Існує кілька механізмів передачі SARS-CoV–2 через плаценту: один з них передбачає інфікування синцитіотрофобластів ворсинок плаценти з подальшою активацією запального процесу, інший пов'язаний із проникненням вірусу через материнську кров, що надходить по маткових артеріях в інтервілюзний простір і далі - у фетальний кровообіг [67, 68].

Первинне зараження зазвичай відбувається через імунокомпетентні клітини матері, які здатні переносити вірус у напрямку екстраворсинчастих проксимальних трофобластичних клітин. Далі вірус проникає до

ворсинчастого стромального простору і судинної системи плода [68]. Фактори, як-от ішемічні процеси або запалення в плацентарних структурах, сприяють більш активному транслокаційному переміщенню віріонів у напрямку до плода [67]. Плацентарне ураження, або SARS-CoV-2-індукований плацентит, викликає значні морфологічні зміни, здатні охопити до 70% плацентарної маси, що негативно впливає на транспортування кисню до плода, та зумовлює порушення перфузійних процесів у системі «мати-плід» [69–71].

Попри подібні патогенетичні механізми, лише поодинокі випадки інфікування новонароджених виявляють позитивний результат на SARS-CoV-2 при народженні [67]. У більшості клінічних ситуацій зараження дитини відбувається у післяпологовий період через тісний контакт з інфікованою матір'ю, іншими членами родини або медичним персоналом [73, 74].

Суттєвими чинниками, які посилюють тяжкість перебігу захворювання у вагітної жінки, є супутні екстрагенітальні стани матері, серед яких: ожиріння, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, хронічні патології дихальної системи, зокрема бронхіальна астма або ХОЗЛ, а також наявність гестаційного діабету в анамнезі [72, 76].

Актуальні наукові дані свідчать про те, що зміни, які виникають під час вагітності у жінок, інфікованих COVID-19, багато в чому нагадують патофізіологічні прояви прееклампсії. У зв'язку з цим, вагітні жінки, з діагностованою прееклампсією належать до категорії пацієнток із підвищеним ризиком розвитку тяжкого перебігу інфекції [77, 78].

Патоморфологічні обстеження плацентарної тканини у таких випадках виявили низку характерних змін, зокрема ознаки порушеного материнського кровотоку, формування субхоріальних інфарктів та збільшення кількості синцитіальних вузликів. Ці структурні аномалії свідчать про значне зниження ефективності фето-плацентарного бар'єра, що спричиняє недостатнє постачання кисню та поживних речовин до плода. Як наслідок, зростає ймовірність внутрішньоутробної затримки розвитку, передчасних пологів та інших негативних перинатальних наслідків [79, 80].

Окрім морфологічних змін у вагітних, які перенесли COVID-19, також реєструються імунологічні порушення. Встановлено, що в їхньому організмі відбувається надмірна активація прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , при цьому не спостерігається достатньої компенсації з боку протизапальних механізмів — зокрема, рівень IL-10 залишається зниженим. Такий дисбаланс цитокінів, відомий як «цитокіновий шторм», ініціює системне запалення, яке, у свою чергу, чинить несприятливий вплив на функціональний стан плаценти та перебіг вагітності, та підвищує ризик виникнення передчасних пологів та інших ускладнень [8].

Науково підтверджено, що материнська гіперглікемія чинить негативний вплив на кардіогенез плода, та спричиняє зміни в процесах розвитку та дозрівання міокарду ще на внутрішньоутробному етапі, що може спричинити морфофункціональні порушення серцевого м'яза у плода [87]. У подальшому це може асоціюватися з формуванням артеріальної гіпертензії в дитячому або дорослому віці [88]. Наявність артеріальної гіпертензії у вагітної жінки також має вплив на метаболічні процеси в організмі новонародженого, зокрема, порушує адаптаційні механізми після народження [68, 77, 89].

Існуючі клінічні спостереження щодо перебігу COVID-19 під час вагітності демонструють різні результати. Дослідження, в яких розглядалися випадки інфікування у першому триместрі, зазвичай повідомляють про нормальний перебіг вагітності, відсутність серйозних ускладнень при пологах і сприятливі неонатальні прогнози. У великому дослідженні, яке охопило понад 3000 вагітних, включаючи 1456 жінок, які перенесли SARS-CoV-2 у першому триместрі, не виявлено статистично достовірних відмінностей між контрольними та інфікованими групами щодо внутрішньоутробної затримки росту, дистресу плода, передчасного розродження або низької маси тіла при народженні [90]. В окремих клінічних випадках описано легкий перебіг інфекції у матері (зокрема з такими симптомами, як гарячка, втрата нюху та смаку), що не супроводжувався порушеннями у дитини, хоча у новонародженого спостерігався позитивний ПЛР-тест на SARS-CoV-2. В

іншому клінічному епізоді, у жінки, яка безсимптомно інфікувалася на 8–10 тижні вагітності, виявили позитивну ПЛР на вірус, що зрештою супроводжувалося розвитком водянки плода та його внутрішньоутробною загибеллю на 13-му тижні [90].

За даними колег відомо про випадок, коли вагітність ускладнилася яскраво вираженим перебігом симптоматичної COVID-19 у матері в середині першого триместру (з гарячкою, інтенсивним головним болем, нудотою, втомою, аносмією та агевзією). У новонародженого, який з'явився на світ після цієї вагітності, було діагностовано односторонню мікрофтальмію, мікророгівку, а також гіпоплазію зорового нерва та змінами сітківки [62]. Ще в одному дослідженні було встановлено, що саме у новонароджених чоловічої статі частіше зустрічаються неврологічні порушення адаптації [91].

Більшість наукових повідомлень стосуються випадків інфікування у третьому триместрі вагітності, коли ризик тяжкого перебігу захворювання для матері є найвищим. Серед найбільш типових клінічних симптомів у вагітних жінок фігурують підвищення температури тіла, кашель, дискомфорт або біль у грудній клітці, задишка та загальна слабкість. У таких випадках новонароджені часто з'являлися на світ передчасно та зазвичай шляхом кесаревого розтину. У дітей спостерігалися випадки внутрішньоутробного дистресу, потреба в госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, а також поодинокі випадки антенатальної загибелі плода [92].

Ймовірно, підвищений ризик розвитку тяжких ускладнень при COVID–19 у вагітних зумовлений фізіологічними адаптаційними змінами, що відбуваються в системах організму під час гестації. Ці зміни включають зменшення об'єму залишкового повітря в легенях унаслідок підвищення діафрагми, що спричиняє схильність до гіповентиляції та можливої легеневої гіпертензії. Крім того, зростаючий метаболічний запит, розвиток гестаційної анемії та підвищене споживання кисню плодом можуть сприяти виникненню респіраторного дистресу та гіпоксичних станів у матері [72].

SARS-CoV-2 при інфікуванні під час вагітності переважно уражає дихальні шляхи, викликаючи легкі або середньотяжкі респіраторні симптоми приблизно у 85% вагітних. Проте, зафіксовано також інші клінічні прояви з боку серцево-судинної, сечовидільної, нервової, психоемоційної, шкірної та травної систем [93–98]. Найбільша кількість ускладнень виникала саме у третьому триместрі. Водночас близько 20% вагітних, які захворіли на ранніх термінах гестації, завершили вагітність без суттєвих негативних наслідків.

До найхарактерніших симптомів COVID-19 у вагітних належать: лихоманка (88%), кашель (67,8%), відчуття втоми (38%), продуктивний кашель із мокротинням (33,7%), задишка (18,7%), артралгія або міалгія (14,9%), біль у горлі (13,9%), головний біль (13,6%), озноб (11,5%), нудота чи блювання (5%), закладеність носа (4,8%) та діарея (3,8%) [99].

Клінічні прояви інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, у вагітних жінок класифікувалися залежно від ступеня тяжкості: легкий перебіг (безсимптомний або з наявністю кашлю, підвищеної температури тіла, задишки, втоми, цефалгії, м'язового болю, нудоти, блювання чи діареї); середньотяжкий (характеризувався наявністю симптомів ураження дихальної системи, підтверджених клінічно та рентгенологічно); тяжкий (з розвитком дихальної недостатності при рівні насичення киснем SpO₂ нижче 90%); критичний перебіг (із гострим респіраторним дистрес-синдромом, поліорганною недостатністю та порушенням свідомості) [99].

У випадках підозри на середньотяжкий або тяжкий перебіг COVID-19 усіх вагітних госпіталізували для проведення невідкладних заходів. Обов'язковими діагностичними процедурами були загальні аналізи крові, сечі, коагулограма, біохімічний аналіз, а також, за необхідністю, комп'ютерна томографія грудної клітки без контрастування з метою своєчасного виявлення ускладнень з боку внутрішніх органів та систем [93–97].

Лабораторні дослідження у вагітних пацієнток із COVID-19 виявили підвищення кількості лейкоцитів і нейтрофілів, а також збільшення рівнів С-реактивного білка, прокальцитоніну та інтерлейкіну-6. Водночас, рівень

феритину залишався нижчим, ймовірно, через високу поширеність залізодефіцитної анемії у цій когорті пацієнток [102].

Понижені показники гемоглобіну, кількості тромбоцитів, а також концентрації креатиніну та сечовини вважаються типовими для вагітності. Це пояснюється фізіологічною гемодилуцією, посиленням ниркового кровотоку та тромбоцитопенією, асоційованою з вагітністю [102, 103]. Приєднання інфекції COVID-19 додатково підвищує і без того зростаючий ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень у період гестації [52]. У зв'язку з цим ускладненнями часто обирають кесарів розтин як метод розродження, особливо за наявності прогресування симптомів COVID-19 [103].

Накопичуються дані, що підтверджують несприятливий вплив COVID-19 на плід. Захворювання здатне збільшити ймовірність передчасних пологів внаслідок порушень плацентарної перфузії, розвитку запальних реакцій та загальної гіпоксії. Ініціація передчасної родової діяльності може бути обумовлена підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, які активують відповідні механізми [91].

Морфологічні та функціональні зміни в плаценті у вагітних, інфікованих SARS-CoV-2, розглядаються як ключовий патогенетичний механізм розвитку таких ускладнень, як преєклампсія та затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР), що у тяжких випадках можуть завершитися антенатальною загибеллю плода, а також викликати порушення його стану під час пологів і в неонатальному періоді. Найчастішими негативними наслідками вагітності у жінок, які перенесли COVID-19, є фетальний респіраторний дистрес-синдром (у 10,7% випадків), передчасний розрив плодових оболонок і пологи на ранніх термінах (у 17,3–39% випадків), а також ЗВУР, що виявляється приблизно у 10% новонароджених. Також спостерігається зростання частоти антенатальних кровотеч, здатних спричинити загибель плода. Основними причинами таких ускладнень є передчасне відшарування плаценти, її інфаркти, а також виражені морфологічні зміни, які можуть

виступати тригером розвитку значних антенатальних порушень кровообігу з відповідними фатальними наслідками [12].

Попри значну кількість наукових публікацій, які присвячені дослідженню взаємодії в системі «мати–плацента–плід», інформація у цій сфері постійно оновлюється, розширюється та вимагає подальшого всебічного вивчення, що обумовлює необхідність поглиблених морфофункціональних досліджень у контексті впливу COVID-19 на перебіг вагітності та розвиток плода.

1.2.2. Стан фето-плацентарного бар'єру під час захворювання вагітних жінок на COVID-19.

Проблематика поширення SARS-CoV-2 викликає зацікавленість не лише в інфекціоністів, а й у представників інших медичних спеціальностей. Окремі джерела фахової літератури акцентують увагу на несприятливих наслідках перенесеної інфекції COVID-19 у вагітних жінок та її впливі на фето-плацентарну циркуляцію у плода та на функціональний стан новонароджених у післяпологовому періоді [104–106]. Встановлено, що у пацієнток, які перехворіли на COVID-19 у період гестації, в плаценті виникають зміни, що сприяють розвитку гіпоксичних процесів, порушенню ендотеліальної функції та активації надмірних імунних відповідей. Комплекс таких патологічних реакцій веде до суттєвих порушень у системі плацентарного кровообігу, що, у свою чергу, негативно впливає на послідовність внутрішньоутробного розвитку плода [66, 106, 108, 109].

Плацента є ключовим органом вагітності, який виконує бар'єрну, метаболічну, дихальну, імунну та трофічну функції, забезпечуючи не лише живлення і розвиток плода, а й його захист від впливу материнських захворювань, токсичних агентів та інфекцій [90, 110].

Структурно плацента складається з кількох функціонально значущих компонентів: фетальної частини, представлена ворсинками хоріона з розгалуженою мережею плодово-плацентарних судин, і материнської частини

- децидуальної оболонки з відповідними судинами. Між цими структурами знаходиться міжворсинчастий простір, заповнений кров'ю матері [111]. Фетальний сегмент плаценти забезпечує захист плода завдяки дії селективного бар'єра, що перешкоджає проникненню інфекційних агентів з материнського кровообігу. Внутрішній моонуклеарний шар, утворений цитотрофобластами, відіграє важливу роль у механізмах аутофагії та стійкості до вірусних інфекцій [112]. Особливості структури ворсинок забезпечують функціонування синцитіотрофобласту, який здатний вибірково реагувати на проникнення патогенів через рецептори, що розпізнають певні інфекційні агенти [10].

SARS-CoV-2 має здатність безпосередньо інфікувати плацентарні клітини через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2), що експресуються в синцитіотрофобласті ворсинок. Це спричиняє дегенеративні зміни в цих структурах, зменшує товщину плацентарного бар'єра та полегшує проникнення вірусу, а також токсичних метаболітів у тканини плода [113].

Вертикальна передача збудника від матері до дитини реалізується завдяки експресії ACE2-рецепторів на клітинах репродуктивної системи жінки, включаючи яєчники, матку, вагінальний епітелій та плаценту [90, 104, 105]. Додаткову роль у транспортуванні вірусу відіграє трансмембранна серинова протеаза 2 (TMPRSS2), за допомогою якої збудник потрапляє до плаценти [114]. У межах плаценти ACE2-рецептори виявляються в ендотеліальних клітинах синцитіального трофобласту, цитотрофобластах, децидуальній тканині та гладком'язових клітинах судин ворсинок [106]. Найважливішу функцію обміну між кров'ю матері та плода забезпечує багатоядерний синцитіотрофобласт ворсинчастої частини плаценти [168].

Первинне інфікування починається з ураження імунних клітин організму матері, після чого вірус транспортується до екстраторсинчастих проксимальних клітин трофобласта. Це створює умови для подальшого проникнення вірусу в стромальні структури ворсинок і судинну систему плода. Патоген потрапляє в плацентарну тканину через материнську кров, що

транспортується матковою артерією, проходить через інтерстиціальний простір та досягає фетального кровотоку [105, 106]. Наявність ішемічних або запальних змін у плаценті сприяє посиленій трансміграції віріонів у напрямку до плода [107].

Феномен плацентиту, індукованого SARS-CoV-2, супроводжується вираженими деструктивними процесами, які можуть охоплювати до 70% плацентарного об'єму. Це значно погіршує оксигенацію плода та зумовлює порушення перфузії в системі «мати — плід» [108].

У жінок, які перенесли інфекцію COVID-19 під час вагітності, в плаценті виявляються морфологічні зміни, що охоплюють судинні, запальні, структурні та функціональні порушення [117–119]. Реплікаційна активність вірусу підсилює проникність судинної стінки, провокує інтенсивне запалення у вигляді «цитокінового шторму» та спричиняє виражену вазоконстрикцію [120]. Запальні реакції та ішемічні процеси створюють сприятливі умови для проникнення віріонів [121].

Такі патологічні зміни негативно позначаються на розвитку плода, викликаючи порушення плацентарного кровообігу на тлі постковідного ендотеліального ураження [112,204], що здатне спричинити внутрішньоутробну затримку росту [204], передчасне розродження [37] або, у тяжких випадках, внутрішньоутробну загибель плода через порушення функціональної здатності плаценти [122–123,250]. Виявлялися збільшення маси плаценти у жінок із підтвердженим COVID-19, що, ймовірно, є результатом компенсаторної реакції на фетальну гіпоксію [106–120].

При гістопатологічному дослідженні плацент виявляються зони інфаркту та кальцифікати, що формуються внаслідок локальних тромботичних і ішемічних процесів [85]. До типових змін також належать фібринові нашарування, мікроінфаркти, тромби, збільшення кількості синцитіальних вузликів у хоріальних ворсинках [168], аглютинація ворсинок, фібринозні відкладення та передчасне їх дозрівання [125–131]. Ці процеси спричиняють формування зон некрозу, зниження перфузії плаценти, що зумовлює

зменшення кількості функціональних ворсин та порушення обмінних і трофічних функцій [20, 121, 123–124].

У ряді клінічних досліджень, що включали повторне вивчення плацент жінок з позитивним результатом на COVID-19, зафіксовано численні прояви судинної мальперфузії: аваскулярні ворсинки, каріорексис, фібринові нашарування, гіпоплазія ворсин і вогнища хорангіозу [124, 126, 131, 128–129, 132–135]. Подібні розлади матково-плацентарного кровообігу, що проявляються мальперфузією, вважаються наслідком гіпоксичних станів [136, 171].

У період вагітності інфікування COVID-19 часто спричиняє розвиток вираженої гіпоксемії, що змінює розподіл кисню до плацентарної тканини, оскільки цей процес тісно пов'язаний із матковим кровотоком [136,171], функціональним станом фетоплацентарної системи та рівнем оксигенації організму матері [137–139]. Гіпоксичні стани, спровоковані вірусною інфекцією, можуть суттєво впливати на васкуляризацію та морфогенез плаценти, що, своєю чергою, справляє негативний вплив на плід [35,140–142].

Ознаки гіпоксії та ішемії можливо виявити в тканинах плаценти [252], зокрема у вигляді збільшення кількості синцитіальних вузликів. У крові плода при цьому часто фіксують підвищену кількість еритроblastів і наявність ядерних уламків, що свідчить про гіпоксичне ураження [120,123–124,126,136,139,171,259].

Морфофункціональні зміни, які виникають у вагітних із COVID-19, за патогенетичними ознаками нагадують клініку прееклампсії, у зв'язку з чим жінки, що мають прееклампсію [100,155], розглядаються як група з підвищеним ризиком при зараженні SARS-CoV-2 [142–145].

У випадку, якщо ураження плацентарної тканини перевищує 10% її об'єму, формується плацентарна недостатність — провідний фактор у виникненні затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода. Гіпоксичні стани у плода можуть розвиватися внаслідок плацентарних

інфарктів, передчасного її відшарування або дегенеративних змін у структурі [146,147].

Підвищення частоти передчасних пологів у зв'язку з перенесеним COVID-19 закономірно зумовлює збільшення народжень недоношених дітей або новонароджених зі ЗВУР [163–165]. Такі діти мають високий ризик розвитку неонатальної патології, зокрема: гіпотермії, гіпоглікемії, гіпокальціємії, поліцитемії, неонатальної жовтяниці, некротичного ентероколіту, тромбоцитопенії та порушення функції нирок [148].

Окремі науковці також відзначають зростання випадків неонатальних інфекційних ускладнень, зокрема сепсису [118,119]. У близько 75% новонароджених з групи ризику виявляються ознаки ентеральної недостатності [149].

Для запобігання таким ускладненням необхідна ретельна профілактика порушень стану здоров'я вагітної жінки, а також системна профілактика патологій у новонароджених: своєчасна корекція респіраторного дистрес-синдрому, мінімізація ризику розвитку внутрішньочерепних крововиливів [46], попередження септичних станів та порушень з боку шлунково-кишкового тракту.

На сьогоднішній день патофізіологічні процеси, що лежать в основі внутрішньоутробного програмування розладів у системі «мати – плацента – плід – новонароджений», залишаються недостатньо вивченими та потребують подальшого наукового уточнення [20].

У зв'язку з цим, існуюча інформація щодо патогенетичних механізмів поширення SARS-CoV-2 серед вагітних, змін у структурі та функціонуванні фето-плацентарного бар'єру, впливу вірусного навантаження на ембріональний і фетальний розвиток, а також клінічних особливостей неонатального періоду у дітей, народжених від інфікованих матерів, досі залишається фрагментарною та неоднозначною. Ці питання вимагають подальших ґрунтовних досліджень із застосуванням об'єктивних клінічних методів.

1.3. Особливості імунологічної відповіді у дітей, народжених від матерів, хворих на COVID-19.

Імунна система починає формуватися ще в антенатальному періоді. У фетальній крові присутня значна кількість імуносупресивних факторів, які стримують розвиток власного імунного захисту плода, що необхідно для забезпечення нормального внутрішньоутробного розвитку та уникнення імунологічного конфлікту з материнським організмом [157,187]. Формування імунної відповіді новонародженого значною мірою залежить від імуносупресивного стану, притаманного матковому середовищу. Після народження імунна система дитини характеризується незрілістю: вона потребує часу для адаптації до нових умов життя та взаємодії з численними зовнішніми антигенами [158,190]. У цей критичний період головну роль у захисті відіграє вроджений імунітет, що компенсує функціональну незрілість адаптивного імунного механізму [157,159].

Провідне значення у ранньому постнатальному захисті має пасивний імунітет, забезпечений материнськими імуноглобулінами класу G (IgG), які забезпечують новонародженому захист проти збудників, із якими контактувала мати впродовж життя. Для підтримки імунного захисту новонародженого в перші тижні життя та зменшення ймовірності інфекцій, активується еволюційно сформований механізм пасивної імунної передачі. Материнські антитіла, зокрема Ig, транспортуються до плода через плаценту та надходять у його організм під час грудного вигодовування [157,160]. Найбільш активна трансфер IgG через плацентарний бар'єр відбувається після 28-го тижня гестації [198].

Проте вроджений імунітет новонародженого, представлений антиген-презентуючими клітинами та фагоцитами, є як функціонально, так і кількісно недостатнім для повноцінного захисту організму [186,189]. У подальшому рівень материнських IgG поступово знижується й повністю зникає приблизно до шостого місяця життя, що збігається з періодом підвищеної захворюваності серед немовлят [31,160,191]. Формування ефективної противірусної та

антибактеріальної відповіді у дітей цього віку залежить від взаємодії компонентів вродженого та адаптивного імунітету [161,157].

До гуморальної ланки вродженого протівірусного захисту належать лізоцим, система комплементу, фактори некрозу пухлин (TNF- α , TNF- β) та інтерферон γ (INF- γ). Серед клітинних компонентів важливу роль відіграють макрофаги та природні кілери (NK-клітини). Набутий імунітет реалізується через імуноглобуліни класів A, E, M, G та T-лімфоцити (Т-хелпери, Т-кілери, Т-супресори) [157,159,162].

У новонароджених, особливо від матерів із тяжким перебігом COVID-19, виявляють зміни у складі популяцій Т-лімфоцитів, зокрема зниження рівнів CD4⁺ та CD8⁺ клітин [197,201]. Окремі дослідження повідомляють про посилену активність моноцитів та NK-клітин, що може сприяти розвитку запальних процесів у ранньому неонатальному періоді [195,196,202].

Після народження у новонароджених спостерігаються зміни в складі клітин крові, зокрема, у них переважають нейтрофіли. З початку другого тижня життя відбувається вирівнювання чисельності нейтрофілів і лімфоцитів, що отримало назву "перший перехрест". Це призводить до подальшого переважання лімфоцитів. Підвищена кількість гранулоцитів в крові новонароджених компенсує їх недостатню захисну активність. Абсолютна кількість моноцитів у новонароджених більша, ніж у дітей старшого віку, проте їх захисна активність залишається недостатньою для повноцінного імунного захисту [7].

При народженні рівень лізоциму, що відповідає за антибактеріальний захист, в крові новонароджених перевищує його концентрацію в материнській крові. З ростом і розвитком дитини в перші дні життя цей рівень поступово знижується до рівня, характерного для дорослої людини, до кінця першого тижня [34,159].

У порівнянні з дорослими, рівень Т-лімфоцитів у новонароджених знижений, однак через лімфоцитоз, характерний для віку, абсолютна кількість

T-лімфоцитів в крові новонароджених вища, ніж у дітей старшого віку [159,164].

Особливості T-лімфоцитів у новонароджених пояснюються наявністю великої кількості недозрілих форм, що потрапляють у кровообіг. Слабкість клітинної ланки імунітету робить немовлят більш вразливими до інфекцій, зокрема вірусних, бактеріальних та грибкових, для боротьби з якими необхідні функціонально зрілі T-лімфоцити [158].

У дітей раннього віку відзначається низький рівень TNF та INF- γ , а також їх недостатня активність, при цьому фагоцитоз залишається незавершеним, незважаючи на його високу активність [167].

IgA та IgM зазвичай не проникають через плацентарний бар'єр, тому власний гуморальний імунітет у новонароджених залишається незрілим [198-200]. Секреторні IgA відсутні при народженні, але з грудним молоком матері вони потрапляють в організм дитини. Додатковий захист забезпечується антитілами, зокрема IgA та IgG, які мають антибактеріальні та антивірусні властивості. Секреторні IgA діють безпосередньо на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту та дихальних шляхів, захищаючи їх від мікроорганізмів, що потрапляють ззовні, зокрема в носоглотку, кишечник та очі новонародженого [1,158].

Материнські IgG потрапляють в організм новонародженого через два основні механізми: перший — це проникнення антитіл через слизову оболонку кишечника за допомогою специфічних рецепторів, другий — поповнення рівня материнських антитіл, які раніше надходили через плаценту [168, 206].

Діти можуть демонструвати високі рівні анти-SARS-CoV-2 IgG, що надає їм тимчасовий імунний захист в перші кілька місяців життя [198, 199]. Потрапляючи в кровообіг плоду і новонародженого, материнські антитіла можуть виконувати різноманітні імунні функції, включаючи нейтралізацію антигену та клітинно-опосередковані нейтралізуючі ефекти. Різноманітність цих функцій підкреслює здатність антитіл забезпечувати комплексний імунний захист, особливо у дітей на грудному вигодовуванні [166].

У процесі грудного вигодовування у немовлят формується додатковий імунний захист завдяки IgA, які нейтралізують SARS-CoV-2 і захищають слизові оболонки дитини [177,179].

Важливо зазначити, що вірус SARS-CoV-2 не був виявлений у грудному молоці, тому грудне вигодовування не є протипоказаним, а навпаки, є рекомендованим для зміцнення імунного захисту новонародженого [203].

З шостого місяця життя у дитини поступово розвивається власна імунна система, і цей процес продовжується до досягнення пубертатного віку [161].

Материнські антитіла IgG транспортуються до кровообігу плода через зв'язування з рецепторами Fc-домену (FcR) неонатальних Fc-рецепторів (FcRn) [38], а також Fcγ-рецепторами, розташованими на поверхні синцитіотрофобласта - шару багатоядерних клітин плаценти [166].

Дослідження показали, що матері, які виношували хлопчиків, мали нижчі титри антитіл IgG проти SARS-CoV-2. Це спостереження свідчить про ослаблену імунну відповідь на SARS-CoV-2 у матерів з плодами чоловічої статі, що, у свою чергу, вказує на те, що стать плоду може впливати на материнську реакцію антитіл під час вагітності. У жінок, інфікованих SARS-CoV-2, які виношували хлопчиків, спостерігалася підвищена продукція антитіл, проте їх ефективність транспортування через рецептори типу Fcγ була знижена, що призводило до виявлення їх в більшій кількості в організмі вагітної жінки з хлопчиком. Ці результати пояснюють, чому передача IgG проти SARS-CoV-2 через плаценту була знижена під час вагітності хлопчиком, а рівень захисних Ig у хлопчиків був нижчий порівняно з дівчатами [10, 206].

Крім того, матері з плодами чоловічої статі мали знижену швидкість зв'язування та глікозилювання FcR-рецепторів [38] після інфікування SARS-CoV-2, а також менші темпи передачі IgG через плаценту. Ці зміни пояснюються наявністю більшої кількості рецепторів типу Fcγ у плацентах матерів з хлопчиками, які, однак, менш ефективно транспортують антитіла порівняно з Fc-рецепторами, виявленими в плацентах матерів, що виношували дівчаток [206].

Організм виробляє IgG та IgM як специфічну імунну відповідь на вірусне вторгнення. IgG легко долають плацентарний бар'єр до плоду. Молекули IgM мають більшу за вагою розміри молекули, що утруднює проходження антитіл через плацентарний бар'єр [169].

IgG належать до антитіл пізньої фази імунної відповіді. Їх продукцію забезпечують клітини імунної пам'яті. Максимальні показники специфічних IgG реєструються у періоди регресу клінічних проявів захворювання і в період реконвалесценції. Утримання високих титрів специфічних IgG після перенесеного гострого запального процесу відмічаються при рекурентних інфекціях або в період загострення хронічного процесу [170]. Власні IgG виробляється пізно і виявляються у крові пацієнта лише к кінцю першого тижня після інфікування [169].

IgM синтезуються плазматичними клітинами при першому контакті з патогеном, активують систему комплементу для забезпечення реалізації комплемент-залежної цитотоксичності. Виявлення високих концентрацій IgM відбувається з 3 – 6-го дня після інфікування вірусом. [190, 191]. Це можна використовувати як індикатор раннього виявлення інфікування вірусом. Якщо тест на IgM у новонародженого позитивний, можна запідозрити внутрішньоутробну інфекцію. Далі рівень IgM знижується на фоні підвищення вмісту специфічного IgG. Визначення високого рівня IgG при зниженні показників антитіл інших класів свідчить про схильність до хронізації інфекційного процесу [157, 161, 187].

Якщо тест на IgG виявляється позитивним, а на IgM негативним, це свідчить про відсутність підтвердження внутрішньоутробної інфекції. В разі швидкого зниження рівня IgG при негативному результаті на IgM, первісний діагноз є помилковим, і інфікування внутрішньоутробним вірусом не відбулося [137].

Відомо, що IgM не здатний проникати через плацентарний бар'єр і не виявляється протягом перших 3 днів після інфікування [169]. Однак високий рівень IgM через 2 години після народження може бути свідченням

внутрішньоутробної інфекції, при цьому новонароджений активно продукує антитіла як відповідь на вірусну атаку [172, 173].

Пандемія COVID-19 викликала значний інтерес до механізмів взаємодії вірусу з клітинами імунної системи. SARS-CoV-2 має специфічну тропність до епітеліальних клітин типу 1 та альвеолярних клітин [36], проявляючи тропізм як до епітелію, так і до клітин імунної системи.

Згідно з наявними дослідженнями та сучасними знаннями про SARS-CoV-2, імунні відповіді виникають через взаємодію вірусних часток, зокрема спайк-білка (S) вірусу, з рецепторами людини – ангіотензин-перетворюючим ферментом 2 (ACE2) [32]. Це відбувається в слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, кишечнику, нирках, плаценті та піхві, тоді як внутрішня частина вірусу, білок N (нуклеокапсид), не бере участі у цих процесах [85, 157, 174].

З моменту початку взаємодії з клітинами, ініціюється процес пошкодження, головним чином у дендритних клітинах, які є основними імунними клітинами, що відповідають за розпізнавання інфекційного агента [175, 176].

Протизапальна та противірусна відповідь організму відбувається у два основних етапи: 1) фаза викиду інтерферону (ІФ), що характеризується активацією цитокінів та підвищенням температури тіла; 2) фаза активації натуральних кілерних клітин (NK), які блокують розмноження вірусу і сприяють його знищенню [177]. Взаємодія ІФ та активність NK-клітин формують неспецифічний імунітет, забезпечуючи організм захистом від вірусу та попереджаючи клінічні прояви інфекції. Якщо цей механізм порушується, можливі ускладнення або розвиток захворювання з типовими симптомами коронавірусної інфекції [155, 177-179].

З 3-5 доби після проникнення вірусу в організм активуються гуморальні фактори, які залучають Ig і запускають «протективний» імунітет. На цьому етапі кілерні клітини (CD8+) за допомогою Т-антигенів розпізнають рецептори інфікованих клітин та забезпечують їх нейтралізацію. Паралельно з

цим відбувається активація гуморальної ланки імунітету, що призводить до підвищення рівня захисних Ig [177].

Активація клітинного імунітету є відповіддю на вірусну інфекцію. Імунні клітини розпізнають вірусно інфіковані клітини та намагаються їх знешкодити. Основною метою вірусу є не руйнування здорових клітин, а інтеграція його РНК в генетичний матеріал клітини та взаємодія з нею. Спочатку клітини імунної системи повинні виявити та нейтралізувати інфіковані клітини організму господаря [179, 180, 181, 206].

Плазмацитоїдні дендритні клітини, які є основними елементами імунної системи, разом з інтерлейкін-продукуючими клітинами (NIPC) виробляють ІФ як відповідь на вірусну інфекцію. Синтез ІФ ініціюється при активації специфічних рецепторів Toll-like receptors (TLR) на поверхні цих клітин, що призводить до стимулювання специфічної біологічної відповіді та розпізнавання вірусу [174, 182 - 184].

Щодо тропізму до клітин, уражених COVID-19, основною «клітиною-переносником» є макрофаг (monocyt-derived inflammatory macrophage) з моноцитарного ряду, який має високу тропність до епітеліальних клітин. Взаємодія через хемокінові рецептори спрямовує макрофаги до органів, уражених вірусом, зокрема до органів з підвищеним кровообігом, таких як легені, печінка, нирки, серце та судини, рідше - до головного мозку [192, 193].

Макрофаги містять цитокіни, які при їх викиді можуть спровокувати розвиток «цитокінової бурі», що веде до формування характерної клінічної картини, зокрема розвитку ДВЗ у тканинах органів, активованих вірусом [8, 181, 178].

Тяжкість перебігу COVID-19 залежить не стільки від наявності вірусу в організмі, скільки від типу та інтенсивності імунної відповіді на інфіковані клітини та викид цитокінів - інтерлейкінів (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-1 β , а також TNF (tumor necrotic factor) [177, 179, 185, 257].

На поверхні макрофагів є рецептори TLR, через які вірус потрапляє всередину клітини. Рецептори TLR-4 або TLR-7 є індивідуальними та

генетично специфічними для кожної людини [30]. При взаємодії макрофага з частинками вірусу утворюється інфламосома (inflammosome), що веде до викиду прозапальних цитокінів, що є основою розвитку «цитокінової бурі», місцевих токсичних реакцій і порушень функцій органів на місцевому рівні.

Епітелій верхніх дихальних шляхів та лімфоглоточне кільце беруть участь у первинному контакті з навколишнім середовищем. Лімфоїдна тканина верхніх дихальних шляхів (NALT), разом із кишковою (GALT) і бронхіальною (BALT), утворюють лімфо-епітеліальний комплекс, що забезпечує місцевий імунний захист у новонароджених [177].

У дітей, на відміну від дорослих, вірус одразу потрапляє в нижні дихальні шляхи. Це зумовлено фізіологічними особливостями дитячого організму, зокрема значно нижчою щільністю рецепторів ACE2 порівняно з дорослими, через що вірус не має змоги ефективно прикріплюватися до клітин за допомогою своєї спайк-зони [31]. Це пояснює, чому діти рідше хворіють на Covid-19 у ранньому віці, а також різницю у розвитку симптомів у дітей і дорослих [177].

Активация коронавірусної інфекції може бути спровокований порушенням хемотаксичної активності нейтрофілів та дефіцитом клітинного імунітету, що проявляється у зниженні кількості регуляторних популяцій Т-хелперів, Т-супресорів або порушенні їх проліферації [179].

В лабораторних даних хворих на COVID-19 виявляють: підвищений рівень прозапальних інтерферонів IF- γ (інтерферон-гамма), IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β , TNF, а також виявляється лейкоцитоз у загальному аналізі крові (ЗАК), підвищення рівня нейтрофілів і моноцитів при зниженні кількості лімфоцитів та еозинофілів [181, 185].

Діти, що народжуються від матерів, інфікованих COVID-19, знаходяться під підвищеним ризиком інфекцій у ранньому віці через незрілий імунітет. Ці діти мають низький рівень інтерферонів, що знижує їх здатність до ефективного противірусного захисту [194, 203].

Імунітет проти SARS-CoV-2 формуються як через антитіла, так і через Т-клітини. Дослідження показали, що після захворювання на SARS CoV-2 може зберігатися до двох років [194]. Діти, що народжуються від матерів, які перехворіли на COVID-19, отримують тимчасовий пасивний імунітет завдяки антитілам IgG, переданим через плаценту.

Грудне вигодовування є важливим джерелом антитіл, що сприяють формуванню імунного захисту дитини [177-180]. Залишається необхідність в подальшому спостереженні за дітьми групи ризику щодо COVID-19, оскільки довгострокові наслідки для їх імунної системи ще вивчаються.

1.4. Характер перебігу SARS-CoV-2 інфекції в неонатальному періоді у немовлят.

Дослідження особливостей розвитку COVID-19 у вагітних жінок і їхніх немовлят, а також вивчення закономірностей постнатальної адаптації дітей у умовах інфекційного процесу, необхідне для оцінки потенційних ризиків для фізіологічного розвитку дитини після народження, а також змін у процесах її адаптації в результаті впливу вірусу. Визначення впливу SARS-CoV-2 на здоров'я новонароджених доцільно здійснювати в контексті взаємодії системи «мати–плід–немовля». Перинатальна передача SARS-CoV-2 може відбуватися як трансплацентарно, так і через контакт з аерозольними краплями, що містять вірус після народження [205].

Згідно з клінічними спостереженнями, інфекція COVID-19 у новонароджених зазвичай протікає у легкій або безсимптомній формі [206, 256]. За даними літератури, лише у 44 з 2287 дітей (1,9%) з досліджуваної групи були виявлені позитивні вірусні тести у дітей, народжених від матерів з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 [207].

Дослідження китайських вчених показали, що до 13% випадків інфікування новонароджених SARS-CoV-2 протікають без будь-яких симптомів. Однак справжня поширеність безсимптомних форм та тривалість

доклінічного періоду у немовлят залишається невідомою, оскільки діти без симптомів не піддаються стандартному тестуванню [163, 206].

Доведено, ризик неонатальної інфекції SARS-CoV-2 через перинатальну чи постнатальну передачу залишається низьким за умови дотримання рекомендованих запобіжних заходів. Проте, надання медичної допомоги дітям у випадку зараження залишається складним питанням [208].

Відомо, що перебіг неонатального періоду у дітей, народжених від матерів з COVID-19, здебільшого є легким або безсимптомним [209, 210], але існують побоювання щодо можливого погіршення функції дихальної системи внаслідок субклінічного перебігу захворювання, що може бути ускладнене обмеженими варіантами лікування. Тому новонароджені від матерів з COVID-19 часто відносяться до «групи ризику» [211]. У той же час, інфіковані новонароджені, навіть якщо не мають симптомів або мають незначні клінічні прояви, можуть зберігати гіпоксемію протягом різного періоду і бути безсимптомними носіями вірусу в епітелії дихальних шляхів, з тривалим безсимптомним виділенням вірусу [212, 213].

Метааналіз 176 досліджень, що документують підтверджені випадки неонатальних інфекцій SARS-CoV-2, показав, що 30% випадків були пов'язані з вертикальною передачею вірусу, а у 35% інфікованих новонароджених спостерігалися симптоми COVID-19 [208-211].

У більшості новонароджених, у яких спостерігалися симптоми, найпоширенішими клінічними проявами були респіраторний дистрес, лихоманка [100], ураження серцево-судинної системи [224, 256], харчова непереносимість, неонатальна жовтяниця та зміни в гематологічних показниках [212].

Інші дослідження також зазначають, що серед основних симптомів у новонароджених, інфікованих SARS-CoV-2, були лихоманка, шлунково-кишкові розлади, респіраторні і неврологічні прояви [211, 254-256].

Існують повідомлення про випадки дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у новонароджених із поліорганною дисфункцією, що призвело до смерті дитини [8, 213].

Літературні джерела також повідомляють про ймовірне постнатальне зараження SARS-CoV-2 у доношених або пізніх недоношених дітей з подальшим розвитком дихальної недостатності. У таких випадках також було виявлено затемнення за типом «матового скла» на рентгенівських знімках грудної клітки [206, 256].

Серед інших серйозних ускладнень зареєстровано випадок тяжкого енцефаліту з цитотоксичним набряком головного мозку у новонародженого, інфікованого COVID-19. У цьому клінічному випадку у новонародженого із підтвердженою інфекцією COVID-19 та гострими судомами, на МРТ в нього було виявлене пошкодження мозолистого тіла та двосторонніми аномаліями білої речовини головного мозку. Це свідчить про те, що неврологічні симптоми, зокрема рефрактерні судоми та цитотоксичний набряк головного мозку, могли бути результатом поєднання інфекції та імунної відповіді [214-215].

Стан новонароджених, чиї матері були інфіковані COVID-19, зазвичай описується як нормальний; проте є повідомлення про випадки захворювання та окремі летальні випадки серед інфікованих новонароджених [216-218].

У матерів, які мали позитивний результат на SARS-CoV-2, можуть спостерігатися передчасні пологи та затримка внутрішньоутробного розвитку. Це обумовлено гіперперфузією плаценти і хронічною гіпоксією, що знижують надходження необхідних поживних речовин до плода [219]. Порушення транспорту кисню через плаценту та стан внутрішньоутробної гіпоксії можуть призвести до асфіксії під час народження, що вимагає термінового застосування реанімаційних заходів [219, 256].

Мультисистемний запальний синдром у новонароджених (MIS) є постінфекційним імуноопосередкованим станом, що спостерігається у новонароджених після трансплацентарної передачі антитіл від матері.

Летальність серед новонароджених з синдромом MIS становить від 1,5% до 2% [8, 221-222]. Виникає після перенесеної гострої коронавірусної інфекції і має клінічні ознаки симптому поліорганної недостатності [254-255].

Вірус SARS-CoV-2 проникає в організм через слизові оболонки дихальних шляхів, альвеолоцити I та II типу, а також ентероцити тонкої кишки. За допомогою рецепторів ACE-2 він потрапляє в кровотік, спричиняючи ураження більшості внутрішніх органів. Взаємодія вірусу з ACE-2-рецепторами органу-мішені (які розташовані на поверхні ендотеліоцитів) активує запальний процес, що супроводжується викидом значної кількості запальних цитокінів [43, 257], що часто призводить до так званої «цитокінової бурі», на фоні якої розвивається синдром поліорганної недостатності. Це порушує мікроциркуляцію в судинах легень, серця, мозку, шлунково-кишкового тракту та нирок [254-255]. Ураження органів дихання спричиняє гіпоксемію [151], що ще більше посилює дисбаланс функціонування органів [42, 27, 256].

У дітей вірус може потрапляти в нижні дихальні шляхи через особливості їх фізіологічного розвитку та нижчу щільність рецепторів ACE-2, ніж у дорослих, що ускладнює прикріплення вірусу до клітин через «шипи» S-білка оболонки та цим самим менше уражує дитячий організм [8, 228].

У новонароджених клініко-лабораторні ознаки раннього MIS синдрому можуть проявлятися від самого народження і до 3-го дня життя. Пізній MIS синдром діагностується після 3-го дня і до 1-го місяця життя новонародженого [8, 223].

Зазвичай MIS розвивається через 2–6 тижнів після гострої фази COVID-19, внаслідок надмірної адаптивної імунної відповіді організму. Встановлений зв'язок між розвитком MIS та перенесеною інфекцією COVID-19 дає підстави вважати, що патогенез цього синдрому зумовлений постінфекційною імунною дисфункцією [235-236, 256].

Симптоми MIS варіюють за ступенем тяжкості. Для доношених новонароджених зазвичай характерний легкий перебіг, тим часом як у

передчасно народжених дітей спостерігається найтяжчий варіант перебігу, що супроводжується розвитком серцево-судинної дисфункції [223, 258].

Запальна реакція при MIS відрізняється від класичної «цитокінової бурі», що спостерігається при важкій гострій фазі COVID-19, головним чином тим, що, на відміну від неї, вона рідше зачіпає дихальні шляхи, що є характерним для дітей старшого віку та дорослих [224].

Цей стан може виникати внаслідок передачі антитіл до SARS-CoV-2 від матері (IgG) або через антитіла, які утворюються у самого новонародженого після інфікування вірусом після народження (що свідчить про наявність активної інфекції у дитини, проявляючись специфічними IgM) [233, 234].

Процес розвитку інфекції має стадійний характер. Початкове інфікування (фаза I) COVID-19 у дітей може протікати без симптомів або з наявністю легких ознак. Легенева фаза (фаза II) проходить легко або взагалі без клінічних проявів, що відсутні у багатьох малюків. Вивільнення цитокінів, стимуляція макрофагів, нейтрофілів і моноцитів разом з активацією В-клітин і плазматичних клітин, що виробляють антитіла, призводить до гіперімунної відповіді організму на стадії III [225, 256].

У новонароджених, які зазнали перинатальної інфекції SARS-CoV-2, виявляються антитіла, і є ймовірність, що у них можуть проявитися пізні симптоми патології з клінікою MIS-синдрому, що описується в літературі у дітей різного віку. Дослідження вказують на подібні симптоми у новонароджених з лихоманкою та запаленням внутрішніх органів, зокрема міокардитом, що клінічно проявлялося підвищенням біомаркерів запалення, високими рівнями тропоніну I та натрійуретичного пептиду [8, 224-225].

Захворювання, спричинене COVID-19, викликає порушення газообміну, зниження оксигенації у матері, що призводить до викиднів на ранніх етапах вагітності або дистресу плода, а також збільшення ймовірності кесаревого розтину або затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) [244-246].

Ендотеліальний вплив SARS-CoV-2 на організм сприяє розвитку коагулопатії, індукованої комплементом, що в подальшому призводить до

утворення мікротромбів. Залежно від тяжкості та типу обструкції це може створювати загрозу розвитку ЗВУР плода, маловоддя, порушення серцевого ритму та навіть призвести до загибелі плоду [247].

Легка форма захворювання у новонароджених забезпечує кращий прогноз, ніж у дітей старшого віку, бо дихальні шляхи є основною мішенню для розвитку важкої форми гострого респіраторного синдрому при COVID-19, що рідко спостерігається у немовлят. Але у новонароджених найчастіше вражається серцево-судинна система, що є основною причиною важких і небезпечних для життя ускладнень інфекції, з ураженням серця та коронарних судин [8, 59, 226, 227, 256].

Ураження респіраторної системи, якщо воно мало місце, проявлялося у новонароджених як гостра респіраторна вірусна інфекція, з симптомами респіраторного дистресу [256], що пов'язано з незрілістю легень через передчасні пологи та вплив внутрішньоутробної гіпоксії [8, 57, 216]. Пряме ураження легень спостерігається дуже рідко. Відомо, що у новонароджених часто спостерігається транзиторне тахіпное, яке виникає у дітей від матерів, що перенесли інфекцію, зокрема COVID-19, під час вагітності [8, 216].

У важких випадках виявлялися ознаки ураження нижніх дихальних шляхів із дихальною недостатністю. Пневмонія після COVID-19 у новонароджених фіксувалася дуже рідко. Як правило, важка форма коронавірусної інфекції виникала на фоні вроджених аномалій розвитку дитини. Ризик розвитку ускладнень підвищувався у недоношених дітей з пологовими травмами або з бронхо-легеневою дисплазією [228, 229].

Підвищену настороженість щодо негативного перебігу мультисистемного запального синдрому після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19 викликали діти, що мали лихоманку, системне запалення, загальну слабкість, млявість і блідість, знижений артеріальний тиск, гепатомегалію та симптоми ураження шлунково-кишкового тракту, зокрема діарею та кишкову непрохідність. Крім клінічних ознак, у цих дітей в

сироватці крові спостерігалось підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду, що є маркером дисфункції лівого шлуночка серця [8, 224, 229-230].

Лабораторні результати вказували на лейкоцитоз (20%), лімфопенію, тромбоцитопенію, підвищення рівня креатинфосфокінази (20%), ферментів печінки (16%) та рівнів С-реактивного протеїну (СРП) або прокальцитоніну (12%) [7-8, 15, 254]. Описані випадки дисемінованого внутрішньосудинного згортання та навіть летальні наслідки у новонароджених [8, 219-220, 224, 254].

За даними авторів, збільшення рівня D-дімеру, фібрину лабораторно виявлялося у пацієнтів з MIS, що призводило до венозних тромбоемболій і дисемінованого внутрішньосудинного згортання, а також свідчить про активацію тромбоутворення при тяжкому перебігу COVID-19. Водночас з порушенням згортання крові фіксували гіпоальбумінемію, тромбоцитоз, лімфопенію та підвищені рівні феритину [254]. Виявлені зміни в показниках ниркової та печінкової функції, а також значне підвищення маркерів гострого запалення, таких як нейтрофільний лейкоцитоз, СРП, прокальцитонін і IL-6, що є наслідками розвитку «цитокінової бурі» [224, 231, 256-257].

Мультисистемний запальний синдром (MIS), виявляється у новонароджених здебільшого в неповній формі з більш тривалішою лихоманкою та високою частотою проявів ішемічної хвороби серця [232].

У клінічних проявах спостерігається ураження двох і більше органних систем, що можуть мати різноманітні варіанти. У дітей були виявлені симптоми ураження респіраторного тракту, включаючи набряк легень з ателектазами, а також менінгеальні прояви та інші ознаки пошкодження нервової системи, зокрема судом. З боку серцево-судинної системи фіксувались серозне запалення міокарду, порушення функції шлуночків, утворення аневризм коронарних судин, що супроводжувалося розвитком шокового стану. За даними літератури, крім ушкоджень міокарду та кардіогенного шоку, можуть бути діагностовані кардіоміопатії, аритмії, а в окремих випадках — серцева недостатність [235, 258]. Окремі пацієнти мали

симптоми гострої ниркової недостатності, запалення мезентеріальних лімфовузлів, коліт, асцит, порушення жовчовиділення та зміни на шкірі [8].

Лабораторні дослідження виявили підвищення рівнів запальних маркерів в крові, зокрема швидкості осідання еритроцитів, концентрації С-реактивного білка, прокальцитоніну, феритину, лактатдегідрогенази; спостерігалася лімфоцитопенія, тромбоцитопенія, нейтрофілія; також було зафіксовано підвищення рівнів натрійуретичного пептиду, D-димеру, а також порушення електролітного балансу з гіпонатріємією [8, 224, 236, 243].

Транзиторна недостатність клапанів серця була зафіксована у 67% пацієнтів. Фракція викиду лівого шлуночка знижувалася у 80% хворих, а фракція укорочення — у 53%. У 93% дітей виявлені аномалії коронарних артерій [237]. Патологічні зміни на електрокардіограмі спостерігалися у 60% пацієнтів [238].

Збільшення рівнів запальних маркерів [256] та розвиток «цитокінової бурі» призводили до гіпотензії та шокowego стану (що спостерігалось у 20–100% пацієнтів згідно з різними джерелами) через гостру дисфункцію міокарда або системну реакцію гіперзапалення і вазодилатації. Розширення коронарних артерій та/або утворення аневризм описували у 6–24% хворих, а аритмії виникали у 17–60% випадків [239, 240, 258].

Особливо занепокоєння викликає той факт, що пацієнти, які пережили COVID-19, можуть бути піддані високому ризику розвитку стійких пошкоджень міокарда: неповне відновлення розглядається, як наслідок тривалого запалення серцевого м'яза, що викликане вірусно-індукованою аутоімунною реакцією, з хронічним перебігом. Гострий міокардит часто розвивається менше ніж через тиждень після появи симптомів запалення (лихоманка або шлунково-кишкові симптоми) [242].

Окрім того, інфікування COVID-19 під час вагітності може суттєво підвищити ймовірність передчасних пологів, що ще більше підкреслює необхідність надання термінової медичної допомоги передчасно народженим дітям та їхнім матерям під час пандемії [243, 244]. Ускладнення, пов'язані з

цим, включають ризик інвалідності, затримку внутрішньоутробного розвитку, дефекти імунної системи, що призводять до зниженої здатності протистояти інфекціям, а також незрілість і пошкодження нервової системи, що виникають через передчасне народження, які ускладнюють ріст малюка та є основною причиною смертності серед новонароджених, особливо в випадках відсутності сумісного перебування матері і дитини [245-250].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

Підсумовуючи огляд наукових джерел, можна зробити висновок, що вірус SARS-CoV-2 впливає на організм людини, зокрема системи «матиплацента-плід-новонароджений» під час вагітності, що призводить до порушень адаптації дитини після народження. Характер і ступінь впливу, а також наслідки для здоров'я дитини недостатньо вивчені. Аналіз наукової літератури показує різноманітність клінічних проявів та ускладнень захворювання, що робить вивчення цього питання актуальним. Виявлення специфічних маркерів ризику та розуміння механізмів ураження органів є важливими завданнями для поліпшення діагностики, запобігання розвитку захворювання та потенційних віддалених наслідків COVID-19 у дітей, народжених від матерів, які перенесли інфекцію.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна організація і дизайн дослідження.

У дослідженні за допомогою системного аналізу результатів клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних методів дослідження, морфогістологічного дослідження плацент жінок, з КППВ, проведена оцінка всіх складових системи «мати-плід-плацента-новонароджений» для отримання повної інформації про постнатальну адаптацію новонароджених дітей у неонатальному періоді від матерів з COVID-19 в різні терміни вагітності. Комплексно аналізувалися материнські анте-, перинатальні ФР та характер порушень в плаценті, що діють на внутрішньоутробний розвиток плода та здоров'я новонародженого в постнатальному періоді. В ході роботи згенерована спеціальна математична модель порушень адаптації у новонароджених, що допоможе прогнозувати формування постнатальних ускладнень та можливість коригувати наявні зміни з боку органів і систем немовлят протягом РНП.

Дизайн дослідження затверджено і схвалено Комісією біоетичної експертизи наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 153 від 29 листопада 2021 року).

Методологія роботи та методика дослідження сформована на основних принципах доказової медицини та біо- та медичної етики.

При роботі над дисертацією, дослідницька робота відбувалася на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», зараз установа змінила назву і з вересня 2024 року має назву - ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН

України». Дослідження проводилися сумісно з кафедрою педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця.

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ О.О. Богомольця, МОЗ України: «Характеристика стану здоров'я дітей, що перенесли COVID–19, та обґрунтування лікувально-реабілітаційних заходів», № держреєстрації 0122U000486, роки виконання - 2021-2025 рр.

Для досягнення мети дослідження проведено порівняльне, ретроспективно-проспективне, обсервативно-аналітичне, когортне, рандомізоване, відкрите, неконтрольоване клінічне дослідження.

В дослідженні брали участь 145 новонароджених, серед яких 120 від матерів, які перенесли КІПВ та 25 новонароджених, матері яких не хворіли на COVID-19 та були здорові. В процесі дослідження 4 новонароджених вибуло з дослідження для подальшого лікування в профільні заклади, але це ніяк не вплинуло на розрахунки дослідження (статистично прогнозована та розрахована група дослідження вимагала 130 пацієнтів).

Дизайн дослідження. Дослідження включало 2 підготовчих та основний етапи написання роботи, обґрунтування висновків дослідження та підготовка рекомендацій для профілактики порушень постнатальної адаптації новонароджених «групи ризику» по COVID-19.

На підготовчому етапі №1 виконання дисертаційного дослідження проводився аналітичний огляд літератури по темі роботи. Вивчалася інформація даних новітньої літератури з питань епідеміології і взаємодії вірусу SARS-COV-2 та його дією на організм людини, характером і особливостями впливу на стан здоров'я вагітних та їх немовлят. Була проаналізована закордонна та вітчизняна науково-дослідницька література за темою дисертації під час розпалу інфекції SARS-COV-2 з 2021-2024 рр. Систематизувалися дані та проводився моніторинг змін з боку органів і систем організму дитини, які формували порушення адаптації у

новонароджених під впливом дії перенесеної матерями SARS-COV-2 інфекції та проведена верифікація за допомогою додаткових методів діагностики.

На підготовчому етапі №2 була сформована тема роботи, визначена головна мета і завдання дослідницької роботи, були заплановані дизайн дослідження, визначенно предмет та об'єкт дослідження, проводилася розробка критеріїв включення та виключення груп новонароджених в дисертаційне дослідження, вибір необхідних методів дослідження. Проводилася систематизація і обґрунтування завдань роботи. Визначено значення дослідження та наукова новизна з використанням в практичній діяльності сумісних дисциплін в майбутньому.

Основний етап дослідження – систематизація і результатів власного дослідження, морфологічних показників плацент, даних обстеження жінок і їх новонароджених, розробка прогностичної моделі діагностики порушень постнатальної адаптації новонароджених на тлі предикторів порушень в системі «мати-плацента-плід-новонароджених» під час інфікування на COVID-19. Вивчення та систематизація отриманих матеріалів дослідження проводилося в 4 основних етапи:

На I етапі ретроспективно проведені оцінка клініко-лабораторних особливостей перебігу вагітності в жінок, що перенесли, а також стан фето-плацентарного комплексу, морфологічні та гістохімічні особливості змін у плацентах жінок під впливом дії SARS-COV-2.

На II етапі проводився клініко-епідеміологічний аналіз анте-, перинатальних факторів ризику та їх вплив на постнатальну адаптацію новонароджених дітей від матерів, які перенесли КІПВ в різні триместри вагітності.

На III етапі аналізувалися особливості перебігу РНП в новонароджених від матерів з SARS-COV-2 інфекцією впродовж вагітності, проводилась клінічна оцінка стану дітей при народженні, показників фізичного розвитку у дітей, клініко-лабораторних показників (загального аналізу, біохімічних показників крові, рівнів імуноглобулінів), порушень постнатальної адаптації

новонароджених за даними клініко-лабораторних, інструментальних методів обстеження.

Особливості ранньої клінічної адаптації визначали за оцінкою перинатальних станів і розвитку порушень функції органів і систем новонароджених протягом РНП.

Проведена проспективна оцінка та систематизація прогностичної інформативності анамнестичних, клініко-лабораторних, морфологічних, інструментальних предикторів порушень перебігу РНП в новонароджених. Отримані результати дослідження статистично аналізувалися, наступним кроком- прогнозувались можливі порушення адаптації у новонароджених в РНП для їх раннього виявлення, своєчасного надання необхідного комплексу медичної допомоги новонародженим «групи ризику» та профілактики можливих ускладнень.

I	Ретроспективна оцінка клініко-лабораторних особливостей перебігу вагітності в жінок, що перенесли COVID-19, а також стан фето-плацентарного комплексу, морфологічні та гістохімічні особливості плацент жінок під впливом дії SARS-COV-2.
II	Клініко-епідеміологічний аналіз анте-, перинатальних факторів ризику та вивчення їх впливу на постнатальну адаптацію новонароджених дітей від матерів, які перенесли COVID-19 у різні періоди вагітності.
III	Вивчення особливостей перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених від матерів, що перенесли SARS-COV-2 інфекцію під час вагітності.
IV	Розробка інтегрованої прогностичної моделі прогнозування порушень адаптації у новонароджених «групи ризику». Створення алгоритму медичного супроводу для дітей цієї групи.

Рис.2.1. Схема дизайну наукового дослідження.

На IV етапі – розроблена прогностична модель з використанням встановлених предикторів порушення перебігу РНП в новонароджених у хворих на КППВ майбутніх матерів (обробка даних роботи за допомогою

стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень) і алгоритму медичного супроводу для новонароджених з порушеннями адаптації та змінами перебігу раннього неонатального періоду. Дізайн наукового дослідження представлений на рисунку 2.1.

Для досягнення мети дослідження було проаналізовано 141 історій пологів і карт розвитку новонароджених. Сформовані дві групи: основну, в яку увійшли діти від матерів, які були хворі на КППВ та групу порівняння, діти від матерів без COVID-19. Основна група була розподілена на 3 групи в залежності від термінів інфікування на КППВ. Супроводу за дітьми велось з моменту народження протягом РНП.

2.2. Клінічна характеристика обстежених груп жінок.

Усього брали участь 141 вагітна жінка, хвора на КППВ. Усі учасниці були проінформовані та надали письмову згоду на участь у дослідницькій роботі та обробку персональних даних. Протокол та хід роботи узгоджено і підтримано керівництвом закладу та оформлено відповідно до вимог Гельсінської декларації.

До основної групи увійшло 116 жінок. Основна була розподілена на 3 групи від часу захворювання на КППВ, та їхні доношені новонароджені діти: I група – 30 жінок, що захворіли на COVID-19 від 1 до 13 тижнів (1 триместр) вагітності; II група – 43 вагітні, які хворіли в термінах з 14 по 27 тижень (2 триместр) вагітності; III група – 43 вагітні, що захворіли на COVID-19 на 28 - 42 тижнях (3 триместр) вагітності. Усі жінки основної групи мали певні проблеми протягом вагітності та фактори ризику (ФР), які впливали на постнатальну адаптацію їхніх немовлят.

Контрольна група – 25 здорових матерів, які не хворіли на КППВ.

Вік пацієнток становив від 18 до 41 років. Всі вагітності були одноплідними, терміновими (38 - 41 тижень).

Під час вагітності всім пацієнткам проводили ультразвуковий моніторинг та ретельно обстежували стан плода апаратами Canon i600 та Philips HD11XE.

У комплексі загального обстеження аналізувався стан вагітної під впливом дії вірусу SARS-COV-2. У всіх жінок основної групи COVID-19 інфекція була підтверджена (ПЛР, ІФА чи експрес-тест), проводився лабораторний контроль загальних і біохімічних показників (печінковий, нирковий профілі, коагулограма, імунограма) крові.

Крім того, проводилася оцінка клінічних проявів SARS-COV-2 захворювання: від безсимптомного (з легкими проявами ГРВІ при задовільному стані), лихоманкою до 38 С та трахеобронхітом при середньо-тяжкому стані до тяжкого перебігу (з гектичною лихоманкою та ознобом, пневмонією та дихальною недостатністю).

2.3. Клінічна характеристика обстежених новонароджених.

Ретроспективно досліджено 145 карт розвитку новонароджених. Супровід вівся з моменту народження дитини протягом РНП, 4 дитини вибули з дослідження у зв'язку з необхідністю подальшого лікування в профільному закладі, але це ніяк не вплинуло на розрахунки дослідження (статистично прогнозована та розрахована група дослідження вимагала 130 пацієнтів).

В остаточно сформовану основну групу дослідження увійшли доношені новонароджені діти ($n = 116$) від матерів, що хворіли на КППВ в 1 - 2 - 3 триместрах вагітності. Новонароджені основної групи поділені по групах в залежності від термінів вагітності матерів протягом захворювання на КППВ (відповідно група I, II та III), так:

I група (1 триместр) - діти від матерів, що захворіли КППВ на 1-13 тижнів вагітності, $n=30$.

II група (2 триместр) - новонароджені, від матерів, хворих в термінах з 14-27 тижнів вагітності, $n=43$.

III група (3 триместрі) - діти від матерів, що захворіли на COVID-19 на 28-42 тижнях вагітності, $n=43$.

Контрольна група – здорові доношені новонароджені, матері були здорові та не хворіли на КППВ, $n = 25$.

Розподіл відбувався з урахуванням анамнестичних даних захворювання вагітної чи даних виписок з медичних карт амбулаторного/ стаціонарного хворого № 027/0), підтвердження на захворювання SARS-COV-2 – швидким тестом чи ІФА- дослідженням.

Критерії включення дітей: доношені новонароджені з гестаційним віком > 37 тижнів, матері хворіли на КППВ на різних термінах гестації.

Критерії виключення: передчасно народжені новонароджені, діти з вродженими вадами розвитку, підозрюваною та/або підтвердженою специфічною перинатальною інфекцією, TORCH-інфекція в анамнезі.

За даними медичної документації проводилася оцінка фізичного розвитку (ФРозв.) дітей за антропометричними показниками, статтю, гестаційним віком та станом дітей на момент народження. Розподіл обстежених дітей усіх груп представлено в таблиці 2.1.

Жінки основних груп частіше народжували дітей шляхом кесарева розтину, ніж в групі контролю. Більшість таких пологів було у III групі та становило – 46,5 %. У I групі – у 1,8 рази, у II та III групах, відповідно у 2 та 2,9 раз частіше діти народжувалися шляхом кесарева розтину. при $p = 0,072$ (див. табл. 2.1).

При порівнянні новонароджених груп обстеження виявлена достовірна відмінність дітей за статтю. Хлопчиків було відповідно у I – 40%, II – 37,2%, III – 60,5%, при $p = 0,049$ (див. табл. 2.1). Спостерігається превалювання дітей чоловічої статі в I та III основних групах дослідження.

Встановлена відмінність між групами дітей за груповою приналежністю крові, при $p = 0,031$. Попарне порівняння частоти виявлення змін по групах крові в групах обстеження не відрізнялося між собою (див. табл. 2.2). Так 0 (I) групи крові показник становив відповідно: у I – 27,8%, II – 66,7%, III – 34,8%, контроль – 50%. Для A (II) групи крові був відповідно: у I – 38,8%, II – 23,8%, III – 47,9%, контроль – 25%. Щодо B (III) крові - у I – 27,8%, II – 9,5%, III – 13% , контроль – 64%. IV (AB) група - в I – 5,6%, II – 0%, III – 4,3%, контроль – 36% (див. табл. 2.1).

Показники приналежності до груп крові були різні. Діти матерів, не мали відмінностей за резус-факторною приналежністю (див. табл. 2.1).

Всі діти досліджених груп народжувалися доношеними. Не була виявлена статистична відмінність в групах дослідження за терміном гестації (ТГ) дітей, при $p = 0,571$. Спостерігалась тенденція більш меншого ТГ у дітей від матерів, які хворіли на КППВ у 3 триместрі.

Таблиця 2.1

Розподіл дітей за статтю, груповою приналежністю, терміну гестації та наявності порушення адаптації при народженні, абс. к-ть (%)

	I група (n=30)	II група, (n=43)	III група (n=43)	Група контролю (n=25)	P
Кесарів розтин	10 (29,4)	14 (32,6)	20 (46,5)	4 (16,0)	0,072
Самостійні	24 (70,6)	29 (67,4)	23 (53,5)	21(84,0)	
Розподіл дітей за статтю.					
Хлопчики	12 (40)	16 (37,2)	26 (60,5)	16 (64)	0,049
Дівчата	18 (60)	27 (62,8)	17 (39,5)	9 (36)	
Групова приналежність крові дитини.					
0 (I)	5 (27,8)	14 (66,7)	8 (34,8)	6 (50)	0,031
A (II)	7 (38,8)	5 (23,8)	11 (47,9)	3 (25)	
B (III)	5 (27,8)	2 (9,5)	3 (13)	0 (0)	
AB (IV)	1 (5,6)	0 (0)	1 (4,3)	3 (25)	
Резус - приналежність крові дитини.					
Rh+	5 (27,8)	2 (9,5)	5 (21,7)	16 (64)	0,332
Rh–	13 (72,2)	19 (90,5)	18 (78,3)	9 (36)	
Розподіл по тижням гестації при народженні					
37 – 38 тиж	7 (23,3)	15 (34,9)	16 (37,2)	11 (44)	0,571
38,5 – 39,5 тиж	8 (26,7)	8 (18,6)	12 (27,9)	6 (24)	
40 – 40,5 тиж	12 (40)	18 (41,9)	11 (25,6)	8 (32)	
> 41 тиж	3 (10)	2 (4,7)	4 (9,3)	0 (0)	

Примітки: Підрахунки за критерієм хі-квадрат.

Не виявлено достовірних відмінностей між групами за антропометричними показниками дітей. Дані представлено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Показники фізичного розвитку новонароджених обстежених груп

	Основна група			Група контролю (n =25)	p
	I група (n=30)	II група (n=43)	III група (n=43)		
Маса при народженні, г	3490 (3140–3750)	3400 (3100–3675)	3400 (3200–3675)	3500 (2850–3700)	0,403
Маса при виписці, г	3360 (3250–3720)	3320 (3092–3500)	3310 (3085–3615)	3200 (2687–3452)	0,245
Зріст, см	53 (51–54,5)	52 (51–53)	53 (52–53,5)	52 (50–53,5)	0,292
Обвід голови, см	35 (35–36)	36 (35–36,75)	36 (35–36)	35 (34–36)	0,346
Обвід грудного клітини, см	34 (34–35)	35 (34–36)	35 (34–35)	34 (33–35)	0,103

Примітки: Обчислені медіанне значення та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$). Для порівняння використано критерій Крускала-Уолліса, відповідно, постеріорні порівняння проведені за критерієм Данна

Усі діти не мали відхилень по показниках ФРозв. від вікових норм. Так, за масою при народженні дітей, Медіана та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$) становили відповідно: I – 3360 (3250 – 3720) г, II – 3320 (3092 – 3500) г, III – 3310 (3085 – 3615) г, в групі контролю – 3200 (2687 – 34523) г (див. табл. 2.2).

Не було виявлено достовірних відмінностей між групами супроводу за масою при виписці новонароджених, $p = 0,245$. Показники вкладаються в параметри фізіологічної втрати маси тіла у ранньому неонатальному періоді. Медіана та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$) для маси дітей при виписці становили відповідно: I – 3360 (3250–3720) г, II – 3320 (3092–3500) г, III – 3310 (3085–3615) г, контрольна – 3200 (2687–3452) г.

За зростом дітей у групах супроводу не виявлено достовірних відмінностей між групами супроводу, при $p = 0,292$. Не встановлено

відмінностей в групах новонароджених за даними обводу голови (при $p = 0,346$) та грудної клітини у новонароджених ($p = 0,103$) (див. табл. 2.2).

Далі оцінювалися анамнестичні дані, клініко-лабораторні показники, результати інструментального обстеження, для виявлення порушень постнатальної адаптації під впливом дії вірусу SARS-COV-2 у матерів під час КІПВ. Проведена оцінка перебігу РНП у дітей основних груп та в групі контролю.

2.4. Клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження.

У дисертаційній роботі застосовано комплекс методів дослідження: метод системного аналізу, бібліосемантичний, клініко-анамнестичний, лабораторний, інструментальний, спеціальні методи дослідження для ідентифікації вірусу SARS-CoV-2, проводилося морфо-гістологічне обстеження плацент, статистичні методи обробки інформації.

Метод системного аналізу. Використовувався протягом усього дослідження. Застосовувався для формування плану дослідження, вивчення фахової профільної наукової літератури за темою роботи, розробки методології та формування етапності праці, вибору методів дослідження, розв'язання практичних задач, аналізу ключових складових та впливу ФР майбутньої матері на адаптацію новонароджених від матерів, хворих на КІПВ й можливістю прогнозування та застосування профілактичних дій.

Бібліосемантичний метод. Вивчення сучасного погляду на етіологію та патогенез проблеми, що вивчається, для прогнозування розвитку порушень у новонароджених через вивчення, аналіз та огляд друкованої літератури та електронних баз даних фахових джерел за тематикою дослідження.

Клініко-анамнестичний метод дослідження. Застосований для виявлення предикторів уражень органів і систем вагітних та дітей під впливом дії COVID-19 та для вивчення особливостей клінічної адаптації новонароджених у ранньому неонатальному періоді.

У жінок усіх груп проведено детальний збір та систематизацію

соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу.

У немовлят проводились оцінка параметрів ФР при народженні, клінічного стану органів і систем протягом РНП.

Інформаційна складова дослідження сформована з «Історії пологів» (ф. № 96/о), «Обмінної карти пологового будинку, пологового відділення лікарні» (ф. № 113/о), «Карти розвитку новонародженого» (ф. № 097/о).

Інструментальні дослідження. Встановлення та уточнення характеру ПА новонароджених (основного та супутніх захворювань) за даними додаткових обстежень органів і систем дитини.

- Ехо-кардіографія (ЕХО-КГ), електрокардіографічне дослідження порушень серця (ЕКГ).

- Ультразвукова діагностика органів грудної порожнини (УЗД ОГП)

- Нейросонографія (НСГ).

- Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини (Ro ОГК).

Лабораторні методи. Усім жінкам і новонародженим проводилися загально-клінічні лабораторні аналізи.

Забір крові у дітей проводився вранці за медичними показаннями чи при погіршенні стану. У разі 0 (I) групи крові чи її резус-негативного типу – забір крові на білірубін і його фракції з пуповини відразу після народження, далі – обстеження за протоколом.

Біохімічний аналіз крові проводився з визначенням печінкового (рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), рівень білірубину (загальної і непрямой фракції)), ниркового (рівень креатиніну плазми крові, сечовини) профілів, рівню загального протеїну (ЗП).

Кількість крові при заборі на дослідження не перевищувала 2 мл для вагітної та 1мл для дитини (за протоколами). Усі маніпуляції проводилися згідно біоетичних методів Гельсінської декларації.

Спеціальні методи дослідження для ідентифікації вірусу.

Особливо небезпечний вірус SARS-CoV-2 для людей з ослабленою імунною системою, зокрема для новонароджених, вагітних з супутньою

екстрагенітальною патологією (ЕП): захворюваннями серцево-судинної системи (ССС), вагітні, які мають хронічні проблеми (ХП) в легенях чи страждають на артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет (ЦД), мають ожиріння. Підтвердити наявність COVID-19 у людини можуть тільки спеціальні лабораторні дослідження. Характеристика методів обстеження на COVID-19 представлено в таблиці 2.3.

ПЛР-тест. При дослідженнях є «золотим стандартом» виявлення коронавірусу в світі, найвища точність аналізу. Виявляється на ранніх стадіях і при безсимптомному перебігу хвороби (визначається з 2 по 14 день з моменту зараження).

Виявлення антигену вірусу для підтвердження наявності SARS-CoV-2 через мазок слизової оболонки носоглотки. Визначає лише якісний результат: чи є наявність в людини вірусу SARS-CoV-2 чи ні, тест чутливий до РНК різних штамів коронавірусу.

ІФА-аналіз. Визначення антитіл, рівня IgM чи IgG до вірусу SARS-CoV-2; забір крові проводився з вени. Високоточний результат, але з неодноразовістю появи рівнів імуноглобулінів у залежності від часу забору крові: спочатку у відповідь на зараження виробляються антитіла IgM, пізніше – IgG. IgM спостерігаються в організмі в розпалі хвороби (5-7 день після перших симптомів захворювання), далі концентрація антитіл падає. IgG з'являються через 2-3 тижні після перших симптомів захворювання.

Наявність антитіл вказує чи перенесла людина коронавірусну інфекцію та наявність імунітету до COVID-19, а також інтерпретація результатів обстеження представлені в таблицях 2.4. та 2.5.

Експрес-тест.

1. Швидкий аналіз на антитіла (або імунохроматографія) забір крові з пальця, терміновість, точність результатів нижче, ніж у ІФА.
2. Швидкий аналіз на антиген, є аналогом ПЛР.

Зіскрібання (мазок) з ротоносоглотки визначає присутність / відсутність коронавірусу в організмі. Точність вища, ніж при імунохроматографії.

Таблиця 2.3

Характеристика методів підтвердження COVID-19

Назва	ПЛР	ІФА	Експрес-тест	
			імунохроматографія	на антиген вірусу
Матеріал дослідження	Генетичний матеріал-РНК COVID-19	антитіла до COVID-19 у крові	експрес-тест на антитіла	експрес-тест на антиген
Місце забору матеріалу	Мазок з слизових рото-носоглотки	кров з вени	кров з пальця	мазок з рото-носоглотки
Результат	1-2 дні		15 хвилин	15 хвилин

Таблиця 2.4

Інтерпретація висновків ІФА в залежності від стадії COVID-19

IgM	IgG	Значення дослідження
+	–	гостра стадія COVID -19
+	+	захворювання, початок одужання або нещодавнє перенесення захворювання
–	+	раніше вже перехворіла на COVID-19
–	–	ще не хворів на COVID-19

Примітки: «+» - тест позитивний;

«–» - тест негативний.

Таблиця 2.5

Трактовка ІФА-аналізу (кількісні значення)

IgM, S/CO	Результат	IgG, U/ml	Результат	IgG, BAU до S-білка SAR S-CoV-2	Результат	Сумарні нейтралізуючі АТ до S-білка SARSCoV-2, %	Результат
< 0,8	« – »	< 10	« – »	< 10	« – »	> 30%	« – »
0,8 -	сумнівно,						

1,1	повтор ч/з 3-5 днів						
> 1,1	« + »	> 10	« + »	> 10	« + »	< 30%	« + »

Примітки: « + » - тест позитивний;

« - » - тест негативний

2.5. Морфологічне обстеження плацент.

Дослідницька робота по обстеженню плацент виконувалась на базі ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (м. Київ, Україна) під керівництвом д. мед. н, професора, член-кор. НАМН України, завідувачки лабораторії патоморфології Задорожної Т.Д., та PhD, лікаря-патологоанатома, провідного наукового співробітника лабораторії патоморфології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Бондаренка Ю.М.

Морфологічне обстеження плаценти вивчалось з урахуванням сучасної класифікації плацентарних уражень (Amsterdam, 2015 р. та сертифіката плаценти (авторське право, 2016 р.) згідно протоколу плаценти (затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.2004 № 417).

Для виявлення гістопатологічних змін та закономірностей порушень плацент (дисфункції плацент у жінок з КІПВ) проведені гістологічне та імуногістохімічне обстеження 60 плацент у відповідності від триместру вагітності, в якому жінки хворіли на COVID-19, у порівнянні з групою контролю. Основні групи: I - 15, II - 20, III - 20 спостережень, контрольна – 5 зразків плацент.

Спочатку дослідження плаценти проводили макроскопічно. Після цього, проводився забір матеріалу з парацентральної зони плацентарного диска. Матеріал фіксували в 10% формаліні. Морфологічний аналіз та порівняння плацент вагітних, проводили згідно «Сертифіката плаценти» та «Протоколу плаценти».

Гістологічне дослідження плацент проводили на підготовлених парафінових зрізах, забарвлених гематоксилін-еозином. Вівся підрахунок

кількості синцитіальних вузлів та число містків між ворсинками, особливо в термінальних і недозрілих проміжних ворсинках, дослідження велося мінімум у 10 полях зору мікроскопа, при збільшенні мікроскопу $\times 200$. Готові мікропрепарати застосовувалися для загальної оцінки стану тканин та подальшого мікроскопічного вивчення посліду. Крім аналізу якісних ознак плаценти, використовували кількісні морфометричні показники (площа ядер та площа клітини, підраховувався ядерно-цитоплазматичний індекс, кількість клітин у полі зору. Для аналізу даних дослідження використовували достовірний статистичний метод обробки.

2.6. Статистичні методи та статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.

У дисертаційній роботі використовувала наступні методи статистичного аналізу.

Методи описової статистики. Перевірка вибірки на нормальність розподілу (критерій Шапіра-Уїлки) для нормального розподілу. Для кількісних показників первинна статистична обробка включала обчислення за традиційними методами параметричної та непараметричної статистики;

Для нормального розподілу первинна статистичний аналіз включав обчислення середнього значення показника та стандартне відхилення ($\pm SD$) у випадку нормального закону розподілу. При розподілі вибірки відмінної від нормального визначалися медіанне значення (Me), міжквартильний інтервал ($QI - QIII$) та 95% ДІ медіани, тобто $Me (QI-QIII)$. Вивчалися та статистично обчислені показники зміни клініко-лабораторних та імунологічних даних матері і дитини(кількісні ознаки). Для аналізу якісних ознак (виражалися у відсотках), були застосовані визначена частота порушень, абсолютна кількість, %, стандартна похибка і 95% ВІ. За цим показником вивчалися порушення органів та систем дитини за даними інструментальних методів(якісні ознаки).

Перевірка гіпотез рівності генеральних середніх значень проводилася за

допомогою t-критерія Стюдента. Визначення цього критерію дає можливість визначити можливість, що середні значення кількісних ознак, розраховані для різних груп, належать до однієї й тієї ж сукупності. Якщо ця вірогідність становить $p < 0,05$, то ці вибірки належать до двох різних сукупностей та їх середні значення достовірно відрізняються. Та, навпаки, якщо знайдена ймовірність становила вище за 0,05, то ці вибірки будуть належати до однієї сукупності та не мають статистичної різниці поміж їх середніми значеннями.

Методи парного порівняння. Для параметричних критеріїв відмінність між кількісними ознаками обчислена за допомогою критерію Стюдента при нормальному розподілі випадкових величин або Манно-Уїтні при відмінному від нормального розподілі випадкових величин (критерій U).

Порівняння (якісних ознак), чи виражених у відсотках, розраховували за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат). Використовували при статичній обробці ФР, проявах ПА у новонароджених.

Методи кореляційного аналізу (показники лінійної кореляції Пірсона при нормальному розподілі випадкових величин або показник рангової кореляції Спірмена при відмінному від нормального розподілі випадкових величин). Рангова кореляція Спірмана використана при обчислюванні морфологічних змін плаценти.

Вивчався ранговий кореляційний зв'язок Спірмена при зв'язуванні зв'язку між наявністю симптомів ПА у дітей та тяжкістю стану дитини. Встановлення залежності тривалості лікування хворих новонароджених від стану дитини.

При порівнянні трьох та більше груп використані *методи множинних порівнянь* (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA при нормальному розподілі випадкових величин або Крускала-Уоліса при відмінному від нормального розподілі випадкових величин). Розраховувалися морфологічні зміни плаценти. За методом Крускала-Уоліса проводилося:

- порівняння товщини та маси плацент в 3 групах основної групи та контрольної;

- при порівнянні адаптації по шкалі Апгар на 1 та 5 хвилини у дітей;
- при вивченні середнього значення та стандартного відхилення кількості ПА у дітей в 3 групах основної групи.

Для виявлення факторів, пов'язаних із ризиком ПА у новонароджених в РНП використані *методи побудови та аналізу логістичних моделей регресії* [260] розраховано показник відношення шансів (для оцінки ризику) та його 95% ВІ.

На початку аналізу даних був проведений *простий логістичний регресійний аналіз*. Після виявлення достовірних ФР розроблялися прогностичні моделі за допомогою методу *множинного логістичного аналізу* [260] та подальшим аналізом та оцінюванням всіх характеристик вказаних моделей, виявлення серед них моделі з максимальним коефіцієнтом С (площею над ROC кривою).

Для оцінки якості моделей логістичних регресій використаний *Метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC – curve)* [260].

Аналізувалися загальні характеристики прогностичних моделей дослідження роботи включав: розрахунки таких параметрів, як чутливості, специфічності, позитивного предикативного значення, негативного предикативного значення та згідно цього будувалася ROC-крива з розрахунком площі над її поверхнею.

Базу даних дослідження систематизовано в редакторі Microsoft Excel та оцінено. Для фіксації, систематизації та спрощення підрахунків даних роботи, заповнювалась спеціально розроблена EXEL-таблиця. Інформаційна база дослідження заповнювалась викопіювання даних з первинних документів: «Історії пологів» (ф. № 96/о), «Обмінної карти пологового будинку, пологового відділення лікарні» (ф. № 113/о), «Карти розвитку новонародженого» (ф. № 097/о), «Історії розвитку дитини» (ф. 112/о).

Всі історії пологів та карти розвитку немовлят були скановані та систематизовані по СГ, в якому хворіла жінка на КІПВ (по групах).

Отримані дані дослідження були оброблені за допомогою стандартного

пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень з використанням пакетів програмного забезпечення: EZR v.1.54 graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria); MedStat V5.2 [260].

Тобто, розроблена програма дисертаційного дослідження, методичний супровід та проведення необхідних обсягів дослідження, допомагають в розв'язанні поставлених питань, отриманні та аналізу висновків, що створюють основу дисертаційного дослідження щодо з'ясування особливостей перебігу РНП та прогнозування ПА новонароджених від хворих жінок, з КППВ.

2.7. Дотримання вимог біоетики.

При роботі над дисертаційним дослідженням, дотримувались принципів Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964 – 2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та відповідних законів України. Дослідження дисертаційної роботи проводилось згідно принципів біоетики та доказової медицини відповідно з характером клінічної практики та підтриманням критеріїв конфіденційності.

Дослідження проведено з обов'язковим дотриманням безпеки пацієнтів, збереженням його прав і канонів людської гідності, згідно ключових положень Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) ,а також Наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690.

Всі аспекти роботи, пов'язані з дослідженням пацієнтів «мати-дитина», підтверджені комісією з питань біоетичної етики та експертизи наукових досліджень Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (протокол № 190 від 23 грудня 2024 р.).

Проведення діагностичних обстежень, отримані висновки та розроблені лікувальні рекомендації не містять ризику як для обстеження вагітних матерів, так і для їх новонароджених немовлят.

До початку дослідження пацієнт ознайомлюється та заповнює Інформовану згоду від батьків чи опікунів дитини для участі у клінічному дослідженні та дозвіл на обстеження пацієнта згідно умов Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЇ SARS-CoV-2 У ЖІНОК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

3.1. Клініко-лабораторні характеристики COVID-19 у жінок основної групи.

При виконанні дисертаційної роботи на 1 етапі ретроспективно проведені оцінка клінічних особливостей перебігу вагітності та лабораторних показників у жінок основної групи ($n = 116$), що перенесли підтверджену лабораторно COVID-19 інфекцію. Групу контролю ($n = 25$) складали жінки без перенесеної КІПВ, але під час вагітності 8 (32%) з них хворіли на гостру респіраторно-вірусну інфекцію з клініко-лабораторними проявами захворювання різного ступеню тяжкості. Порівняння клінічних симптомів, результатів лабораторного, біохімічного та інструментального обстеження проводилося між усіма групами обстеження жінок.

На початку проведення ретроспективного дослідження було проаналізовано клініко-лабораторні особливості гострої респіраторно-вірусної інфекції (ГРВІ), зокрема підтвердженого COVID-19 у жінок основних груп на різних термінах вагітності, а також результати їх інструментального обстеження протягом захворювання. Дані представлено в таблиці 3.1. При чому в таблиці «0» – відсутність, а «1» – наявність признаку.

Проведено аналіз та оцінка клінічних проявів SARS-COV-2 та характеру перебігу захворювання в майбутніх матерів: від безсимптомного (з легкими проявами ГРВІ при задовільному стані), лихоманкою до 38С та трахеобронхітом при середньо-тяжкому стані до тяжкого перебігу (з гектичною лихоманкою та ознобом, пневмонією та дихальною недостатністю). Виявлена статистична відмінність наявності ГРВІ - подібних симптомів у вагітних (кашель, катар, нежить, втрата смаку і нюху, кон'юнктивіту та ін.), які

супроводжували COVID-19 (див. табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Клінічні особливості перебігу гострої вірусної інфекції, зокрема COVID-19,
в обстежених групах жінок, абс. к-ть.(%)

Показник		I група, n=30	II група, n=43	III група, n=43	Контроль (n=25)	p
Клінічні прояви ГРВІ	0	5 (16,7)	15 (34,9)	5 (11,6)	17 (68)	<0,001
	1	25 (83,3) ⁴	28 (65,1)	38 (88,4) ⁴	8 (32) ^{1,3}	
Лихоманка	0	15 (50)	26 (60,5)	17 (39,5)	22 (88)	0,001
	1	15 (50) ⁴	17 (39,5)	26 (60,5) ⁴	3 (12) ^{1,3}	
Загальний стан	0	30 (100)	36 (83,7)	28 (65,1)	25 (100)	0,003
	1	0 (0) ³	7 (16,3)	12 (27,9) ¹	0 (0)	
	2	0 (0)	0 (0)	3 (7)	0 (0)	
Ураження легень (Ro-ОГК)	0	28 (93,3)	35 (81,4)	28 (65,1)	25 (100)	0,004
	1	1 (3,3)	4 (9,3) ³	11 (25,6) ⁴	0 (0)	
	2	1 (3,3)	4 (9,3)	4 (9,3)	0 (0)	
Зміни в серці та судинах (ЕХО-КГ)	0	25 (83,3)	30 (69,8)	34 (79,1)	25 (100)	0,010
	1	5 (16,7)	13 (30,2) ⁴	9 (20,9)	0 (0) ²	

Примітки: порівняння аналізувалося за точним критерієм Фішера, постеріорні порівняння з урахуванням поправки Бонферроні:

¹ – відмінність від Гр. I статистично значуща, $p < 0,05$;

² – відмінність від Гр. II статистично значуща, $p < 0,05$;

³ – відмінність від Гр. III статистично значуща, $p < 0,05$;

⁴ – відмінність від Гр. контролю, статистично значуща, $p < 0,05$.

У 83% вагітних I групи та 88% - III групи діагностувалася яскрава маніфестація клінічної картини коронавірусної інфекції, при $p < 0,001$. У II групі симптоми ГРВІ зустрічалися у 65% випадків захворювання. При чому,

відмічено, що яскраві клінічні симптоми SARS-CoV-2 інфекції проявлялися у 2,6 та 2,8 рази частіше саме у 1 та 3 триместрах вагітності (див. табл. 3.1).

На всіх термінах вагітності КІПВ у жінок супроводжувалася лихоманкою, яка частіше мала місце у вагітних основної групи, $p = 0,001$ (див. табл. 3.1). Підвищення температури частіше виявлялося у майбутніх матерів при захворюванні на COVID-19 в 3 триместрі вагітності та було виявлено у 60% хворих вагітних. Відповідно в 1 та 2 триместрах вагітності лихоманка діагностувалася у 50% та 39,5% жінок відповідно. Отже, SARS-CoV-2 інфекція з лихоманкою в 4 рази та в 6 разів частіше спостерігалася в 1 та 3 триместрах вагітності.

Була проведена оцінка тяжкості клінічного стану вагітних при захворюванні на COVID – 19. Дані представлено в таблиці, де «0»- задовільний стан, «1»- стан середньої важкості, «2» - тяжкий стан. Виявлена достовірна відмінність за станом тяжкості вагітної при захворюванні на COVID – 19, при $p=0,003$ (див. табл. 3.1). Стан середньої важкості був у 16% вагітних у II групі, 28% - у III групі, що в 1,8 рази частіше при порівнянні між групами. Всі жінки, які перенесли КІПВ в 1 триместрі почували себе задовільно. Тяжкий перебіг захворювання спостерігався тільки у жінок III групи і становив - 7%.

Ураження легень при COVID-19 оцінювалося по частоті трахеобронхитів (Т/Б) – «2», та пневмоній (ПН)– «1» (див. табл. 3.1). Частота діагностики ПН у вагітних основних груп становила: в I групі - 3%, в II - на рівні - 9% та у III - 25% відповідно, при $p = 0,004$. При чому, виявлено достовірне в 2,75 рази збільшення частоти випадків ПН у вагітних, в 3 триместрі у порівнянні з 2 триместром. Т/б були діагностовані у вагітних усіх основних груп. Порівну розподілилися у жінок з COVID-19 в 2 та 3 триместрах вагітності і становили – по 9%, це відповідно в 3 рази більше, ніж у жінок I групи, при $p = 0,004$ (див. табл. 3.1).

Проводилися дослідження ЕКГ, ЕХО-КГ, УЗД обстежень та ретельно досліджувалися зміни з боку серцево-судинної системи (ССС) у жінок під впливом КІПВ.

Виявлене достовірне збільшення частоти уражень міокарду в усіх основних групах вагітних, а також між II та контрольною групами, при $p = 0,010$. Частіше зміни з боку серця і коронарних судин у жінок діагностувалися в 2 триместрі вагітності та становили 30%. Частота уражень міокарду серед жінок I та III груп становила відповідно 17% та 21%. За результатами статистичної обробки саме вагітні III групи мали у 5 разів частіше ураження міокарду за даними інструментальних методів дослідження. Вагітні групи контролю не мали проблем з ССС (див. табл. 3.1).

Серед результатів лабораторного обстеження жінок, що хворіли на COVID-19 в різні триместри вагітності, бралися до уваги показники загального аналізу крові (ЗАК) та даних біохімічного дослідження. Результати представлено в таблиці 3.2.

При лабораторному дослідженні крові були відсутні достовірні відмінності показників загального аналізу крові у жінок усіх груп.

При аналізі рівня швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) у жінок основних груп показник у 1,9 рази, 2 та 2,4 рази вище, ніж в контрольній групі, при $p < 0,001$ (див. табл. 3.2).

Підвищений рівень CRP достовірно частіше зустрічався у вагітних основних груп у порівнянні з жінками групи контролю: у 4 раз вище в I групі, у 9 раз - у II та III групах відповідно, при $p < 0,001$. Медіана CRP в I групі становила 0,9 (0,5–3,8), у II та III групах – по 1,8 (0,7–4,5). Медіана Д-димеру становила в I групі – 0,67 (0,43–1,34), II – 1,4 (0,5–2,14), III – 1,15 (0,60–2,67) груп дослідження, при $p < 0,001$.

Виявлена статистична відмінність по рівню креатиніну в сироватці крові між основними групами та контролем, при $p < 0,001$. Медіани креатиніну в жінок I – III групи становили – 68 (54,0–76,0), 67,5 (58,0–82,0) та 69 (56,75–79,5) відповідно, в групі контролю – 51 (48,5–59). Встановлена тенденція до підвищення показника в основних групах у 1,3 рази в порівнянні з контролем, хоча дані були в межах фізіологічної норми (див. табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Результати лабораторного обстеження жінок

Показник	I група (n=30)	II група (n=43)	III група (n=43)	Контроль (n=25)	p
Еритроцити, г/л	3,72 (3,4–4,1)	3,7 (3,5–3,9)	3,8 (3,3–3,95)	3,95 (3,6–4,1)	0,273
Нв, г/л	112 (107–121)	114 (105–118)	115 (108–121)	120 (110–124,5)	0,233
Лейкоцити, 10 ⁹	9,37 (7,9–11,8)	10,3 (7,65–13,0)	9,3 (7,7–11,6)	10,4 (8,5–16,6)	0,401
п/я нейтрофіли, %	4 (2,0–5,0)	3 (3,0–5,0)	3 (2,0–4,5)	4 (2,5–5,5)	0,342
Лімфоцити, %	18 (13,0–22,0)	18 (14,0–24,0)	17 (14,7–22,5)	23 (18,0–29,0)	0,228
Моноцити, %	6,5 (4,0–9,0)	7 (5,0–8,0)	6 (5,0–8,75)	7 (5,0–9,0)	0,968
ШЗЕ, мм/год	21 (16,0–24,2) ⁴	24,5 (18,0–37,0) ⁴	28 (19,0–42,2) ⁴	11,6 (9,5–20,4) ¹²³	<0,001
CRP, до 1 мг/л	0,9 (0,5–3,8) ⁴	1,8 (0,5–4,1) ⁴	1,8 (0,7–4,5) ⁴	0,2 (0,1–0,5) ¹²³	<0,001
Тромбоцити г/л	264 (212,5–284,5)	230 (197,0–270,0)	225 (183,2–278,0)	250 (197,0–280,5)	0,550
Д-димер, N < 0,5мкг/мл	0,67 (0,4–1,3) ⁴	1,4 (0,5–2,1) ⁴	1,2 (0,6–2,7) ⁴	0 (0,0–0,1) ¹²³	<0,001
Сечовина, г/л	3,3 (2,8–4,1)	3,35 (2,9–4,7)	3,5 (2,5–4,25)	3,8 (3,05–4,5)	0,611
Креатинін, г/л	68 (54,0–76,0) ⁴	67,5 (58,0–82,0) ⁴	69 (56,75–79,5) ⁴	51 (48,5–59) ¹²³	<0,001
Загальний білок, г/л	65 (60,9–67,0)	64 (60,5–65,5)	61,4 (57,8–65,2) ⁴	66 (64,0–68,0) ³	0,017
АЛТ, Од/л	19 (14,7–30,2) ⁴	19 (15,0–28,0) ⁴	21 (16,0–41,5) ⁴	11 (8,1–16,2) ¹²³	<0,001
АСТ, Од/л	25 (18,5–35,0)	22,5 (19,0–34,0)	28 (21,0–46,5) ⁴	19 (15,5–24,5) ³	0,002
Білірубін, ммоль/л	11 (8,5–14,6)	10,3 (9,0–12,0)	10,8 (9,2–12,6)	12,7 (9,1–15,3)	0,157
Фібриноген, г/л	4,8 (3,8–5,52) ⁴	4,7 (4,1–5,5) ⁴	5,1 (4,3–5,5) ⁴	3,2 (2,7–3,5) ¹²³	<0,001
Фібрин, г/л	18 (16,0–21,5) ⁴	20,5 (16,0–23,0) ⁴	19 (11,5–24,0) ⁴	12 (10,5–16) ¹²³	<0,001

Примітки: Аналізовано медіанне значення та міжквартильний інтервал. Порівняно за критерій Крускала-Уолліса, відповідно, порівняння проведені за Данна:

¹ – відмінність від пацієнтів групи I статистично значуща, $p < 0.05$;

² – відмінність від пацієнтів групи II статистично значуща, $p < 0.05$;

³ – відмінність від пацієнтів групи III статистично значуща, $p < 0.05$;

⁴ – відмінність від пацієнтів групи контролю статистично значуща, $p < 0.05$.

У всіх вагітних основної групи виявлена достовірне зниження загального протеїну (ЗП) в крові у порівнянні з групою контролю, при $p < 0,017$. Звертає увагу медіана рівня ЗП у жінок III групи - 61,4 (57,8 – 65,2), яка у 1,1 рази менше показника групи контролю (66 (64,0 – 68,0)), що може бути причиною набрякового синдрому у вагітних III групи (див. табл. 3.2).

За даними проведеного аналізу рівень АЛТ у жінок основних груп був достовірно підвищеним у порівнянні групою контролю. Медіана АЛТ становила в I групі - 19 (14,7–30,2), II - 19 (15,0–28,0), III - 21 (16,0–41,5) у групі контролю – 11 (8,1–16,2), при $p < 0,001$. Показники АЛТ були однаково підвищені у вагітних у I-II групах, а в жінок, хворих на COVID-19 в 3 триместрі, він був в 1,9 раз вищим, ніж у вагітних групи контролю. Встановлено достовірне підвищення рівню АСТ в III групі вагітних у порівнянні з контрольною групою. Медіана АСТ в III групі - 28 (21,0 – 46,5), в групі контролю - 19 (15,5 – 24,5), при $p < 0,002$ (див. табл. 3.2).

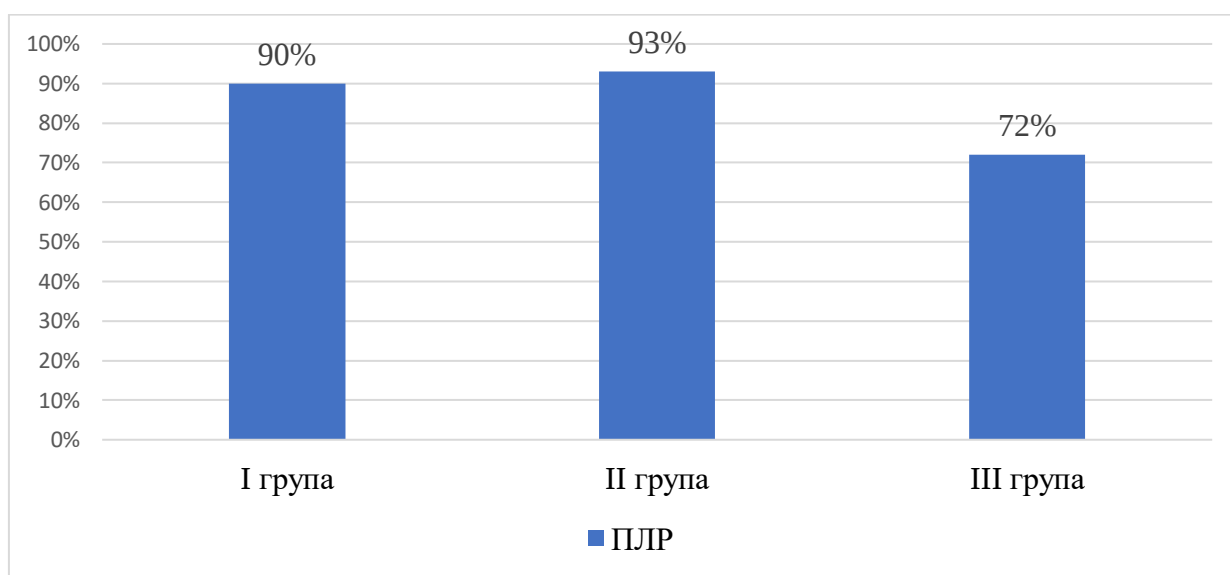
Оцінювалися показники коагулограми. Виявлена достовірна відмінність по рівню фібриногену в залежності від терміну вагітності. Медіана фібриногену становила в I групі - 4,8 (3,8–5,52), II - 4,7 (4,1–5,5), III - 5,1 (4,3–5,5) у порівнянні з контрольною групою - 3,2 (2,7–3,5), $p < 0,001$. Рівень фібриногену у жінок, що перехворіли на коронавірусну інфекцію, достовірно підвищувались в залежності від терміну вагітності: відповідно у 1,5 рази на 1 і 2 триместрах та 1,9 рази більше на 3 триместрі вагітності у порівнянні з групою контролю.

У вагітних основних груп достовірно збільшувався рівень фібрину, в залежності від терміну вагітності, $p < 0,001$. Медіана рівню фібрину становила в I - 18 (16,0–21,5), II - 20,5 (16,0–23,0), III - 19 (11,75–24,0) відповідно по

групах та відмінні від групи контролю - 12 (10,5–16,2). Рівень фібрину у матерів, хворих на COVID-19, був вищим у всіх основних групах відповідно: у 1,5, у 1,7 та у 1,6 раз, ніж у контрольній груп. (див. табл. 3.2).

Для підтвердження COVID-19 вагітним проводилося ПЛР дослідження. Даний показник лабораторно оцінювався: «1» - позитивний, «0» - негативний результат на COVID-19.

Результати представлено на рисунку 3.1.



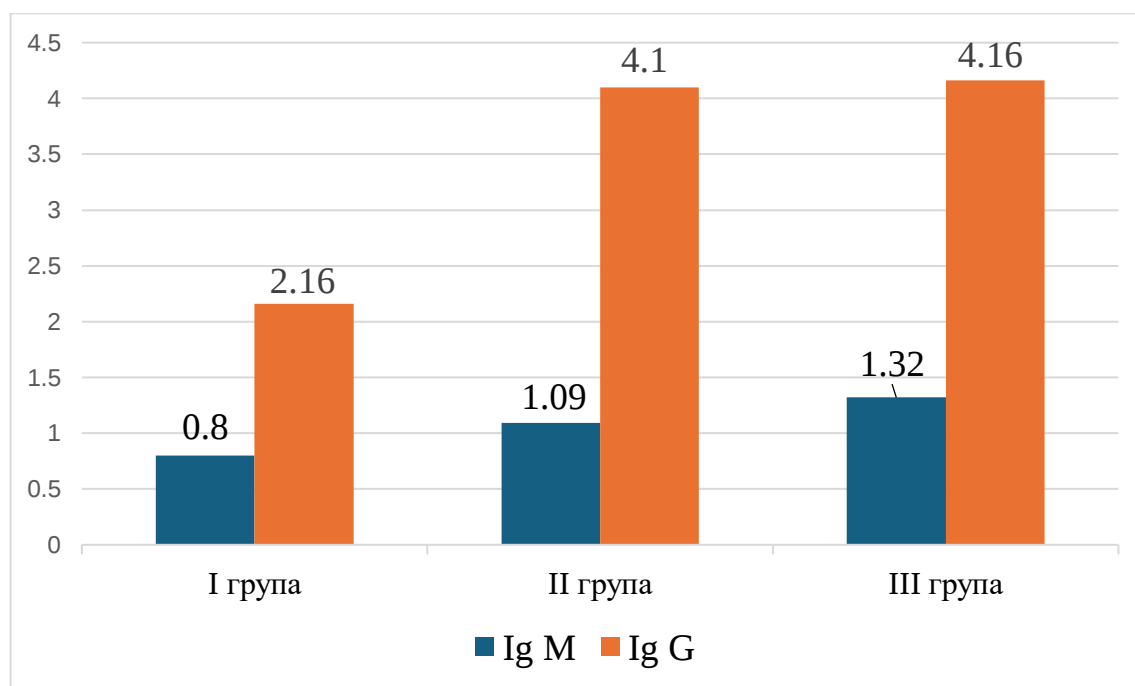
	I група (n=30)	II група (n=43)	III група (n=43)	
0	3(10,0)	3(6,7)	12(28,0)	0,179
1	27(90,0)	40(93,3)	31(72,0)	

Примітка: порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат.

Рис. 3.1. Результати ПЛР обстеження на COVID-19 жінок основної групи, абс. к-ть (%).

При аналізі результатів ПЛР у вагітних достовірно не виявлено статистичної відмінності в групах жінок, які хворіли на COVID-19, при $p = 0,179$. Майже всі вагітні основних груп мали позитивні результати ПЛР-дослідження, незалежно від триместру вагітності.

Крім того, усім жінкам основних груп проводились визначення рівнів імуноглобулінів М і G в сироватці крові за допомогою ІФА обстеження. Результати ІФА-тесту у вагітних, які хворіли на COVID-19 в різні триместри вагітності, представлено на рисунку 3.2.



рівень	I група (n = 30)	II група (n = 43)	III група (n = 43)	p
IgM	0,8 (0,4–1,15) ³	1,09 (0,8–1,2) ³	1,32 (1,1–1,6) ^{1,2}	0,038
IgG	2,16 (1,98–2,3) ²	4,1 (3,13–5,27) ¹	4,1 (2,97–5,2)	0,032

Примітки: Наведено медіанне значення та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$). Для порівняння використано критерій Крускала-Уолліса, відповідно, постеріорні порівняння проведені за критерієм Данна:

¹ – відмінність від пацієнтів групи I статистично значуща, $p < 0.05$;

² – відмінність від пацієнтів групи II статистично значуща, $p < 0.05$;

³ – відмінність від пацієнтів групи III статистично значуща, $p < 0.05$.

Рис. 3.2. Результати ІФА обстеження жінок основних груп на COVID-19.

При вивченні показників ІФА-обстеження вагітних з COVID-19 відмічається статистично значуща відмінність між групами по рівню IgM та IgG, при $p = 0,038$. Рівень IgM достовірно збільшувався у вагітних в залежності від триместру вагітності.

Визначена достовірна відмінність між рівнем IgM у вагітних I і III та II і III основних груп. У вагітних I групи Медіана рівня IgM становила - 0,8 (0,4–1,15) та у III групі - 1,32 (1,1–1,6) відповідно. Рівень у 1,65 рази вищий у жінок, захворілих на COVID-19 у 3 триместрі, ніж у вагітних, які хворіли на COVID-19 в 1 триместрі вагітності (див. рис. 3.2).

Встановлена статистично значуща відмінність рівня IgM у вагітних II і III груп, тобто Медіана IgM у II - 1,09 (0,8–1,2) та III - 1,32 (1,1–1,6) відповідно. Тобто, показник IgM у жінок III групи був в 1,3 рази вищим, у порівнянні з вагітними II групи.

Крім того, у вагітних основних груп виявлялись достовірно підвищені рівні IgG, які зростали в залежності від триместру вагітності. Виявлена статистично значуща відмінність у жінок I і II груп по рівню IgG, при $p = 0,032$ (див. рис. 3.2).

Медіана IgG у вагітних складала відповідно: I - 2,16 (1,98–2,3), II - 4,1 (3,13–5,27), III - 4,1 (2,97–5,2). Тобто, статистичне підвищення рівня IgG у 1,9 рази більше (порівну у вагітних, інфікованих на COVID-19 у 2 та 3 триместрах вагітності), ніж у жінок, які хворіли на COVID-19 в 1 триместрі вагітності.

Таким чином, в результаті проведеного ретроспективного аналізу встановлено, що тяжкість клінічного перебігу захворювання, результати лабораторного та інструментального обстеження відрізнялися у жінок, в залежності від термінів інфікування на COVID-19 під час вагітності. Найбільш уразливими для реалізації клінічних симптомів і ускладнень SARS-CoV-2 інфекції були вагітні, які перенесли COVID-19 на 2 та 3 триместрі вагітності.

3.2. Морфологічні особливості ураження плацент у жінок після перенесеної SARS-CoV-2 інфекції впродовж вагітності.

Вірус SARS-CoV-2 може впливати на структуру плаценти через рецептори ACE2, які експресуються у синцитіотрофобласті та спричиняє його дегенерацію, зменшуючи товщину плацентарного бар'єру, сприяє проникненню вірусу та токсичних метаболітів до тканин плода.

Наступним кроком в межах II етапу вивчалися стан фето-плацентарного комплексу, морфологічні та гістохімічні особливості змін у плацентах жінок під впливом дії SARS-COV-2. Результати проведеного дослідження представлено в даному розділі.

Морфологічні зміни плаценти у жінок із COVID-19 включали судинні, запальні, структурні та функціональні порушення. Водночас, ці зміни впливають на розвиток плода, можуть призводити до затримки внутрішньоутробного розвитку, передчасних пологів чи, в критичних випадках, до загибелі плода при її дисфункції. Тому вивчення характеру змін плацент у жінок протягом вагітності під впливом дії COVID-19 вкрай необхідне для детального вивчення та розуміння стану системи «матиплацента-плід-новонароджений» під впливом SARS-CoV-2.

Характер морфологічних змін у плацентах жінок обох груп представлено в таблиці 3.3.

При макроскопічному огляді плодової частини плацент жінок основних груп, виявлені судинні тромби, як у шарах плаценти, так і в пуповині, наявність білих інфарктів центрального та/або периферійного розташування, а також псевдовузли пуповини, які більш виражені у вагітних, що перенесли КІПВ на початку вагітності.

Макроскопічно маса плацент основних груп достовірно не відрізнялася, при $p = 0,811$ (Me I = 660 (722,5 – 790) г, II = 635 (570 – 720) г, III = 640 (595 – 700) г) (див. табл. 3.3).

При вивченні товщини посліду відмічається достовірна відмінність між плацентами у вагітних основних груп та контрольною групою, при $p < 0,001$. Товщина посліду достовірно поступово зменшувалася в залежності від триместру вагітності. Медіана показника I групи - 36 (34-39) см, II - 35 (38-45) см, в III - 34 (40-52) см, групи контролю - 31 (30 – 33,5) см, при $p < 0,001$. Так у порівнянні з групою контролю во всіх основних групах товщина посліду була достовірно більшою, відповідно у 1,2 рази в I групі, у 1,1 рази - в II групі та 1,09 рази - в III групі (див. табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Характер морфологічних змін плацент у жінок обстежених груп, абс. к-ть (%)

Показник плаценти		I група (n=30)	II група (n=43)	III група (n=43)	Контроль (n=25)	P
Структурні зміни	0	16 (53,3)	22 (51,2)	15 (34,9)	25 (100)	<0,001
	1	14 (46,7) ⁴	21 (48,8) ⁴	28 (65,1) ⁴	0 (0) ¹²³	
Передчасне дозрівання	0	15 (50)	17 (39,5)	11(25,6)	24 (96)	<0,001
	1	15 (50) ⁴	26 (60,5) ⁴	32 (74,4) ⁴	1 (4) ¹²³	
Ділянки петрифікатів	0	17 (56,7)	20 (46,5)	10 (23,3)	13 (52)	0,017
	1	13 (43,3)	23 (53,5)	33 (76,7)	12 (48)	
Гіперплазія	0	24 (80)	34 (79,1)	33 (76,7)	19 (76)	0,978
	1	6 (20)	9 (20,9)	10 (23,3)	6 (24)	
Плацентарна дисфункція	0	19 (63,3)	19 (44,2)	15 (34,9)	25 (100)	0,050
	1	11 (36,7)	24 (55,8)	28 (65,1)	0 (0)	
Гіпоплазія	0	27 (90)	38 (8,4)	40 (93)	23 (92)	<0,001
	1	3 (10) ⁴	5 (11,6) ⁴	3 (7) ⁴	2 (8) ¹²³	
Товщина посліду, Ме (QI-QIII)		36 (34-39) ⁴	35 (38-45) ⁴	34(40-52) ⁴	31(30 -33) ¹²³	<0,001
Маса посліду, Ме (QI-QIII)		660 (722-790)	635 (570–720)	640 (595-700)	600 (540–712,5)	0,336

Примітки: порівняння якісних показників здійснювалися за критерієм хі-квадрат або Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Мараскуїлло або Данна.

Кількісні показники якості посліду: наведено медіанне значення та міжквартильний інтервал (QI – QIII). Порівняння використано критерій Крускала-Уолліса, відповідно, постеріорні порівняння проведені за критерієм Данна:

¹ – відмінність від пацієнтів Гр. I статистично значуща, $p < 0.05$;

² – відмінність від пацієнтів Гр. II статистично значуща, $p < 0.05$;

³ – відмінність від пацієнтів Гр. III статистично значуща, $p < 0.05$;

⁴ – відмінність від пацієнтів Гр. контролю статистично значуща, $p < 0.05$.

Щодо материнської частини плацент, виявлена поширена кількість дифузних кальцифікатів, наявність білих інфарктів центрального та периферійного розташування, тромботичні згустки крові, що також були більш характерні для жінок з COVID-19. Приклад представлено на рис. 3.3.

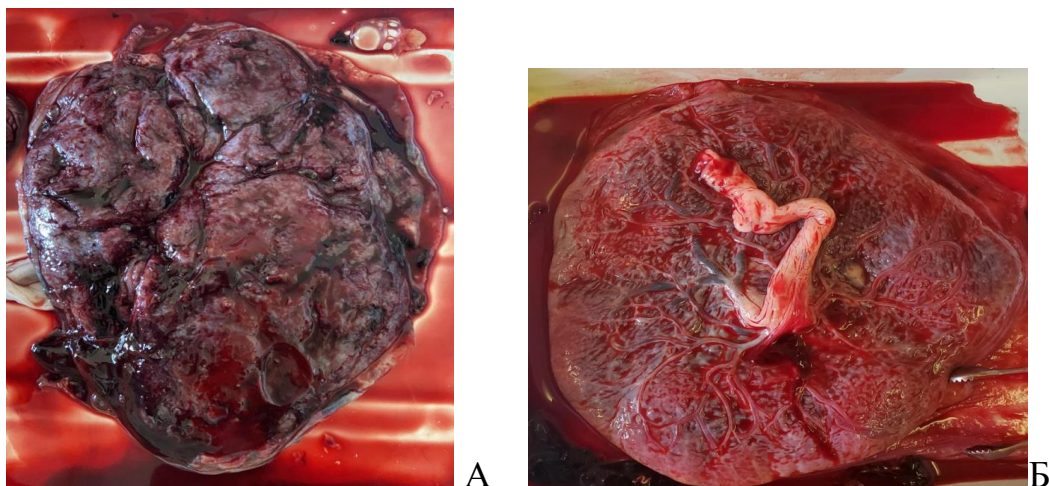


Рис. 3.3. Плацента жінки (з перенесеним COVID-19 в 22 тижні гестації) у 40 тижнів гестації. А. Материнська поверхня плаценти з дифузно поширеними кальцифікатами та згустками крові. Б. Плодова поверхня плаценти з псевдовузлами пуповини, материнськими інфарктами та тромбозом судин. № 8561.

Ознаки плацентарної дисфункції виявлені тільки в плацентах основної групи жінок, при $p = 0,05$. Встановлено збільшення у 1,8 рази проявів плацентарної дисфункції залежно від триместру вагітності (див. табл. 3.3).

Передчасне дозрівання плацент у жінок основної групи виявлено частіше, ніж в контрольній групі, $p < 0,001$. В групі контролю тільки у 4% випадків були подібні зміни. Морфологічні ознаки передчасного дозрівання плацент збільшувалися в 1,5 рази з 1 до 3 триместру відповідно в основній групі. У порівнянні з контрольною групою це збільшення було відповідно у 12,5, у 15 та 18 разів відповідно (див. табл. 3.3).

При морфологічній оцінці досліджуваних плацент встановлена відмінність в структурі плацент між I, II, та III групами в порівнянні з групою контролю, $p < 0,001$. Так наявність змін у плацентах розподілилися - 47%, 49% та 65% по групах, зі збільшенням їх кількості у 1,4 рази в залежності від триместру вагітності з 1 до 3 відповідно (див. табл. 3.3).

Кількість ділянок петрифікатів у плацентах основної групи жінок підвищувалася в залежності від триместру вагітності - 43%, 53,5% та 77%, при

$p = 0,017$, що у 1,7 рази більше з 1 до 3 триместри відповідно, при цьому в групі контролю майже у половини (48%) випадків були встановлені подібні зміни (див. табл. 3.3).

При вивченні характеристики плаценти на наявність гіпоплазії виявлена відмінність на рівні $p < 0,001$. Гіпоплазія плацент у вагітних III групи та в контрольній групі були однаковими - 7% та 8% відповідно. Виявлення частоти гіпоплазії плаценти у вагітних I групи - у 1,25 раз та у 1,5 раз більше в II групі, ніж у майбутніх матерів в групі контролю (див. табл. 3.3).

Ознаки гіперплазії плацент не були достовірними між групами, при $p = 0,978$. В контрольній групі, як і в основних групах цей показник був приблизно однаковими.

При гістологічному дослідженні плаценти в більшості випадків не були уражені запальним процесом. При дослідженні плаценти однієї пацієнтки з гіпоплазією плаценти були діагностовано мікровогнища лімфоцитарних інфільтратів у децидуальному шарі та спостерігалися вогнища молодих незрілих ворсинок (через повільне дозрівання самих ворсинок), а також мікровогнища екстравільозного трофобласта. У плацентах з гіперплазією (маса від 600 г) знайдено гістопатологічні ділянки інфарктів у внутрішній материнській частини, спостерігалися відкладення фібрину, був виявлений тромбоз у судинах децидуального шару та міжворсинчатих структур.

Аналіз патоморфологічного дослідження виявив зміни у плацентах у понад 2/3 досліджених жінок, які хворіли на КІПВ. Виражений тромбоз в фетальних мікросудинах термінальних та проміжних ворсинок спостерігався з вираженою експресією тромбоспондина-1 спостерігався пристінковий тромбоз, ніж у жінок в групі контролю.

Досліджувалися пуповини плацент. Кожна п'ята плацента, яка була під спосереженням з COVID-19, мала помірний набряк Вартонових драглів, в децидуальному шарі – частину повнокровних судин, характерних для гіперплазії плаценти. У половини матеріалу структура плацентарного бар'єру була зрілою та відповідала терміну гестації 38-40 тижнів вагітності.

В плацентах у вагітних, які хворіли на КІПВ, також вивчалися ультраструктури плацентарного бар'єру. У мікросудинах - початок тромбоутворення на тлі периваскулярного набряку. Виявлені шари з нерівномірним відкладанням ендоплазматичного ретикулюму та малою кількістю крипт в мітохондріях.

Тобто, в плацентах жінок з перенесеним COVID-19, переважно на ранніх і пізніх термінах вагітності, діагностовано ознаки плацентарної дисфункції, передчасного дозрівання з елементами гіпо/гіперплазією, петрифікацією, деструкцію судин та тромбозом із позитивною експресією тромбоспондина-1 в материнській частині плаценти.

Виявлені патологічні зміни в плацентах жінок, що перенесли КІПВ, особливо в 1 та 3 триместрах, формували недостатні умови для розвитку плода, що призводили до плацентарної недостатності, стресу, ЗВУР, загрози передчасних пологів та ін. Саме після перенесення COVID-19 на початку та наприкінці вагітності частіше діагностувалися порушення в системі «мати-плацента-плід-новонароджений», що значно підвищувало ризик зриву постнатальної адаптації новонароджених відразу після народження.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

В результаті проведеного аналізу встановлені клініко-лабораторні особливості перебігу COVID-19 у жінок в залежності від терміну вагітності. У 83% вагітних I групи та 88% - III групи діагностувалася значна маніфестація клінічної картини коронавірусної інфекції, при $p < 0,001$. Відмічено, що яскраві клінічні симптоми SARS-CoV-2 інфекції проявлялися у 2,6 та 2,8 рази частіше саме у 1 та 3 триместрах вагітності. Тільки у вагітних III групи діагностувалися середньо-тяжкий (28%) і тяжкий (7%) стан жінок під час захворювання.

COVID-19 супроводжувався підвищенням температури переважно у жінок при захворюванні в 3 та 1 триместрах вагітності, розвитком пневмонії (в 2,75 рази збільшення частоти випадків ПН у вагітних, хворих на COVID-19

в 3 триместрі), трахеобронхітів (по 9% відповідно у II –III групах), достовірним збільшенням частоти уражень міокарду в усіх основних групах вагітних (особливо у жінок II групи - 30%).

Серед лабораторних показників відмічено збільшення ШОЕ у жінок основних груп у 1,9 рази, 2 та 2,4 рази в порівнянні з контрольною групою, при $p < 0,001$. Підвищений рівень СРП достовірно частіше зустрічався у вагітних основних груп у порівнянні з жінками групи контролю: у 4 рази вище в I групі, у 9 разів - у II та III групах відповідно, при $p < 0,001$. Найвищий показник Д-димеру відзначався у жінок, які перенесли COVID-19 у 2 триместрі вагітності. Рівень фібриногену у жінок, що перехворіли на коронавірусну інфекцію, достовірно підвищувались в залежності від терміну вагітності: відповідно у 1,5 рази на 1 і 2 триместрах та 1,9 рази більше на 3 триместрі вагітності у порівнянні з групою контролю. Рівень фібрину у матерів, хворих на COVID-19, був вищим у всіх основних групах відповідно: у 1,5, у 1,7 та у 1,6 рази у порівнянні з групою контролю.

Майже всі вагітні основних груп мали підтвердження захворювання позитивними результатами ПЛР-дослідження на COVID-19, незалежно від триместру вагітності (90%, 93,7% і 72% відповідно), та ІФА - рівень IgM був у 1,65 рази вищий у жінок, що хворіли на COVID-19 у 3 триместрі, ніж у вагітних, які хворіли на COVID-19 в 1 триместрі, та у 1,3 рази вищим, ніж у вагітних II групи. Встановлено статистичне підвищення рівня IgG у 1,9 рази більше (порівну у вагітних, хворих на COVID-19 у 2 та 3 триместрах вагітності), ніж у майбутніх мам, які хворіли на КІПВ в 1 триместрі вагітності.

У плацентах жінок із перенесеним COVID-19 переважно на ранніх і пізніх термінах вагітності діагностовано ознаки структурних змін плаценти- у I-46%, II-48%, III-65%, тобто у групі III в 1,4 рази частіше, ніж в групі жінок I, та в 1,3 рази, ніж в групі II, при $p < 0,001$; плацентарної дисфункції - у жінок всіх основних груп, відповідно 37%, 56% та 65%, при $p = 0,05$; передчасного дозрівання - у 18, 12,5 та 12 разів частіше відповідно в групах III - I, ніж в групі контролю, $p < 0,001$; гіпоплазію плацент (значніше у I групи - у 1,25 та 1,5 рази

в II групі, ніж у групі контролю, $p < 0,001$), петрифікація (більше в 1,6 рази - у 3 триместрі та в 1,1 рази - в 2 триместрі відповідно, ніж в групі контролю, $p = 0,017$). У пуповині 20 % плацент після COVID-19 зафіксовано помірні ділянки набряків Вартонових драглів та судинне повнокров'я децидуального шару з характерними змінами для гіперплазії плаценти. Переважно структура плацентарного бар'єру ($> 50\%$) відповідала терміну гестації 38-40 тижнів вагітності.

Матеріали цього розділу опубліковано у наукових працях:

1. Знаменська Т., Задорожна Т., Мельник О., Бондаренко Ю., Марушко Ю. (2025). КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ЗІСТАВЛЕННЯ ЗМІН У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ» ПІД ВПЛИВОМ COVID-19 ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ (2025). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 15(1(55)): 56–62. DOI:10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.10. *Особистий внесок здобувача – пошук матеріалів, аналітична та статистична обробка матеріалів майбутньої статті, підготовка публікації до друку.*
2. Мельник О.О. (2024). ДЕФІНИЦІЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ОРГАНІЗМУ ВНАСЛІДОК ДІЇ ВІРУСУ SARS-COV-2 В СИСТЕМІ «МАТИ-НОВОНАРОДЖЕНИЙ». Medical Science of Ukraine (MSU) 20(4): 115-125. Doi: 10.32345/2664-4738.4.2024.13. *Внесок здобувача – збір та статистично-аналітична обробка матеріалів за темою статті, оформлення та підготовка матеріалу до публікації.*
3. Знаменська Т., Воробйова О., Мельник О., Марушко Ю., Самойленко І.Г. (2022). ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ SARS-CoV-2 ІНФЕКЦІЇ У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ» : огляд літератури, власний досвід. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 12 (1(43)): 50–54. doi.10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022. *Особистий внесок здобувача – пошук та аналіз літературних джерел, обробка матеріалів, оформлення глав статті та підготовка до публікації.*

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАННЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ ГРУП ОБСТЕЖЕННЯ

4.1. Оцінка материнських ante- та перинатальних факторів ризику розвитку SARS-CoV-2 інфекції у новонароджених.

Наступним кроком (II етап дослідження) виконання дисертаційної роботи було проведення клініко-епідеміологічного аналізу ante-, перифакторів ризику та визначення їх впливу на постнатальну адаптацію новонароджених дітей від матерів, які перенесли КППВ у різні періоди вагітності. Характеристика материнських ante-, перинатальних факторів ризику, що впливали на перебіг раннього неонатального періоду новонароджених груп обстеження, представлено в таблиці 4.1.

При вивченні особливостей перебігу вагітності у матерів встановлено поступове зростання частоти реалізації ускладнень в залежності від термінів інфікування коронавірусною інфекцією у порівнянні з групою контролю, відповідно, у I групі – 73%, II – 88%, III – 90%, тим часом у групі контролю тільки кожна 3-тя жінка мала обтяжений перебіг вагітності (32%), при $p < 0,001$. Частота акушерсько-гінекологічних, соматичних ускладнень перебігу вагітностей була збільшена в I групі – у 2,3 рази, II – у 2,75 рази, III – у 2,8 рази в порівнянні з групою контролю. Отже, у жінок III групи, коли інфікування на COVID-19 було у 3 триместрі вагітності, відзначалась найбільша частота ускладнень (див. табл. 4.1).

Наступним статистично значущим фактором ризику була тривалість безводного періоду > 12 годин. У вагітних III та I груп цей показник становив відповідно 25,6% та 16,7%, при чому виявлена достовірна відмінність між III групою та контролем, при $p = 0,011$ (див. табл. 4.1). Саме в III групі жінок, які захворіли на COVID-19 у 3 триместрі, в 1/4 рази (у кожній 4-ій) частіше

Таблиця 4.1

Характеристика материнських, анте-, перинатальних факторів ризику, що впливали на перебіг раннього неонатального періоду новонароджених груп обстеження

Показник		Основна група, Абс.(%)			Контроль, (n=25)	p
		I група (n=30)	II група (n=43)	III група (n=43)		
Безводний період (>12 годин)	0	25 (83,3)	40 (93)	32 (74,4)	25 (100)	0,011
	1	5 (16,7)	3 (7)	11 (25,6) ⁴	0 (0) ³	
Прееклампсія	0	23 (76,7)	39 (90,7)	32 (74,4)	23 (92)	0,097
	1	7 (23,3)	4 (9,3)	11 (25,6)	2 (8)	
Нейро- циркуляторна дисфункція	0	26 (86,7)	33 (76,7)	37 (86)	24 (96)	0,187
	1	4 (13,3)	10 (23,3)	6 (14)	1 (4)	
Варикозна хвороба	0	21 (70)	33 (76,7)	36 (83,7)	23 (92)	0,165
	1	9 (30)	10 (23,3)	7 (16,3)	2 (8)	
Ожиріння	0	29 (96,7)	41 (95,3)	39 (90,7)	24 (96)	0,664
	1	1 (3,3)	2 (4,7)	4 (9,3)	1 (4)	
Захворювання нирок	0	28 (93,3)	30 (69,8)	39 (90,7)	21 (84)	0,021
	1	2 (6,7)	13 (30,2)	4 (9,3)	4 (16)	
Захворювання щитоподібної залози	0	26 (86,7)	40 (93)	38 (88,4)	23 (92)	0,789
	1	4 (13,3)	3 (7)	5 (11,6)	2 (8)	
Протеїнурія	0	25 (83,3)	35 (81,4)	31 (72,1)	23 (92)	0,234
	1	5 (16,7)	8 (18,6)	12 (27,9)	2 (8)	
Бактеріурія	0	15 (50)	24 (55,8)	21 (48,8)	19 (76)	0,145
	1	15 (50)	19 (44,2)	22 (51,2)	6 (24)	
Бактеріальний вагіноз	0	13 (43,3)	13 (30,2)	21 (48,8)	21 (88)	<0,001
	1	17 (56,7) ⁴	30 (69,8) ⁴	22 (51,2) ⁴	3 (12) ^{1,2,3}	
Забруднені навколоплідні води	0	22 (73,3)	32 (74,4)	29 (67,4)	25 (100)	0,019
	1	8 (26,7) ⁴	11 (25,6) ⁴	14 (32,6) ⁴	0 (0)	
Маловоддя/ багатоводдя	0	23 (76,7)	33 (76,7)	35 (81,4)	24 (96)	0,203
	1	7 (23,3)	10 (23,3)	8 (18,6)	1 (4)	
Ускладнення вагітності	0	8 (26,7)	5 (11,6)	4 (9,3)	17 (68)	<0,001
	1	22 (73,3) ⁴	38 (88,4) ⁴	39 (90,7) ⁴	8 (32) ^{1,2,3}	
Дистрес плода	0	16 (53,3)	26 (60,5)	27 (62,8)	25 (100)	0,002
	1	14 (46,7) ⁴	17 (39,5) ⁴	16 (37,2) ⁴	0 (0) ^{1,2,3}	
Затримка внутрішньоутроб	0	27 (90)	39 (90,7)	39 (90,7)	25 (100)	0,460
	1	3 (10)	4 (9,3)	4 (9,3)	0 (0)	

ного розвитку плода						
Загроза передчасних пологів	0	15 (50)	25 (58,1)	23 (53,5)	23 (92)	0,005
	1	15 (50) ⁴	18 (41,9) ⁴	20 (46,5) ⁴	2 (8) ^{1,2,3}	
Плацентарна дисфункція	0	19 (63,3)	19 (44,2)	15 (34,9)	25 (100)	0,050
	1	11 (36,7)	24 (55,8)	28 (65,1)	0 (0)	
Істміко- цервікальна недостатність	0	25 (83,3)	36 (83,7)	37 (86)	25 (100)	0,204
	1	5 (16,7)	7 (16,3)	6 (14)	0 (0)	

Примітки: порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат, постеріорні порівняння проводилося за критерієм Мараскуїлло:

1 – відмінність від пацієнтів групи I статистично значуща, $p < 0.05$;

2 – відмінність від пацієнтів групи II статистично значуща, $p < 0.05$;

3 – відмінність від пацієнтів групи III статистично значуща, $p < 0.05$;

4 – відмінність від пацієнтів групи контролю статистично значуща, $p < 0.05$.

діагностувався безводний проміжок > 12 годин, ніж у групі контролю, що значно підвищувало ризик інфікування плода в перинатальному періоді.

Прееклампсія майже однаково спостерігалася у жінок I та III груп, відповідно в 23,3% та 25,6% випадків, у порівнянні з жінками групи контролю (8%). Достовірних відмінностей в групах не виявлено, $p = 0,097$ (див. табл.4.1).

Порівняння частоти варикозної хвороби у жінок обстежених груп не виявило достовірні відмінності, при $p = 0,165$. Однак, це захворювання може порушувати гемостаз та бути фактором тромбоутворення, причому у матерів основної групи він спостерігався у 30%, 23%, 16 % випадків відповідно (див. табл. 4.1), але у сукупності з показниками підвищених рівнів D-Димера, фібриногену, фібрину варикозна хвороба могла впливати на гемодинаміку в системі «мати-плацента-плід».

При аналізі супутньої екстрагенітальної патології вагітних та захворювань внутрішніх органів, таких як надмірна маса (ожиріння), нейроциркуляторна дисфункція, захворювання щитоподібної залози, не встановлено статистичної відмінності між основними групами та контролем, при $p = 0,187$.

Патологія нирок спостерігалася у всіх групах вагітних. Причому, у жінок I групи вона була діагностована у 6,7% випадків, II - 30% та III – 9,3% випадків

у порівнянні з групою контролю (16%), при $p = 0,021$ (див. табл. 4.1). Патологія нирок у вагітних жінок II групи була у 1,8 раз вище, ніж в групі контролю.

За отриманими результатами достовірна відмінність протеїнурії у жінок основної групи та групи контролю не підтверджена, $p = 0,234$. Але визначене поступове збільшення рівня білка сечі від терміну захворювання на інфекцію SARS-CoV-2 – 17%, 19% та 28% відповідно, при рівні в контрольній групі – 8%, що у 2 рази, 2,4 та 3,5 рази вище показника в групі контролю.

За частотою бактеріурій у групах дослідження не було достовірних відмінностей, при $p = 0,145$. Показники в основних групах були майже на одному рівні, але відмічене збільшення бактеріурії у вагітних I - III груп у 2 рази в порівнянні з групою контролю. Серед представників бактеріальної флори виявлені: *St. Feacalis*, *St. Epidermidis*, *E.Coli*, *St. Leptotrix*, *St. Hemolitica*, *Candida albicus*, гонококи.

У всіх вагітних жінок основних груп спостерігалася висока частота бактеріального вагінозу, відповідно – I – 57%, II – 70%, III – 51%, при порівнянні з групою контролю – 12%, при $p < 0,001$. Відповідно, частота бактеріального вагінозу в I групі жінок була у 4,7 разів вище, у II – в 5,8 разів, у III – у 4,3 рази вище ніж в групі контролю.

Зазначені вище фактори безумовно підвищували ризик перинатального інфікування новонароджених, особливо на тлі перенесеної матерями SARS-COV-2 інфекції під час вагітності.

Наступним потенційним фактором ризику внутрішньоутробного /перинатального інфікування та/або гострого дистресу плода було забрудненість навколоплідних вод. Дослідженням встановили, що у вагітних I та II груп показник був відповідно 27,0% і 25,6%, тим часом як у жінок III групи - значно вищим і становив 32,6%, при $p = 0,019$ (див. табл. 4.1).

При кількісному аналізі характеристик навколоплідних вод: багатоводдя/маловоддя не було визначено відмінностей між групами, $p = 0,203$ (див. табл. 4.1). Їхня кількість в I та II групах була однаковою та становила по 23%, що в 5 разів вище, ніж в групі контролю. У III групі – 18,6%, що в 4,6

разів більше, порівняно з групою контролю (4%). Підвищення цього показника визначило високий ризик внутрішньоутробного інфікування дітей матерів основної групи та ймовірність формування порушень адаптації новонароджених після народження.

Отже, саме діти від матерів, які перенесли COVID-19 у III триместрі вагітності, прогностично частіше могли мати порушення постнатальної адаптації з урахуванням вищої частоти тривалого БП, бактеріального вагінозу, забрудненості навколоплідних вод і протеїнурії.

За отриманими даними гострий дистрес плода діагностувався у всіх жінок основних груп (див. табл. 4.1). Простежується зворотна тенденція формування перинатальної проблеми у плода: зі збільшенням терміну вагітності під час інфікування на коронавірусну інфекцію, відзначалося зниження частоти гострого дистресу плода. Цей показник у всіх жінок основних груп становив відповідно: в I – 47%, II – 40%, III – 37%, при $p = 0,002$, (див. табл. 4.1). Ймовірно, це пов'язано з більш значними порушеннями в системі «мати-плацента-плід-новонароджений», що поступово формувалися при захворюванні вагітних на COVID-19 протягом 1 триместру вагітності.

У результаті проведеного дослідження було виявлено статистично значущу відмінність між групами за загрозою передчасних пологів, при $p = 0,005$ (див. табл. 4.1). Більшу частоту переривання вагітності встановили у вагітних жінок, що захворіли на COVID-19 у 1 та 3 триместрах вагітності, що становило – 50 та 47% відповідно, та у 42% жінок при захворюванні на COVID-19 під час 2 триместру в порівнянні з 8% здорових вагітних. Тобто, майже кожна друга жінка, що захворіла коронавірусною інфекцією в 1 та 3 триместрах вагітності, мала загрозу переривання вагітності, що, безумовно, формувало високий ризик порушення плацентарної системи та стану новонародженої дитини після народження.

Під час аналізу особливостей перебігу вагітностей у досліджуваних групах виявлена залежність порушення плацентарної дисфункції від терміну вагітності, у якому жінка була інфікована та перехворіла на COVID-19, при p

= 0,05. Вона діагностувалась у всіх основних групах жінок. Найчастіше - у вагітних, що хворіли на COVID-19 у 3 триместрі вагітності – 65%, далі – у 2 та відповідно в 1 триместрах: 56 і 37%% відповідно (див. табл. 4.1).

У всіх жінок основної групи була діагнотована ЗВУР плода, але не виявлено статистично значущої відмінності між групами, при $p = 0,460$. Показник був у межах 9 - 10% по всіх основних групах (див. табл. 4.1).

За частотою істміко-цервікальної недостатності не встановлено статистично значущої відмінності між групами (I - 16,7 %, II - 16,6 %, та III - 14% відповідно), при $p = 0,204$. Вона відіграє значну роль в розвитку плода, регулює час виникнення пологової діяльності та народження дитини. У групі контролю всі вагітності розвивалися без патології або раннього розкриття шийки матки, як фактору загрози викидня чи ризику передчасних пологів.

Таким чином, у результаті проведеного аналізу встановлено, що всі жінки основної групи мали певні проблеми під час вагітності незалежно від того, на якому терміні перехворіли на COVID-19. Найбільш уразливою категорією жінок, що мали більшу частоту реалізації ускладнень перебігу вагітності, були матері, що перенесли коронавірусну інфекцію в 3 триместрі. Саме в них частіше діагностувалися ознаки порушень в системі «мати-плід-новонароджений», що значно підвищувало ризик зриву постнатальної адаптації новонароджених після народження.

4.2. Клінічні особливості перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів, що перенесли COVID-19 у різні терміни вагітності.

У межах III етапу дослідження вивчався клінічний стан дітей усіх груп після народження, а також особливості перебігу раннього неонатального періоду. На початку проведення аналізу було цікаво визначити загальну кількість дітей із ознаками порушення постнатальної адаптації після народження. Визначено достовірні відмінності показника між групами. Дані представлено в таблиці 4.2.

Слід зазначити, що у всіх новонароджених основних груп клінічних ознак гострої вірусної інфекції не було.

Таблиця 4.2

Клінічний стан дітей після народження

	Основна група, абс (%)			Група контролю (n = 25)	p
	I група (n = 30)	II група (n = 43)	III група (n = 43)		
Без порушень	25 (70)	38 (88,4)	31 (72,1)	25 (100)	0,018
З порушенням	9 (30)	5 (11,6)	12 (27,9)	0 (0)	

Примітка. Порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат.

Загалом порушення постнатальної адаптації було встановлено у дітей основної групи, при $p = 0,018$. В обстежених групах найчастіше зрив перебігу раннього неонатального періоду діагностувався у новонароджених, матері яких перехворіли на COVID-19 протягом 1 та 3 триместрів вагітності (30% та 27,9% відповідно), тобто кожна 3 дитина з цих груп потребувала перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) або постінтенсивного догляду (ВПД) для поглибленого обстеження та лікування (див. табл. 4.2). Найменша частота порушень постнатальної адаптації встановлена у новонароджених II групи – 11,6%. Розподіл дітей із ознаками порушення фізіологічного перебігу раннього неонатального періоду графічно представлено на рисунку 4.1.

Кореляційний зв'язок порушень адаптації у новонароджених від Rh-фактору при народженні не виявив статистичної значущої залежності. Дані представлено в таблиці 4.3.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що всі діти народжувались із задовільними балами за шкалою Апгар. У новонароджених груп спостереження виявлена достовірна відмінність показників на 1 хвилині в I, II та контрольній групах ($p = 0,011$). Крім того, мала місце достовірна відмінність балів шкали Апгар на 5 хвилині у дітей I, III і групи контролю ($< 0,001$). Результати представлені в таблиці 4.4.

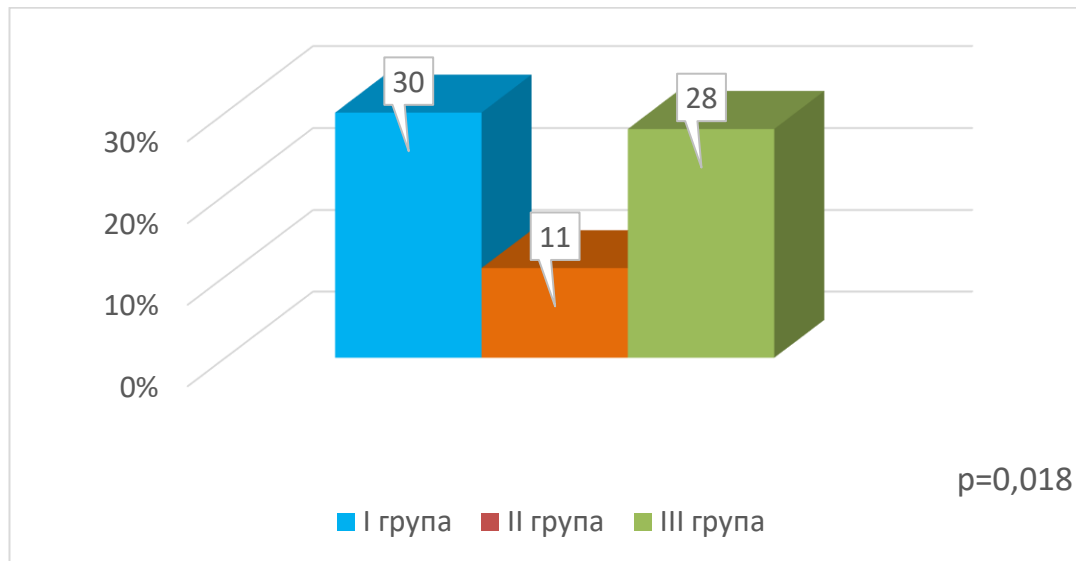


Рис. 4.1. Частота порушень постнатальної адаптації у дітей основних груп, %.

Перелік перинатальних станів і змін з боку органів і систем, що найчастіше зустрічалися у немовлят, груп обстеження від народження протягом раннього неонатального періоду, представлено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.3

Кореляційний зв'язок порушень адаптації та Rh-фактору дітей основних груп

Rh-фактор	Стан дитини, абс. к-ть, (%)			p
	задовільний	середньо-тяжкий	важкий	
Rh-	12(9,6)	5(4,3)	1(0,8)	0,426
Rh+	80(65,6)	14(12)	4(4)	

Примітки: Підрахунки за критерієм хі-квадрат.

Таблиця 4.4

Оцінка за шкалою Апгар у дітей груп спостереження

	I група (n = 30)	II група, (n = 43)	III група, (n = 43)	Контроль, (n = 25)	p
1 хвилина	8 (7–8) ^{2,4}	8 (8–8) ¹	8 (7,25–8)	8 (8–9) ¹	0,011
5 хвилина	8 (8–8) ⁴	9 (8–9)	8 (8–9) ⁴	9 (8–9) ^{1,3}	< 0,001

Примітки: Наведено медіанне значення та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$). Для порівняння використано критерій Крускала-Уолліса, відповідно, постеріорні порівняння проведені за критерієм Данна:

¹ – відмінність від пацієнтів групи I статистично значуща, $p < 0.05$;

² – відмінність від пацієнтів групи II статистично значуща, $p < 0.05$;

³ – відмінність від пацієнтів групи III статистично значуща, $p < 0.05$;

⁴ – відмінність від пацієнтів групи контролю статистично значуща, $p < 0.05$.

За даними нейросонографії (НСГ) були виявлені достовірні розбіжності результатів обстеження в новонароджених у I та III групах, відповідно по 33% у порівнянні з II групою (16%), при $p = 0,005$. Тобто у дітей від матерів, що перехворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, у 2 рази частіше зустрічалися ознаки ураження ЦНС, ніж у дітей II групи (див. табл. 4.5).

За даними НСГ субепендимальні кісти (СК), як ознака внутрішньоутробного інфікування у доношених новонароджених) виявлені у всіх основних групах дітей, при цьому частіше (2,8 та 1,9 рази) у I та III групах (відповідно в 13% та 9% випадків), у II групі цей показник становив 4,7%, при $p = 0,222$.

Таблиця 4.5

Перинатальні стани новонароджених груп спостереження

Типи порушень		Основна група, абс.(%)				p
		I група (n = 30)	II група (n = 43)	III група (n = 43)	Контроль (n = 25)	
Зміни ЦНС	0	20 (66,7)	36 (83,7)	29 (67,4)	25 (100)	0,005
	1	10 (33,3) ⁴	7 (16,3)	14 (32,6) ⁴	0 (0) ^{1,3}	
Субепендимальні кісти	0	26 (86,7)	41 (95,3)	39 (90,7)	25 (100)	0,222
	1	4 (13,3)	2 (4,7)	4 (9,3)	0 (0)	
Кардіопатія	0	21 (70)	35 (81,4)	30 (69,8)	25 (100)	0,016
	1	9 (30)	8 (18,6)	13 (30,2) ⁴	0 (0) ³	
Респіраторний дистрес	0	23 (76,7)	38 (88,4)	31 (72,1)	25 (100)	0,015
	1	7 (23,3)	5 (11,6)	12 (27,9) ⁴	0 (0) ³	
Внутрішньоутробна пневмонія	0	27 (90)	42 (97,7)	37 (86)	25 (100)	0,077
	1	3 (10)	1 (2,3)	6 (14)	0 (0)	

Перинатальна інфекція	0	27 (90)	43 (100)	42 (97,7)	25 (100)	0,051
	1	3 (10)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	
Зміни в паренхімі печінки	0	23 (76,7)	39 (90,7)	37 (86)	25 (100)	0,058
	1	7 (23,3)	4 (9,3)	6 (14)	0 (0)	
Порушення толерантності до харчування	0	29 (96,7)	41 (95,3)	41 (95,3)	25 (100)	0,746
	1	1 (3,3)	2 (4,7)	2 (4,7)	0 (0)	
Зміни у паренхімі нирок	0	26 (86,7)	40 (93)	38 (88,4)	25 (100)	0,082
	1	4 (13,3)	3 (7)	5 (11,6)	0 (0)	
Тимомегалія	0	30 (100)	42 (97,7)	41 (95,3)	25 (100)	0,472
	1	0 (0)	1 (2,3)	2 (4,7)	0 (0)	
Неонатальна жовтяниця	0	24 (80)	33 (76,7)	29 (67,4)	23 (92)	0,133
	1	6 (20)	10 (23,3)	14 (32,6)	2 (8)	

Примітки: порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат, постеріорні порівняння проводилася за критерієм Мараскуїлло:

¹ – відмінність від пацієнтів Гр.І статистично значуща, $p < 0.05$;

² – відмінність від пацієнтів Гр.ІІ статистично значуща, $p < 0.05$;

³ – відмінність від пацієнтів Гр.ІІІ статистично значуща, $p < 0.05$;

⁴ – відмінність від пацієнтів групи контролю статистично значуща, $p < 0.05$.

Під час обстеження дітей основної групи за даними ЕКГ та ЕХО-КГ у кожній 3 дитини І та ІІІ груп на 1-2 добу після народження діагностована кардіопатія у вигляді поодиноких екстрасистол, загального зниження вольтажу, скоротливості серця, регургітації на 3-стулковому клапані, гіпертрофії шлуночків та міжшлуночкової перетинки серця з клінічними проявами аритмій (тахі-/браді-). Крім того, була виявлена статистично значима відмінність частоти кардіопатій (у 1,6 разів) у дітей від матерів, що перенесли коронавірусну інфекцію в 1 та 3 триместрах (по 30% випадків), із ІІ групою ($p = 0,016$). У ІІ групі цей показник становив 18,6% (див. табл. 4.5).

Респіраторні порушення виявлені у всіх основних групах дітей, при $p = 0,015$. Частіше дихальні розлади діагностувалися в новонароджених І та ІІІ груп (23% та 28% відповідно). У ІІ групі цей показник становив 11,6%. Отже, у дітей від матерів, що хворіли на COVID-19 у 1 триместрі - в 2 рази, у 3 триместрі – у 2,5 рази частіше спостерігалися респіраторні порушення, ніж в

групі II (див. табл. 4.5). Саме діти цих груп потребували призначення респіраторної підтримки після народження.

За даними рентгенологічного дослідження органів грудної клітки внутрішньоутробні пневмонії з клінічними проявами захворювання були виявлені у всіх основних групах дітей, при $p = 0,077$, які діагностувалися з більшою частотою у немовлят від матерів, що хворіли у 1 та 3 триместрах вагітності 10% та 14% відповідно (див. табл. 4.5).

Перинатальна інфекція діагностувалася у 3 дітей I групи та 2 дітей III групи, відповідно у 10% та 2,3% випадках, хворих дітей в групі II не було, при $p = 0,051$.

Ультразвукові ознаки та біохімічні показники печінкового профілю у дітей основної групи свідчили про порушення функції печінки, при $p = 0,058$. Більшість змін діагностувалась у дітей, матері яких хворіли в 1 та 3 триместрах вагітності, та становили 23,3% та 14% відповідно (див. табл. 4.5).

У новонароджених II і III груп спостерігалися незначні зміни плану ентерального харчування (по 4,7 % випадків), дітей I групи -3,3%, причому відмінностей між групами не виявлено, при $p = 0,746$ (див. табл. 4.5). Отже, жінки з перенесеною коронавірусною інфекцією в 2 та 3 триместрах у 1,4 рази частіше народжували дітей з порушеннями толерантності харчування у ранньому неонатальному періоді, ніж у жінок I групи.

Розладів функції нирок у новонароджених зі статистично значущою відмінністю між групами не встановлено, при $p = 0,082$. Більшість дітей з ураженням паренхіми нирок було в I та III групах, відповідно 13% та 11,6%. (див. табл. 4.5).

У новонароджених II і III груп мала місце тимомегалія у 2,3% та 4,7% випадків, при $p = 0,472$ (див. табл. 4.5). В I та групі контролю тимомегалія не виявлена. Збільшення розмірів тимусу свідчить про антенатальне напруження імунітету дитини у випадку контакту з вірусною інфекцією.

Частота жовтяниць достовірно не відрізнялася між групами, $p = 0,133$. У групі контролю показник жовтяниці був 8%. Відсоток жовтяниць у III групі -

32.6%. Частота жовтяниці в I та II групах була майже однаковою та становила – 20 та 23% (див. табл. 4.5).

В таблиці 4.6 представлено результати лабораторного обстеження основних показників сироватки крові новонароджених усіх груп.

У результаті проведеного аналізу виявлена достовірна відмінність рівня лейкоцитів між основними групами та контролем, при $p < 0,001$ (див. табл. 4.6). Медіана та міжквартильний інтервал у I групі дітей була 17,6 (12,4 – 26) 10^9 г/л, II – 15,7 (11,9 – 20,3) 10^9 г/л, III – 17(12,7 – 20,3) 10^9 г/л, у порівнянні з контролем – 12,3 (11,5 – 13,5) 10^9 , що відповідно за групами у 1,4, у 1,3 та у 1,4 рази більше, ніж у групі контролю.

Швидкість зсідання еритроцитів, загальні показники крові у всіх дітей були в межах норми, без відхилень.

Визначена достовірна відмінність кількості моноцитів між групами спостереження, при $p = 0,020$ (див. табл. 4.6). Медіана моноцитів III групи - 10 (8 – 13) %, відрізняється від контрольної групи – 7 (5,7 – 9) %, при $p < 0,020$.

Таблиця 4.6

Лабораторні показники крові новонароджених груп спостереження

Показник	I група (n=30)	II група (n=43)	III група (n=43)	Контроль (n=25)	p
Ht, %	53,5 (51 – 58)	54 (51 – 58,5)	54 (50,5 – 57)	51 (48,5 – 55)	0,062
Лейкоцити, 10^9	17,6 ⁴ (12,4 – 26)	15,7 ⁴ (11,9 – 20,3)	17 ⁴ (12,7 – 20,3)	12,3 ^{1,2,3} (11,2 – 13,2)	0,001
Швидкість зсідання еритроцитів, мм/год	3 (2 – 5)	3 (2 – 4,5)	3 (2 – 4)	2 (2-3)	0,776
П/я, %	4 (3 – 7)	4 (3 – 5)	4 (3 – 5)	3 (2 – 4)	0,130
Еозінофіли, %	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	3 (2 – 3)	3 (2 – 4)	0,704
Лімфоцити, %	23 (17 – 31)	27 (21 – 30)	25 (21 – 35)	27 (21 – 31)	0,581

Моноцити, %	9,5 (7 – 13)	10 (6 – 12)	10 (8 – 13) ⁴	7 (6 – 9) ³	0,020
Еритроцити 10 ¹² ,	5,4 (5,1 – 5,8)	5,6 ^{3,4} (5,2 – 6,1)	5,1 ² (4,8 – 5,7)	5 ² (4,9 – 5,6)	0,002
СРП, мг/л	11,4±6,6 ⁴	6,8±3,6 ⁴	4,1±1,2	0,7±0,2 ^{1,2}	<0,001
Тромбоцити, 10*9	243 (212 – 315)	245 (215 – 282)	235 (203 – 325)	206 (190 – 257)	0,162
Нв, г/л	184±23 ^{2,4}	199±19 ¹	187±22	199±10 ¹	0,001
Фібриноген, г/л	1,82±1,01	2,77±0,55	2,04±0,46	–	0,256
Фібрин, г/л	7 (6,8 – 10,5)	12,4 (6,8 – 12,8)	5,9 (3,6 – 8,5)	–	0,458
АЧТЧ, сек	65,3±5,4	36,5±2,8	38,2±4,6	–	0,947
МНО	1,5 (1,3 – 1,5)	1,3 (1,2 – 1,9)	1,28 (1,1 – 1,9)	–	0,679
Загальний протеїн, г/л	56,8±7,7	54,7±11,2	57,5±9,6	56,3±5,5	0,934
АЛТ, Од/л	40 ⁴ (25,5 – 56,5)	41 (23 – 60)	25 ⁴ (14 – 41,5)	9 ^{1,3} (6,5 – 12,5)	<0,001
АСТ, Од/л	67 ⁴ (48 – 100)	62 (41 – 81)	43 ⁴ (43 – 69)	13 ^{1,3} (11 – 17)	<0,001
Лужна фосфатаза, Од/л	154,1±62	241±21,6	154,8±41,1	–	0,493
Білірубін, мкмоль/л	40,5 (25 – 55)	39,8 (34 – 51)	41,4 (36,9 – 57,8)	–	0,209
Сечовина, ммоль/л	3,86±2,5	6,3±2,1	12,3±1,9	–	0,830
Креатинін, мкмоль/л	65,7±3,8	67,4±4,7	78,5±15,9	–	0,520
IgG, г/л	4,5 (1,5 – 29,2)	3,8 (1,9 – 20,5)	4,8 (1,8 – 23,4)	–	0,610

Примітки: Наведено середнє значення показника та стандартне відхилення ($\pm$ SD) у випадку нормального закону розподілу чи медіанне значення та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}) у випадку закону розподілу відмінного від нормального. Для порівняння використано ANOVA чи критерій Крускала-Уолліса, відповідно, постеріорні порівняння проведені за критеріями Шеффе та Данна, відповідно:

¹ – відмінність від пацієнтів групи I статистично значуща, $p < 0.05$;

² – відмінність від пацієнтів групи II статистично значуща, $p < 0.05$;

³ – відмінність від пацієнтів групи III статистично значуща, $p < 0.05$;

⁴ – відмінність від пацієнтів групи контролю статистично значуща, $p < 0.05$.

Збільшення показника для III групи дітей у 1,4 рази у порівнянні з контролем.

Визначена достовірна відмінність і незначне підвищення С-реактивного протеїну (СРП) в основних групах дітей із доведеною перинатальною інфекцією та внутрішньоутробними пневмоніями, при $p < 0,001$ (див. табл. 4.6). Середнє значення показника у I групі – $11,4 \pm 6,6$ мг/л, у II – $6,8 \pm 3,6$ мг/л, у III групі $4,1 \pm 1,2$ мг/л при рівні в групі контролю – $0,7 \pm 0,25$ мг/л.

Кількість еритроцитів у дітей II групи відрізнялась від показника у III та групи контролю зі статистично значущою відмінністю, при $p < 0,002$. Медіана значення еритроцитів у II групі – $5,6 (5,2 - 6,1) 10^{12}$ г/л, III – $5,1 (4,9 - 5,7) 10^{12}$ г/л та у контрольній групі – $5 (4,9 - 5,4) 10^{12}$ г/л.

Рівень гемоглобіну (Hb) у крові дітей групи I відрізнявся від Hb у II та контрольної груп (у I групі – $184,1 \pm 22,9$ г/л, II – $199,2 \pm 19,8$ г/л, у групі контролю – $199,7 \pm 10,5$ г/л, при $p = 0,001$), але всі показники були в межах фізіологічної норми (див. табл. 4.6).

Показники згортаючої системи крові та вивчення рівню тромбоцитів, як первинної ланки порушення гемостазу при ймовірній можливості геморагічних порушень у новонароджених внаслідок впливу коронавірусної інфекції на плід антенатально, не відрізнялися та не дали статистичної відмінності між групами спостереження, при $p = 0,162$.

Аналіз рівня трансаміназ у всіх дітей, встановив статистично значущу відмінність між групами дослідження по АЛТ, $p < 0,001$. Причому у I и III групах новонароджених він суттєво відрізнявся від контрольної групи. Медіана АЛТ у I групі – $40 (25,8 - 56,7)$ Од/л, у III групі – $25 (14,1 - 41,2)$ Од/л та у контрольній групі – $9 (6,1 - 12,2)$ Од/л (див. табл. 4.6). Тобто спостерігалось достовірне підвищення рівня АЛТ у новонароджених від жінок, що хворіли у 1 та 3 триместрах, відповідно у 4,4 та у 2,8 разів вище у порівнянні з рівнем у немовлят від здорових матерів контрольної групи.

Щодо концентрації АСТ, виявлена достовірна відмінність рівня показнику у дітей основних груп від групи контролю, $p < 0,001$. Медіана рівню АСТ у I групі – $67 (48,1 - 100,7)$ Од/л, II – $43 (42,9 - 68,5)$ Од/л та в контрольній групі – $13 (10,9 - 17)$ Од/л. Визначено підвищення рівня АСТ у

новонароджених від матерів, що хворіли у 1 триместрі вагітності, у 5,2 разів та у 3,3 рази - у дітей від матерів, що хворіли у 3 триместрі вагітності, ніж у дітей в контрольній групі.

Рівень білірубіну та лужної фосфатази не був статистично відмінним між групами спостереження, при $p = 0,209$ та $p = 0,493$ відповідно.

Слід зазначити, що ми можемо говорити о тенденції, тому що всі показники загалом були в межах вікової норми.

Відмінність показників ниркового профілю у новонароджених не була статистично підтверджена між групами спостереження, $p = 0,830$. Показники не мали патологічних відхилень. Але при розрахунках середнього значення та його стандартного відхилення рівень сечовини в основних групах дітей складав відповідно: I - $3,86 \pm 2,5$ ммоль/л, II - $6,3 \pm 2,1$ ммоль/л, III - $12,3 \pm 1,9$ ммоль/л, що вказувало на тенденцію до більш підвищеної сечовини у новонароджених від матерів, що хворіли на 3 триместрі вагітності.

Враховуючи терміни перебігу COVID-19 у матерів дітей основних груп, задовільний інфекційний статус жінок під час пологів, доцільним було визначення у новонароджених специфічного IgG до SARS-Cov-2 вірусу. Обстеження дітей проводилося протягом перших 3-х діб життя. Статично значущих відмінностей показника між групами не встановлено. Так, рівень IgG у I групі був $4,5 (1,5 - 29,2)$ г/л; у II групі – $3,8 (1,9 - 20,5)$ г/л, а у III групі дітей – $4,8 (1,8 - 23,4)$ г/л, при $p = 0,61$, що вказує на відсутність гострого інфікування у дітей. Тобто всі зміни у клінічному стані та лабораторних показниках новонароджених від народження протягом перебігу раннього неонатального періоду сталися внаслідок сталих порушень в організмі матерів, викликаних вже минулою інфекцією COVID-19 під час вагітності. При визначенні ПЛР і специфічного IgM у немовлят основних груп, отримані від'ємні результати.

У дітей із дихальними розладами у ранньому неонатальному періоді оцінювали тяжкість клінічного соматичного стану та фіксували показання до респіраторної терапії за шкалою Downes. Дані представлено в таблиці 4.7. У

таблиці визначений стан дитини, як: 0 – задовільний стан, 1 – середньої тяжкості, 3 – тяжкий стан новонародженого.

Слід зазначити, що у групі контролю всі діти були здорові та не потребували додаткових обстежень і призначень, вони були на сумісному перебуванні з матерями.

Аналіз частоти порушень клінічного стану дітей із дихальними розладами, що потребували призначення дихальної підтримки, виявив статистичну розбіжність в групах спостереження, при $p = 0,017$. Новонароджених дітей у задовільному стані була більшість у всіх основних групах: I – 70%, II – 88% та III – 72% відповідно. Тобто у цих немовлят не було дихальних розладів внаслідок перинатальної патології.

Таблиця 4.7

Стан дітей основних груп до призначення респіраторної терапії

Показник	Основна група, абс. (%)					p
	I група (n = 30)		II група (n = 43)	III група (n = 43)	Контроль (n = 25)	
Стан дитини	0	21 (70)	38 (88,4)	31 (72,1)	25 (100)	0,017
	1	6 (20)	4 (9,3)	10 (23,3)	0 (0)	
	2	3 (10) ⁴	1 (2,3)	2 (4,6)	0 (0) ¹	

Примітки: порівняння зроблено за точним критерієм Фішера, постеріорні порівняння з урахуванням поправки Бонферроні:

¹ – відмінність від ГрI статистично значуща, $p < 0,05$;

² – відмінність від Гр II статистично значуща, $p < 0,05$;

³ – відмінність від ГрIII статистично значуща, $p < 0,05$;

⁴ – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$.

Стан середньої тяжкості діагностувався у немовлят в I та III груп відповідно 20% та 23%, у дітей II групи цей показник становив – 9,7%, при $p = 0,017$ (див. табл. 4.7). Тобто, у групах новонароджених від матерів, які хворіли на COVID-19 у 1 та 3 триместрах вагітності, середньо-тяжкий стан протягом раннього неонатального періоду зустрічався у 2,4 рази частіше, ніж у дітей, народжених від матерів, що хворіли у 2 триместрі. Графічне

зображення клінічних станів новонароджених за ступенями тяжкості зображено на рисунку 4.2.

Тяжкий стан протягом раннього неонатального періоду діагностувався у дітей основних груп з наступною частотою: 10%, 2,3% та 4,6%, при $p = 0,017$, (див. табл. 4.7, рис. 4.2). Визначена достовірна відмінність показника між дітьми від матерів, що хворіли у 1 триместрі вагітності, та немовлятами II та III груп. В групі I в 4,3 рази та групі III в 2 рази були діти в тяжкому стані протягом раннього неонатального періоду, ніж в групі II. Отже, тяжкий стан у ранньому неонатальному періоді був частіше у дітей, якщо матері хворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, відповідно у 4,3 та 2 рази частіше діагностувався тяжкий стан у порівнянні з II групою (див. рис. 4.2).

Новонародженим основних груп при наявності дихальних розладів у залежності від балів шкали Downes призначалася респіраторна підтримка. Дані представлено у таблиці 4.8.

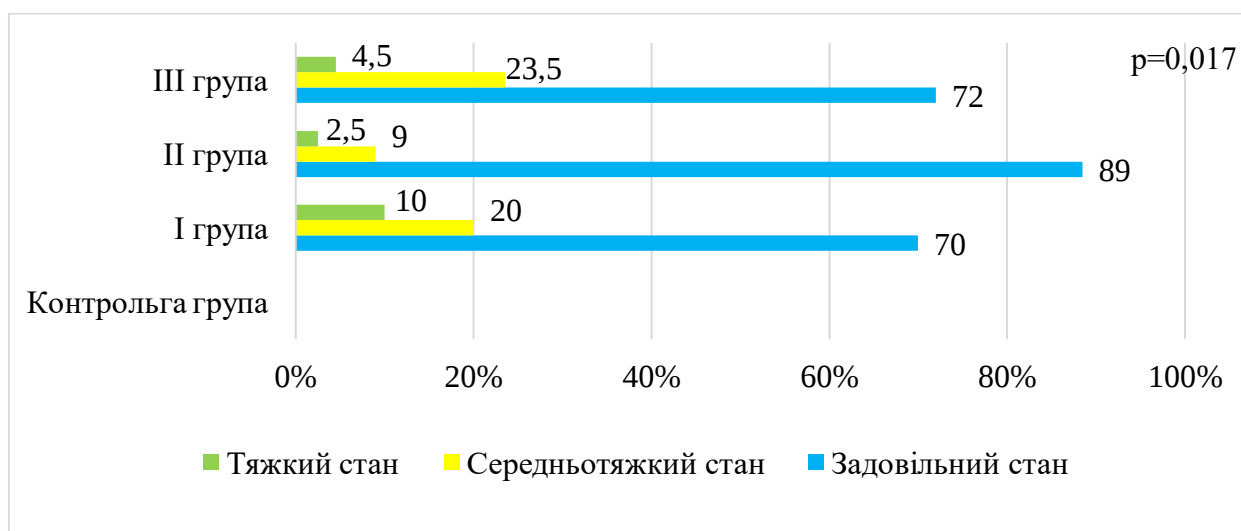


Рис. 4.2. Ступень тяжкості стану новонароджених основних груп протягом раннього неонатального періоду, %.

Таблиця 4.8

Тип респіраторної підтримки новонароджених обстежених груп

Показник	Основна група, абс. (%)					p
		I група (n=30)	II група (n=43)	III група (n=43)	Контроль (n=25)	
Зволожений кисень.	0	22 (73,3)	38 (88,4)	31 (72,1)	25(100)	0,005
	1	8 (26,7) ⁴	5 (11,6)	12 (27,9) ⁴	0 (0) ^{1,3}	
CPAP-терапія	0	28 (93,3)	41 (95,3)	40 (93,0)	25(100)	0,711
	1	2 (6,7)	2 (4,7)	3 (7,0)	0(0)	
ШВЛ	0	28 (93,3)	43 (100)	41 (95,3)	25(100)	0,291
	1	2 (6,7)	0 (0)	2 (4,7)	0(0)	

Примітки: аналіз проводилося за точним критерієм Фішера, постеріорні порівняння проводилися з урахуванням поправки Бонферроні:

¹ – відмінність від Гр.І статистично значуща, $p < 0,05$;

² – відмінність від Гр.ІІ статистично значуща, $p < 0,05$;

³ – відмінність від Гр.ІІІ статистично значуща, $p < 0,05$;

⁴ – відмінність від контрольної статистично значуща, $p < 0,05$.

Аналіз частоти застосування та типу респіраторної терапії у новонароджених із дихальними розладами внаслідок внутрішньоутробних пневмоній, перинатальних інфекцій виявив відмінність між групами, при $p = 0,005$. Статистично значуща відмінність встановлена при поданні вільного кисню (O_2) між I та контрольною групами (див. табл.4.8). Необхідність застосування оксигенотерапії в групах I та III за частотою випадків була на одному рівні та становила I – 27% та III – 28% відповідно, водночас як у II групі дітей – 12%, при $p = 0,005$. Отже, у дітей від матерів з КППВ на 1 та 3 триместрах вагітності, порівну у 2,4 рази частіше застосувалась респіраторна терапія зволеним киснем ніж у новонароджених, матері яких були хворі у 2 триместрі вагітності.

При застосуванні CPAP-терапії у новонароджених відмінність між групами не була підтверджена, $p = 0,711$. Але отримані дані дослідження збігаються із відповідним станом середньої тяжкості у дітей від матерів, що хворіли на COVID-19 на 1 та 3 триместрах вагітності. У I та III групах CPAP

застосувався порівну близько у 7% випадків. У II групі необхідність застосування СРАР становив – 4,7%. (див. табл. 4.8).

Призначення короткотривалої штучної вентиляції легень (ШВЛ) потребували новонароджені з тяжкими дихальними розладами, частіше це були діти I та III груп - у 6,7% та 4,7% випадків відповідно, тоді як показань для застосування ШВЛ немовлятам II групи не потребувалося, $p = 0,291$. Так застосування ШВЛ у дітей I групи було у 1,4 рази вищою ніж у дітей III групи, немовлятам II групи ШВЛ не проводилося (див. табл. 4.8).

Цікавим було питання проведення респіраторної підтримки у дітей від тяжкості клінічного стану у ранньому неонатальному періоді, результати розрахунків представлено в таблиці 4.9.

Аналіз частоти застосування респіраторної підтримки у залежності від тяжкості стану дитини протягом раннього неонатального періоду виявив достовірну розбіжність між групами обстеження, $p < 0,001$. Так СРАР застосувався у 15% випадків при стані середньої тяжкості та у 66,7% - при тяжкому стані немовлят. У середньо-тяжкому стані 5% дітей потребували ШВЛ, що у 10 разів рідше, ніж при тяжкому стані. У цих випадках потреба у ШВЛ була у 50% пацієнтів, при $p < 0,001$ (див. табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Залежність респіраторної терапії у новонароджених основних груп від клінічного стану у ранньому неонатальному періоді

Стан дитини		Задовільний стан (n = 94)	Середній стан (n = 20)	Тяжкий стан (n = 6)	p
СРАР	0	94 (100)	17 (85)	2 (33,3)	<0,001
	1	0 (0)	3 (15)	4 (66,7)	
ШВЛ	0	94 (100)	19 (95)	3 (50)	<0,001
	1	0 (0)	1 (5)	3 (50)	
Зволожений кисень	0	94 (100)	1 (5)	2 (33,3)	<0,001
	1	0 (0)	19 (95)	4 (66,7)	

Примітки. Порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат

Необхідність проведення оксигенотерапії зволоженим киснем у новонароджених основних груп при середньо-тяжкому стані була у 95% випадків, і у 67% – при тяжкому стані, як складова етапності призначення респіраторної терапії, наприклад, після СРАР чи ШВЛ відповідно при $p < 0,001$ (див. табл. 4.9).

Наступним кроком було визначення тривалості перебування немовлят у ВІТ або ВПД. Дані представлено у таблиці 4.10. При аналізі середньої тривалості перебування новонароджених у стаціонарі не виявлено відмінностей між основними групами, при $p = 0,150$. Медіана та міжквартильний інтервал (QI – QIII) кількості днів перебування у ВІТ та ВПД становив відповідно: в групі I – 5,5 (3 – 8), II – 4 (3 – 5), III – 6,5 (4 – 9) днів, у контрольній – 3,5 (2 – 4). Встановлена тенденція до більш тривалого перебування у неонатологічних відділеннях дітей I і III груп у порівнянні з II та контрольною групами.

Таблиця 4.10

Середня тривалість перебування всіх дітей основних груп
у неонатальному стаціонарі

	Основна група, Me(QI-QIII)			Контроль (n = 25)	p
	I група (n = 30)	II група (n = 43)	III група (n = 43)		
Доба, дні	5,5 (3 – 8)	4 (3 – 5)	6,5 (4 – 9)	3,5 (2 – 4)	0,150

Примітки: Наведено медіанне значення та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}). Для порівняння використано критерій Крускала-Уолліса, відповідно, постеріорні порівняння проведені за критерієм Данна.

У зв'язку з відсутністю статистично значущої відмінності між групами та наявності тенденції до більш пролонгованого перебування у відділеннях немовлят основних груп були додатково проаналізовані частота потреб і тривалість спостереження та лікування дітей із порушеннями постнатальної адаптації у ВІТ та ВПД. Дані зазначені у таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

Менеджмент та тривалість лікування новонароджених основних груп

	Основна група, абс (%)			Контроль (n = 25)	p
	I група (n = 30)	II група (n = 43)	III група (n = 43)		
Перебування у стаціонарі > 3 діб (хворі)	20 (66,7)	25 (58,5)	27 (64,3)	--	0,811
Виписаний додому (здоровий) / лікування у ВПН (ВІН)					
0	20 (66,7)	41 (95,3)	30 (69,8)	25 (100)	<0,001
1	10 (33,3)	2 (4,7)	13 (30,2)	0 (0)	
Вакцинація проти гепатиту В					
0	27 (90)	32 (74,4)	27 (62,8)	4 (16,7)	<0,001
1	3 (10)	11 (25,6)	16 (37,2)	20 (83,3)	
Вакцинація проти туберкульозу (БЦЖ)					
1	26 (86,7)	35 (81,4)	38 (88,4)	23 (95,8)	0,400
0	4 (13,3)	8 (18,6)	5 (11,6)	1 (4,2)	

Примітка. Порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат

При аналізі кількості дітей, які знаходилися в стаціонарі > 3 діб (на лікуванні) отримано такі значення: I – 20 (66,7%), II – 25 (58,5%), III – 27 (64,3%), при $p = 0,811$ (див. табл. 4.11).

Далі проведений аналіз характеру перебування новонароджених із порушенням постнатальної адаптації у неонатальних відділеннях. У таблиці 4.11 зазначено: 1 – кількість немовлят на лікуванні у ВПД (ВІТ), 0 – виписані до дому. Визначена достовірна відмінність кількості дітей, що потребували лікування в основних групах спостереження, при $p < 0,001$. Аналізуючи отримані дані, звертає увагу кількість дітей I та III груп, що потребувала лікування у ВПД (ВІТ), була приблизно однаковою та складала 33,3% та 30,2% відповідно, проти 4,7% дітей з II групи, що відповідно у 6 разів менше. Тобто, новонароджених із порушенням постнатальної адаптації від матерів, які хворіли на COVID-19 у 1 та 3 триместрах вагітності, було порівну та у 6 разів більше, ніж дітей від матерів, що перенесли захворювання на 2-му триместрі вагітності. Саме немовлята II групи значно менше потребували подальшого

лікування у неонатальних відділеннях, ніж немовлята I та III груп (див. табл. 4.11).

Наступним кроком було вивчення залежності тривалості лікування новонароджених із порушенням постнатальної адаптації від тяжкості клінічного стану протягом раннього неонатального періоду. Результати обчислювання аналізу кореляційного зв'язку між зазначеними ознаками представлено на рисунку 4.3.

Кореляційний зв'язок між вибраними показниками виглядає:

$$y = -2,4 + 6,9 \cdot x.$$

Аналізуючи формулу, виявлено позитивний кореляційний зв'язок між розрахованими ознаками, $p < 0,0001$. Це лінійне рівняння регресії, яке описує, як змінюється y в залежності від x .

- 2.4 - вільний член (intercept). Тобто значення y , коли $x = 0$.

- 6.9 - коефіцієнт нахилу (slope). Він показує, наскільки зміниться y , якщо x збільшиться на 1.

Тобто: - якщо x зростає на 1, то y зростає приблизно на 6.9 одиниць; - $r = 0.66$ - означає помірно сильний позитивний лінійний зв'язок між x і y ; тобто, що якщо одне зростає, то й інше має тенденцію зростати. Отже, на кожну одиницю порушення стану дитини тривалість необхідної терапії збільшується на 7 днів (6,9 згідно формули), при $p < 0,0001$ (див. рис. 4.3).

Далі аналізувалися дані середнього значення та стандартного відхилення кількості порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді у дітей основних груп. Дані представлено у таблиці 4.12.

При порівнянні Медіани порушення адаптації та міжквартильних проміжків у дітей основних груп за методом Крускала-Уоліса встановлено: 1(0 - 3) для групи I, 1(0 - 1) для групи II та 1(0 - 2) для групи III. Була виявлена однакова кількість клінічних проявів у всіх дітей основних груп, аналіз не довів достовірних розбіжностей кількості симптомів порушення адаптації у дітей основних груп, при $p = 0,555$ (див. табл. 4.12).

Наступним кроком було визначення залежності між наявністю порушення адаптації (клінічних симптомів) у ранньому неонатальному періоді та тяжкістю стану новонароджених (див. рис.4.4).

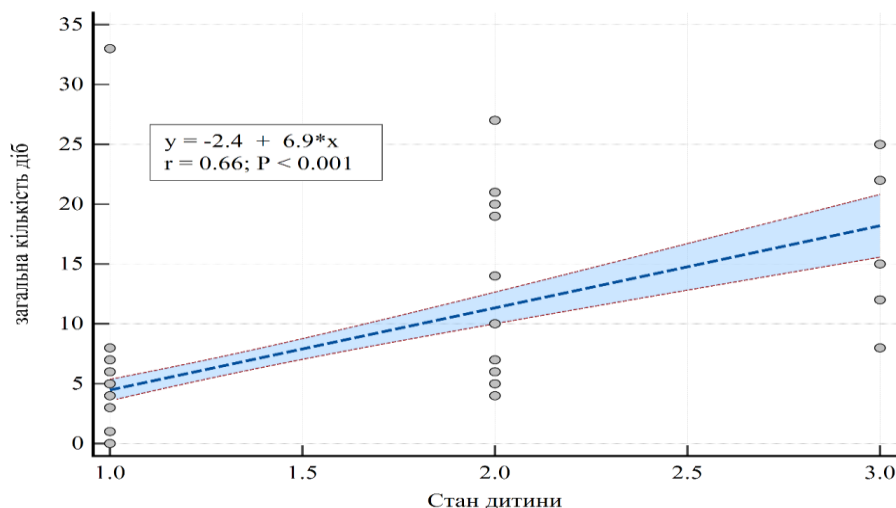


Рис.4.3. Залежність тривалості лікування дитини від тяжкості стану в ранньому неонатальному періоді. Аналіз кореляційного зв'язку між даними (рангова кореляція Спірмана). Поле кореляції.

Таблиця 4.12

Аналіз кількості порушень адаптації у дітей основних груп за методом
Kruskal-Wallis test

Група	N	Мінімальне	Максимальне	Me	QI - QIII	p
I	30	0.000	7.000	1.000	0.000 to 3.000	0,555
II	43	0.000	7.000	1.000	0.000 to 1.000	
III	43	0.000	8.000	1.000	0.000 to 2.000	

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок ($y = -1,7 + 2,5 \cdot x$), при $p < 0,001$. Тобто, на кожну одиницю тяжкості стану дитини на 2,5 разів підвищується кількість виявлених симптомів (див. рис. 4.4).

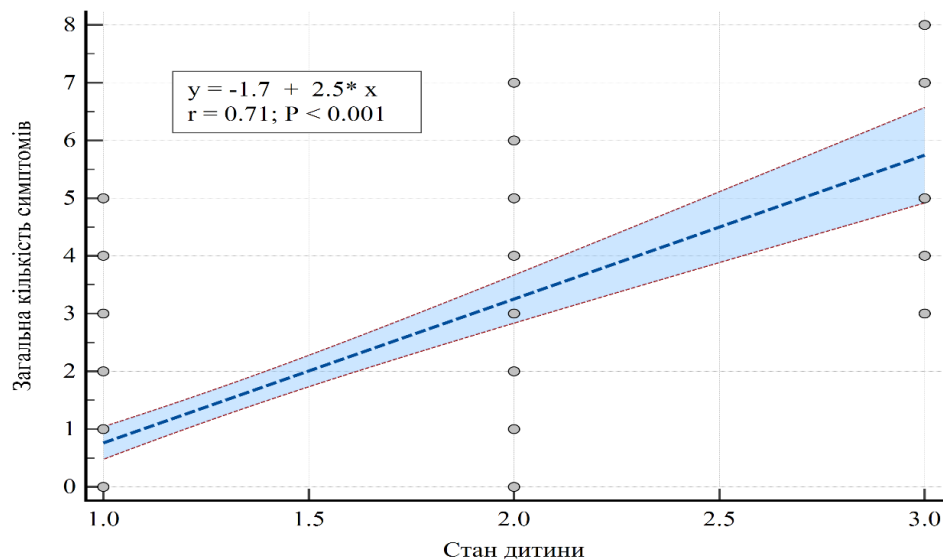


Рис.4.4. Кореляційний зв'язок між наявністю проявів порушення адаптації та тяжкістю стану дитини методом кореляції Спірмана. Поле кореляції.

Оцінювалися дані охоплення вакцинацією дітей груп спостереження (див. табл. 4.11). Вакцинація серед здорових дітей на Гепатит В становила – 83,3%, БЦЖ серед здорових новонароджених становила – 95,8%. Більшість новонароджених основних груп також були вакциновані за національними календарем щеплення.

Таким чином, кожна 3 дитина I та III основних груп реалізувала порушення постнатальної адаптації. Більшість немовлят від матерів, що хворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, були у середньо-тяжкому та тяжкому станах від народження протягом раннього неонатального періоду, їх було відповідно у 4,3 та 2 рази більше, ніж у дітей, народжених від матерів, що хворіли у 2 триместрі та у контрольній групі. Тяжкий стан дітей II групи становив – 2,3%.

Встановлений позитивний кореляційний зв'язок між тяжкістю стану дітей та проявами порушення постнатальної адаптації ($y = -1,7 + 2,5 * x$, $r = 0,71$, $p < 0,001$), та тривалістю лікування ($y = -2,4 + 6,9 * x$, де $r = 0,66$, $p < 0,0001$), тобто на кожен одиницю порушення стану дитини тривалість необхідної

терапії збільшується на 7 днів та на кожну одиницю тяжкості стану дитини на 2,5 разів підвищується кількість виявлених симптомів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

При оцінці анамнезу матерів з'ясовано поступове зростання частоти реалізації ускладнень вагітності в залежності від термінів інфікування коронавірусною інфекцією жінок основної групи у порівнянні з групою контролю. Так, у I групі – 73%, II – 88%, III – 90%, тим часом у групі контролю – 32%, при $p < 0,001$. Саме при інфікуванні жінок в 3-му періоді вагітності відзначалася найбільша частота реалізації ускладнень перебігу вагітності.

При аналізі материнських анте-, перинатальних факторів між основною та контрольною групами встановлена статистично значуща відмінність по тривалості безводного періоду > 12 годин (БП) у жінок. Саме в III групі вагітних, які захворіли на COVID-19 у 3 триместрі, в 1,5 рази частіше діагностувався БП > 12 годин, ніж на ранніх термінах вагітності. Частота бактеріального вагінозу в I групі жінок була в 4,7 разів вище за групи контролю, у II – у 5,8, у III – у 4,3 рази вище, ніж в групі контролю. За багатоводдям/маловоддям не було визначено відмінності між групами, $p = 0,203$, у I та II групах показник був однаковим по 23%, що в 5 разів більше, а у III групі – 4,6 разів при порівнянні з групою контролю. Забрудненні навколоплідні води у III групі жінок були значно частіше – 32,6%, що у 1,3 разів вище, ніж при COVID-19 у вагітних I та II триместрах, при $p = 0,019$.

Загроза переривання вагітності у вагітних жінок, що захворіли на COVID-19 на I та III триместрах вагітності, становила – 50% та 47% відповідно, та у 42% жінок при захворюванні на COVID-19 під час II триместру вагітності при $p = 0,005$. У всіх жінок основної групи діагностувались ЗВУР, $p = 0,460$.

Отже, найбільш уразливою категорією жінок, що мали більшу частоту реалізації ускладнень перебігу вагітності, були матері, що перенесли коронавірусну інфекцію в I та III триместрі. Саме в них частіше діагностувалися ознаки порушень в системі «мати-плід-новонароджений», що

значно підвищувало ризик зриву постнатальної адаптації новонароджених відразу після народження.

Усі діти основних груп народилися вчасно, не мали відхилень показників фізичного розвитку. Загалом порушення постнатальної адаптації було встановлено у дітей основної групи, водночас у групі контролю всі діти були здорові ($p = 0,018$). Кожна 3 дитина, матері яких перехворіли на COVID-19 протягом 1 та 3 триместру вагітності (30% та 27,9% відповідно), потребувала перебування у ВІТ або ВПД. Найменша частота порушень постнатальної адаптації встановлено у немовлят II групи – 11,6%.

Більшість дітей у середньо-тяжкому та тяжкому станах від народження були від матерів, що хворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, відповідно у 2,4, 10 та 4,6 разів більше, ніж у дітей II та контрольній групи. Частота тяжкого стану дітей II групи становила 2,3%.

У дітей від матерів, що перехворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, у 2 рази частіше зустрічалися ознаки ураження ЦНС (за даними НСГ), відповідно по 33% у порівнянні з II групою, при $p = 0,005$. У кожній 3 дитини I та III груп на 1-2 добу після народження діагностована кардіопатія, що у 1,6 разів частіше ніж у II групі (18,6%, при $p = 0,016$). Респіраторні порушення виявлені во всіх основних групах дітей, при $p = 0,015$, причому у дітей від матерів, що хворіли на COVID-19 в 1 триместрі - у 2 рази, в 3 триместрі – в 2,4 рази частіше у порівнянні зі здоровими немовлятами. Перинатальна інфекція діагностувалася у дітей I та III груп, відповідно в 10% та 2,3% випадків, при $p = 0,051$. СРАР-терапія застосовувалася у 15% випадків при середньо-тяжкому та у 66,7% - при тяжкому стані немовлят, при $p < 0,001$. Оксигенотерапія зволоженим киснем у новонароджених основних груп при середньо-тяжкому стані була у 95% випадків, і у 67% – при тяжкому стані, при $p < 0,001$.

Суттєвих відмінностей по лабораторним показникам у дітей основних груп не встановлено, вони відповідали тяжкості стану або були в межах норми. При визначенні ПЛР і специфічного IgM до у немовлят основних груп, отримані від'ємні результати, що вказує на відсутність гострого інфікування.

Рівень IgG у I групі був 4,5 (1,5 – 29,2) г/л; у II групі – 3,8 (1,9 – 20,5) г/л, а у III групі дітей – 4,8 (1,8 – 23,4) г/л, при $p = 0,610$.

Медіана та міжквартильний інтервал (QI – QIII) тривалості перебування в стаціонарі в групах становила: I – 5,5 (3 – 8), II – 4 (3 – 5), III – 6,5 (4 – 9), у контрольній – 3,5 (2 – 4), при $p = 0,150$. Встановлена тенденція до більш тривалого перебування у неонатологічних відділеннях дітей I і III груп у порівнянні з II та контрольною групами.

Доведений позитивний кореляційний зв'язок між тяжкістю стану дітей та проявами порушення постнатальної адаптації ($y = -1,7 + 2,5 * x$, $r = 0,71$, $p < 0,001$), та тривалістю лікування ($y = -2,4 + 6,9 * x$, де $r = 0,66$, $p < 0,0001$), тобто на кожен одиницю порушення стану дитини тривалість необхідної терапії збільшується на 7 днів та на кожен одиницю тяжкості стану дитини на 2,5 разів підвищується кількість виявлених симптомів.

Матеріали розділу опубліковано у наукових працях:

1. Знаменська Т., Задорожна Т., Мельник О., Бондаренко Ю., Марушко Ю. КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ЗІСТАВЛЕННЯ ЗМІН У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ» ПІД ВПЛИВОМ COVID-19 ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ (2025). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 1(120). doi: 10.24061/2413-4260. XV.1.55.2025.10. *Внесок роботи дослідника – збір, аналітична обробка клінічного матеріалу, підготовка статті до друку.*
2. Воробйова О., Мельник О., Марушко Ю. (2024). АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ РАНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ, ЯКІ ХВОРИЛИ НА COVID-19 ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(100): 111-119. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).111119. *Особистий внесок здобувача - збір, статистична обробка, аналіз клінічного матеріалу, підготовка статті до друку.*
3. Воробйова О., Мельник О., (2023). MIS – СИНДРОМ (КАВАСАКІ – ПОДІБНИЙ СИНДРОМ), ЯК ПРОЯВИ SARS-CoV-2 У

НОВОНАРОДЖЕНИХ (огляд літератури, власні дані). Сучасна педіатрія, Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 106–115. doi.10.15574/SP.2023.136.106. *Особистий внесок здобувача – збір та пошук джерел літератури за темою дослідження, аналітична обробка матеріалів, оформлення та підготовка статті до публікації.*

РОЗДІЛ 5

ІНТЕГРОВАНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ПЕРЕБІГУ РАННЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ, МАТЕРІ ЯКИХ ХВОРИЛИ НА COVID-19 У РІЗНІ ТЕРМІНИ ВАГІТНОСТІ

5.1. Прогнозування порушень ранньої неонатальної адаптації у новонароджених від матерів, які перехворіли на COVID-19 протягом вагітності.

Для прогнозування розвитку порушень ранньої неонатальної адаптації у новонароджених від матерів, що перенесли КІПВ, проведено аналіз 23 материнських, анте- та перинатальних ФР: БП, прееклампсія, наявність ускладнень вагітності, зміни у серці вагітних, захворювання нирок, період інфікування вагітної (1–3 триместри), клінічні симптоми COVID-19, лихоманка, тяжкість стану вагітної при COVID-19, ураження легень за даними рентгену, результати дослідження сечі (протеїнурія, лейкоцит/бактеріурія), бактеріальний вагіноз, гострий дистрес плода, ЗВУР, загроза передчасних пологів, структурні зміни плаценти (передчасне дозрівання, петрифікати, плацентарна дисфункція, прозорі/каламутні навколоплідні води, маловоддя/багатоводдя.

Для проведення аналізу використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії, результуюча змінна $Y=1$ для новонародженого, стан якого тяжкий або середньої тяжкості (35 дітей із порушенням адаптації), $Y=0$ для новонародженого, стан якого задовільний (85 немовлят).

В таблиці 5.1 наведено результати розрахунків однофакторного аналізу.

При проведенні однофакторного аналізу було виявлено дві значущі факторні ознаки, пов'язані з ризиком розвитку порушення адаптації новонародженого: триместр хвороби COVID-19 та дистрес плода.

Встановлено, що для породіль, що перехворіли на COVID-19 у 2 триместрі ризик розвитку порушення адаптації новонародженого нижче ($p=0,003$), ВШ = 0,20 (95% ВІ 0,07 – 0,59), ніж у жінок, що перехворіли на COVID-19 у 3 триместрі майже у 5 разів. При наявності дистресу плода ризик порушення адаптації новонародженого зростає у 2,7 разів, ($p=0,018$), при ВШ = 2,67 (95% ВІ 1,18 – 6,01) (див. табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Аналіз коефіцієнтів однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику ПА новонароджених від матерів, що були інфіковані на КППВ

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)
Безводний період		0,63±0,52	0,200	—
Прееклампсія	0	Референтний		
	1	0,41 ± 0,50	0,421	—
	2	0,68 ± 0,80	0,398	—
Зміни в серці у вагітної		-0,52 ± 0,52	0,308	—
Захворювання нирок		-0,96 ± 0,66	0,148	—
Триместр хвороби на COVID-19	3	Референтний		
	1	-0,46 ± 0,49	0,353	—
	2	-1,58 ± 0,54	0,003	0,20 (0,07 – 0,59)
Симптоми COVID-19 клінічно		0,58 ± 0,55	0,296	—
Лихоманка		0,48 ± 0,41	0,245	—
Стан вагітної при COVID-19	0	Референтний		
	1	0,70 ± 0,52	0,180	—
	2	1,71 ± 1,25	0,171	—
SARS-Cov-2 ураження легень, рентген	0	Референтний		
	1	0,32 ± 0,58	0,580	—
	2	0,61 ± 0,72	0,399	—

Протеїнурія	-0,24 ± 0,52	0,641	—
Лейкоцит/бактеріу рія	0,13 ± 0,41	0,744	—
Бактеріальний вагіноз	-0,10 ± 0,42	0,802	—
Ускладнення вагітності	1,04 ± 0,66	0,116	—
Дистрес плода	0,98 ± 0,42	0,018	2,67 (1,18 – 6,01)
ЗВУР	-0,16 ± 0,71	0,826	—
Загроза передчасних пологів	0,50 ± 0,41	0,224	—
Структурні зміни плаценти	0,13 ± 0,50	0,801	—
Передчасне дозрівання плаценти	0,14 ± 0,42	0,742	—
Плацента з петрифікатами	0,20 ± 0,42	0,627	—
Плацентарна дисфункція	0,80 ± 0,43	0,060	2,24 (0,97 – 5,18)
Гіпоплазія плаценти	0,71 ± 0,65	0,272	—
Прозорі/каламутні н/води	0,77 ± 0,43	0,073	2,17 (0,93 – 5,09)
Маловоддя/ багатоводдя	0,11 ± 0,49	0,822	—

Звертаємо увагу на те, що по показниках плацентарної дисфункції та характеристиці навколоплідних вод (прозорі/каламутні навколоплідні води) не досягнуто статистичного рівня $p < 0,05$, але значення наближаються до критичного рівня значущості. При плацентарній дисфункції ризик порушення адаптації новонародженого зростає ($p = 0,060$), ВШ = 2,24 (95% ВІ 0,97 – 5,18), збільшується ризик порушення адаптації у новонароджених у 2,2 рази. По показнику характеру навколоплідних вод (прозорі/каламутні н/води) ризик порушення адаптації новонародженого зростає у 2,17 рази, ($p=0,073$), ВШ = 2,17 (95% ВІ 0,93 – 5,09) (див. табл. 5.1).

На II етапі продовжували більш детально аналізувати статистично значимі ФР (метод побудови багатофакторних моделей логістичної регресії). Було проведено відбір ознак, значимо пов'язаних з ризиком порушень РНА у новонароджених від матерів, що хворіли на КІПВ, в різні триместри вагітності.

Були відібрані факторні ознаки, які були пов'язані з високим ризиком ПА новонароджених від матерів, що перенесли КІПВ, було використано метод побудови багатофакторних моделей логістичної регресії. Відбір незалежних факторів ризику було проведено за критерієм Акаїке (Akaike information criterion, AIC Burnham, K.; Anderson, D. (2002), *Model Selection and Multimodel Inference: A practical information-theoretic approach* (2nd ed.), Springer-Verlag) методом покрокового включення/виключення [259].

Для визначення прогностичної цінності моделі множинної логістичної регресії прогнозування ризику ПА у дітей від матерів з COVID-19 застосовували ROC-аналіз та збудували ROC-криву, розраховувалась площа під кривою AUC даної моделі (див. рис. 5.1).

За величиною експоненти сили впливу предиктора на ризик розвитку порушення адаптації у дітей було виділено 3 значимих ознаки (фактори ризику): триместр вагітності на момент захворювання на COVID-19, дистрес плода та плацентарна дисфункція.

Модель побудована на вказаних ознаках адекватна (χ^2 -квадрат = 20,6 при 4-ох ступенях свободи, $p < 0,001$). У таблиці 5.2 наведено результати багатофакторного аналізу.

При аналізі багатофакторної моделі виявлено зростання ($p = 0,034$) ризику порушення адаптації новонароджених від хворих на COVID-19 матерів, ВШ=3,73 (95% ВІ 1,1 – 12,6) для жінок, що хворіли в 1 триместрі вагітності, та зростання ($p = 0,003$) порушення адаптації дітей для жінок, що хворіли у 3 триместрі вагітності, ВШ=5,60 (95% ВІ 1,84 – 17,07) у порівнянні з вагітними, що хворіли на COVID-19 в 2 триместрі, при стандартизації за іншими факторами ризику – дистресу плода та плацентарної дисфункції.

При проведенні багатофакторного аналізу виявлено, що при

Таблиця 5.2

Аналіз коефіцієнтів багатфакторної моделі логістичної регресії
прогнозування ризику ПА новонароджених від хворих на COVID-19 матерів

Незалежна факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ)
Триместр вагітності на момент хвороби COVID-19	2	Референтний		
	1	$1,31 \pm 0,62$	0,034	3,73 (1,10 – 12,62)
	3	$1,72 \pm 0,57$	0,003	5,60 (1,84 – 17,07)
Дистрес плода		$1,14 \pm 0,46$	0,013	3,12 (1,27 – 7,65)
Плацентарна дисфункція		$0,81 \pm 0,47$	0,087	2,25 (0,89 – 5,70)

стандартизації за іншими ФР (дистрес плода та плацентарна дисфункція), шанс порушення адаптації новонароджених для породіль, що перехворіли на COVID-19 у 1 чи 3 триместрі, відповідно у 3,7 разів та 5,6 разів вищий, ніж для тих породіль, що перехворіли на COVID-19 у 2 триместрі (див. табл. 5.2). Ризик у дитини зростає у 3 рази при наявності дистресу плода, при стандартизованому урахуванні, у якому триместрі хворіла майбутня мати.

Для вибору оптимального порогу багатфакторної факторної моделі прогнозування ризику порушення адаптації у новонароджених використано метод побудови кривих операційних характеристик. Був вибраний оптимальний порог за методом Youden Index.[261].

На рисунку 5.1 представлено криву операційних характеристик моделі.

Площа під кривою операційних характеристик 3-и факторної моделі, $AUC = 0,77$ (95% ВІ 0,68 – 0,84), це говорить про добру узгодженість моделі.

При виборі оптимального порогу $Y_{crit.} \geq 0,32$, оцінка якості моделі склала: чутливість моделі (Se) – 71,4% (95% ВІ 53,7% – 85,4%), специфічність моделі (Sp) – 74,7% (95% ВІ 63,6% – 83,8%), прогностичність позитивного значення (PV+) – 55,6% (95% ВІ 44,8% – 65,8%), прогностичність

негативного значення (PV-) – 85,5% (95% ВІ 77,5% – 91,0%).

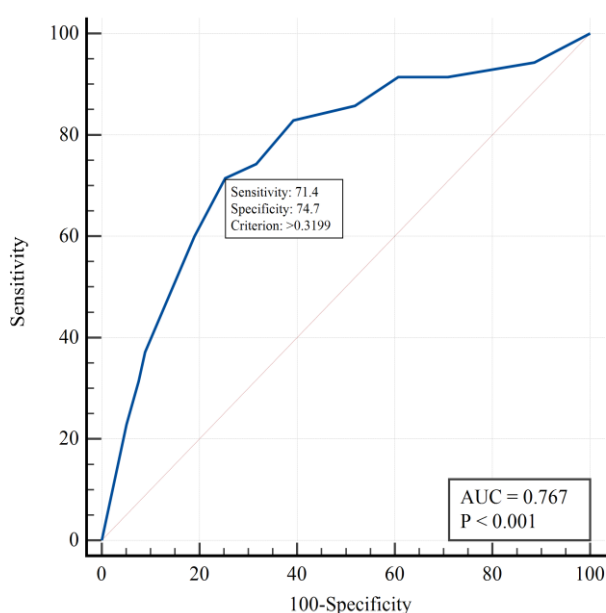


Рис. 5.1. ROC-крива багатфакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику ПА новонароджених від хворих на COVID–19 матерів.

Таким чином, виявлені 3 основні ФР: триместр захворювання на COVID-19 вагітної матері, дистрес плода та ПД, які статистично пов'язані з порушенням РНА у новонароджених від матерів, які мали КППВ в різні триместри вагітності. Інші факторні ознаки мають набагато менший вплив і не так значно впливають на ПА у новонароджених.

Площа під кривою операційних характеристик 3-и факторної моделі, $AUC = 0,77$ (95% ВІ 0,68 – 0,84), що свідчить про середню ступінь вираженості зв'язку з трьома основними ФР порушення РНА у новонароджених та добру узгодженість моделі при: чутливості– 71,4% (95% ВІ 53,7% – 85,4%) та специфічності – 74,7% (95% ВІ 63,6% – 83,8%).

Прогнозуванням порушень перебігу РНА можна виділити вагітних з «високим» та «низьким» ризиком порушення постнатальної адаптації їх новонароджених у перинатальному періоді. Жінок, які перехворіли на COVID-19 у 1 та 3 триместрах вагітності, слід відносити до групи «високого ризику» можливих порушень перебігу раннього неонатального періоду у

новонароджених. Відповідно у 5,6 разів, при ВШ = 5,60 (95% ВІ 1,84 – 17,07) та у 3,7 рази, при ВШ=3,73 (1,10–12,62) збільшуються шанси порушення постнатальної адаптації у новонароджених від матерів, що хворіли у 3 та 1 триместрах вагітності, у порівнянні з 2 триместром вагітності. Відповідно у 3 рази очікується збільшення шансу поганого результату при наявності дистресу плода, ВШ=3,12 (1,27 – 7,65) та у 2 рази, ВШ=2,25 (0,89 – 5,70) - при плацентарній дисфункції збільшується шанс порушення адаптації при відповідному стандартизованому урахуванні триместру вагітності на момент захворювання на COVID-19, в якому хворіла вагітна.

Розрахунки множинного регресійного аналізу дозволять отримати найбільш чутливі предиктори, за допомогою яких порівняна та оцінена можливість впливу материнських факторів ризику на ймовірність зриву адаптації у їхніх новонароджених відразу після народження чи в ранньому неонатальному періоді. Зі статистичною ймовірністю можна прогнозувати порушення адаптації у новонароджених групи ризику та наперед виявляти пацієнтів із «високим ризиком» розвитку ускладнень у ранньому неонатальному періоді.

5.2. Алгоритм медичного супроводу за новонародженими від матерів, які перехворіли на SARS-CoV-2 впродовж вагітності з порушеннями ранньої адаптації.

У новонароджених, які народилися від матерів, що хворіли на COVID-19 протягом вагітності, з відповідними перинатальними факторами «високого» ризику – перенесена коронавірусна інфекція матір'ю в 1 та 3 триместрі вагітності та/або «низького» ризику – дистрес плода та плацентарна дисфункція – слід очікувати порушення постнатальної адаптації від народження протягом раннього неонатального періоду. Тому ці діти підлягають ретельному спостереженню та моніторингу клінічного стану та показників вітальних функцій для своєчасного надання медичної допомоги. Алгоритм медичного супроводу дітей групи ризику по розвитку порушень постнатальної адаптації представлено на рисунку 5.2.

Алгоритм дій лікаря педіатра-неонатолога передбачає виявлення перинатальних материнських факторів ризику до або відразу після народження дитини. Далі слід провести клінічну оцінку загального стану дитини після народження, встановити наявність ознак перинатальних порушень і розладів постнатальної адаптації. У такому випадку новонароджений потребує ретельного спостереження з контролем вітальних функцій дитини: ЧД, АТ, ЧСС, SaO₂, забезпеченням теплового ланцюжка на сумісному перебуванні з матір'ю у відділеннях інтенсивної терапії або постінтенсивного догляду.

При наявності дихальних порушень необхідно кожні 30 хвилин оцінювати стан немовляти за шкалою Downes для своєчасного призначення адекватної респіраторної терапії.

При розвитку патологічних перинатальних станів необхідно розпочати обстеження дитини з визначенням усіх клініко-лабораторних і біохімічних показників, а також призначити інструментальний моніторинг у залежності від підозри та ураження окремих органів і систем із залученням на додаткові консультації вузьких фахівців за потребою (див. рис. 5.2).

Далі розпочинається лікування та моніторинг стану дитини в динаміці.

Для підтвердження чи виключення захворювання новонародженого на COVID-19, обов'язковим є моніторинг ПЛР – дослідження (назофарінгіальний мазок) чи серологічного тесту (визначення IgM та IgG) на виявлення вірусу у дитини.

У разі позитивного результату вне залежності від наявності або відсутності порушень адаптації у дитини - забезпечити сумісне перебування матері та її новонародженої дитини в окремій палаті чи боксі з дотриманням захисного масочного режиму як матері, так і медичного персоналу з мінімальним допуском тільки близьких родини до новонародженого.

Важливим є цілодобове забезпечення новонародженого грудним вигодовуванням з метою захисту материнськими IgA та IgG для зміцнення слабого імунітету новонародженого.

Якщо дитина з перинатальними факторами ризику немає порушення постнатальної адаптації, вона знаходиться на сумісному перебуванні з матір'ю, вакцинується згідно національного календаря щеплень, спостерігається лікарем до виписки додому.

Запропонований алгоритм медичного супроводу допоможе лікарям педіатрам-неонатологам пологових будинків своєчасно виявляти дітей з перинатальними факторами ризику від матерів, що перехворіли на COVID-19 протягом вагітності, прицільно та ретельно спостерігати для раннього визначення порушень постнатальної адаптації та призначення відповідного обстеження та лікування новонародженої дитини.

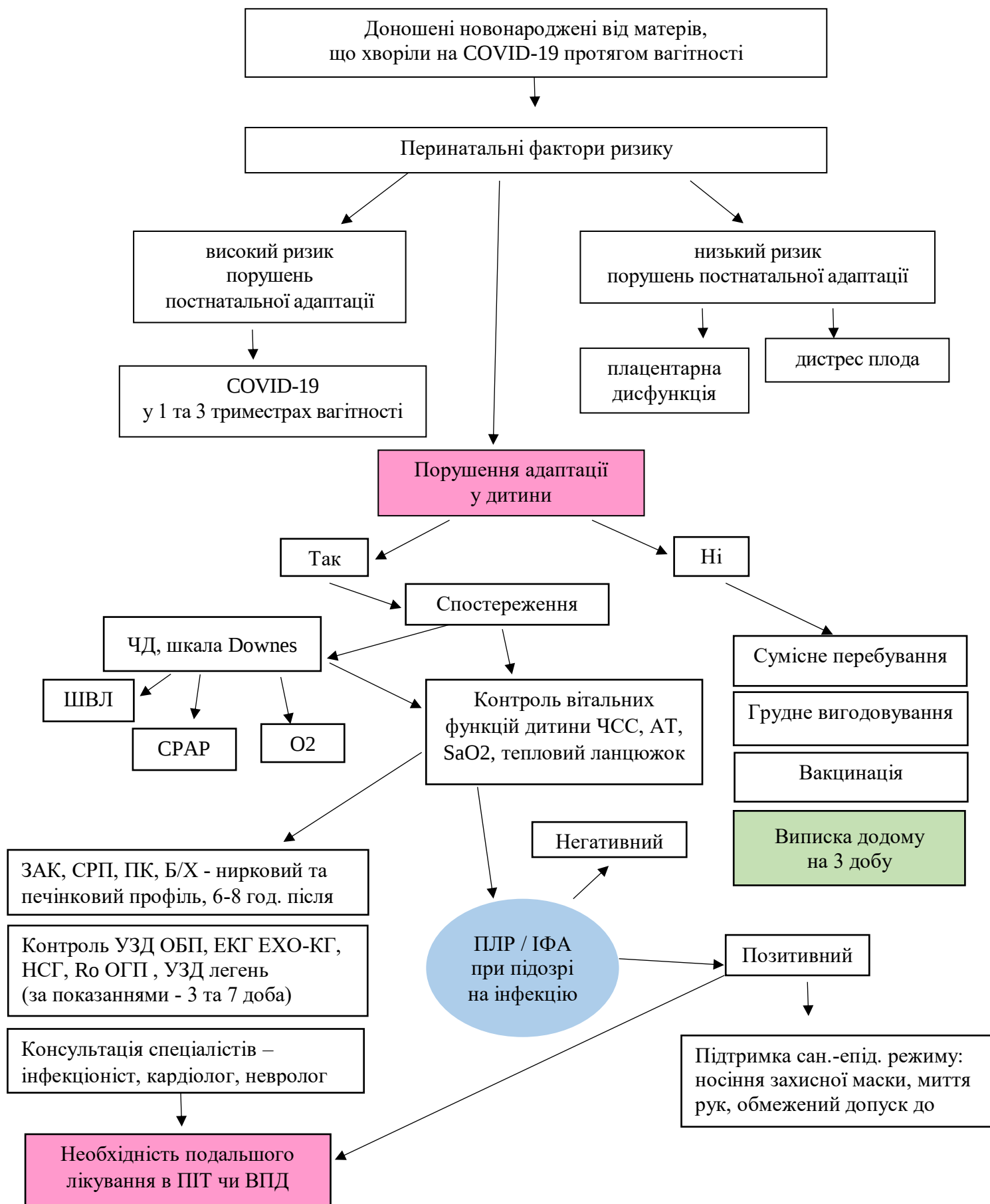


Рис. 5.2. Алгоритм медичного супроводу дітей групи ризику.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

Виявлені основні ФР (триместр захворювання вагітної матері, дистрес плода та плацентарна дисфункція), які статистично пов'язані з порушенням ранньої неонатальної адаптації у новонароджених від матерів, які перехворіли на COVID-19 протягом вагітності.

Вперше розроблена модель прогнозування ризику порушення адаптації у новонароджених від матерів, що хворіли на COVID-19 протягом вагітності, $AUC = 0,77$ (95% ВІ 0,68 – 0,84), що свідчить про середню ступінь вираженості та добру узгодженість нашої моделі при: чутливості моделі – 71,4% (95% ВІ 53,7% – 85,4%) та специфічності моделі – 74,7% (95% ВІ 63,6% – 83,8%).

Прогнозуванням порушень перебігу раннього неонатального періоду можна говорити про виділення груп вагітних з «високим» та «низьким» ризиком порушення адаптації їх новонароджених ще до виникнення пологів.

Ретельне спостереження за майбутніми матерями, хворими на COVID-19 в 1 та 3 триместрах вагітності, та їх дітьми необхідне для профілактики розвитку можливих ускладнень у новонароджених «групи ризику» протягом раннього неонатального періоду, дозволить своєчасно призначати лікування згідно розробленому алгоритму медичного супроводу за новонародженими від матерів, що перенесли COVID-19 протягом вагітності.

Матеріали розділу 5 опубліковано у наукових працях:

Воробйова О.В., Мельник О.О., Марушко Ю.В. (2024). АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ РАНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ, ЯКІ ХВОРИЛИ НА COVID–19 ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(100): 111-119. doi:10.15574/PP.2024.4 (100).111119.

Досліником проведено збір, обробка, статистичний аналіз клінічного матеріалу, підготовка статті до друку.

ВИСНОВКИ

1. Частота реалізації ускладнень перебігу вагітності у жінок, що перенесли COVID-19, становила у 73%, 88%, 90% відповідно, водночас у групі контролю - 32%, при $p < 0,001$. У вагітних, що захворіли на COVID-19 у 3 триместрі, в 1,5 рази частіше діагностувався БП > 12 годин ($p = 0,011$); бактеріальний вагіноз діагностований у I групі у 4,7 рази, у II – у 5,8, у III - у 4,3 рази частіше, ніж в групі контролю ($p < 0,001$); багатоводдя/маловоддя у I та II групах становили по 23%, що у 5 разів, а у III групі - 4,6 разів частіше групи контролю ($p = 0,203$); забрудненні навколоплідні води у III групі жінок – 32,6%, що у 1,3 рази вище, ніж при COVID-19 у вагітних протягом 1 та 2 триместрів ($p = 0,019$). Дистрес плода у жінок основних груп становив 47%, 40%, 37%, при $p = 0,002$. Загроза передчасних пологів у вагітних, що захворіли на COVID-19 на 1 та 3 триместрах, діагностовано у 50% та 47% та у 42% - у II групі, водночас у групі контролю – 8%, $p = 0,005$. Найбільш уразливими були жінки, що перенесли COVID-19 протягом I та III триместрів вагітності.

2. Встановлені особливості перебігу COVID-19 у жінок в залежності від терміну вагітності. У 83% вагітних - I та 88% - III груп діагностувалася значна маніфестація коронавірусної інфекції ($p < 0,001$), що у 2,6 та 2,8 рази частіше, ніж у групі II. Тільки у вагітних III групи діагностувалися середньо-тяжкий (28%) і тяжкий (7%) стан жінок під час захворювання. COVID-19 супроводжувався підвищенням температури переважно у жінок I та III груп, розвитком пневмонії (у 2,8 рази частіше 3 триместрі, ніж в 2), трахеобронхіту (по 9% у II – III групах), збільшенням частоти кардитів у всіх основних групах вагітних (особливо у жінок II групи - 30%, $p = 0,010$).

Серед лабораторних показників відмічено збільшення ШЗЕ у жінок основних груп у 1,9, 2 та 2,4 рази в порівнянні з контролем, при $p < 0,001$. Підвищений рівень СРП - у 4 рази вище в I групі, у 9 разів - у II та III групах відповідно, при $p < 0,001$. Найвищий показник Д-димеру відзначався у жінок, які перенесли COVID-19 у 2 триместрі вагітності ($p < 0,001$). Рівень

фібриногену був підвищеним у 1,5 разів на 1 і 2 триместрах та 1,9 рази на 3 триместрі вагітності у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$). Рівень фібрину у жінок, хворих на COVID-19, був вищим у всіх основних групах відповідно: у 1,5, у 1,7 та у 1,6 рази у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$).

Усі вагітні основних груп мали позитивні результати ПЛР на COVID-19 (90%, 93,7% і 72% відповідно). IgM був у 1,65 рази вищий у жінок, що захворіли у 3 триместрі, ніж у вагітних, що хворіли в 1 триместрі, та у 1,3 рази вищим, ніж у вагітних II групи ($p = 0,038$). Встановлено статистичне підвищення IgG у 1,9 разів (порівну у 2 та 3 триместрах), ніж у жінок, з COVID-19 в 1 триместрі ($p = 0,032$).

3. У плацентах жінок із перенесеним COVID-19 переважно на ранніх і пізніх термінах вагітності діагностовано ознаки структурних змін плаценти - у I-46%, II-48%, III-65%, тобто у групі III в 1,4 рази частіше, ніж в групі жінок I, та в 1,3 рази, ніж в групі II, при $p < 0,001$; плацентарної дисфункції - у жінок всіх основних груп, відповідно 37%, 56% та 65%, при $p = 0,05$; передчасного дозрівання - у 18, 12,5 та 12 разів частіше відповідно в групах III - I, ніж в групі контролю, $p < 0,001$; гіпоплазію плацент (значніше у I групи - у 1,25 та 1,5 рази в II групі, ніж у групі контролю, $p < 0,001$), петрифікація (більше в 1,6 рази - у 3 триместрі та в 1,1 рази - в 2 триместрі відповідно, ніж в групі контролю, $p = 0,017$), деструкція судин та тромбоз із позитивною експресією тромбоспондина-1 в материнській частині плаценти. У пуповині 20 % плацент після COVID-19 зафіксовано помірні ділянки набряків Вартонових драглів та судинне повнокров'я децидуального шару з характерними змінами для гіперплазії плаценти. Переважно структура плацентарного бар'єру (> 50 %) відповідала терміну гестації 38-40 тижнів вагітності.

4. Усі діти основних груп народилися вчасно, не мали відхилень по показниках фізичного розвитку, хлопчиків було більше в III групі. Найменша частота порушень постнатальної адаптації була у немовлят II групи (11,6%), при $p = 0,018$. Кожна третя дитина, матері яких перехворіли на COVID-19 протягом 1 та 3 триместру вагітності (30% та 27,9% відповідно), потребувала

перебування у ВІТ або ВПД ($p = 0,018$). Саме у них середньо-тяжкий і тяжкий стани від народження діагностувалися відповідно у 4,3 та 2 рази частіше, ніж у новонароджених II групи ($p = 0,017$).

У новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 в 1 та 3 триместрах, у 2 рази частіше зустрічалися ознаки ураження ЦНС (за даними НСГ), відповідно по 33% у порівнянні з II групою, при $p = 0,005$. У кожній з дитини I та III груп на 1-2 добу після народження діагностована кардіопатія, що у 1,6 разів частіше ніж у II групі (18,6%, при $p = 0,016$). Респіраторні порушення виявлені у всіх дітей основних груп, при $p = 0,015$, причому від матерів, що хворіли на COVID-19 в 1 триместрі - у 2 рази, в 3 триместрі – в 2,4 рази частіше. Перинатальна інфекція діагностувалася у немовлят I та III груп, відповідно в 10% та 2,3% випадків, при $p = 0,051$. Респіраторна підтримка: СРАР-терапія застосовувалася у 15% випадків при середньо-тяжкому та у 66,7% - при тяжкому стані немовлят. Оксигенотерапія зволеним киснем у новонароджених основних груп при середньо-тяжкому стані була у 95% випадків і у 67% – при тяжкому стані.

Лабораторні показники у дітей основних груп відповідали тяжкості стану або були в межах норми. При визначенні ПЛР і специфічного IgM у немовлят основних груп, отримані від'ємні результати. Рівень IgG у I групі був 4,5 (1,5 – 29,2) г/л; у II групі – 3,8 (1,9 – 20,5) г/л, а у III групі дітей – 4,8 (1,8 – 23,4) г/л, при $p = 0,610$.

Медіана та міжквартильний інтервал (QI – QIII) тривалості перебування у ВІТ і ВПД у групах становила: I – 5,5 (3 – 8) днів, II – 4 (3 – 5) дні, III – 6,5 (4 – 9) днів, у контрольній – 3,5 (2 – 4) днів, при $p = 0,150$. Встановлена тенденція до більш тривалого перебування у неонатологічних відділеннях дітей I і III груп у порівнянні з II та контрольною групами. Доведений позитивний кореляційний зв'язок між тяжкістю стану дітей та проявами порушення постнатальної адаптації ($y = -1,7 + 2,5 \cdot x$, $r = 0,71$, $p < 0,001$), та тривалістю лікування ($y = -2,4 + 6,9 \cdot x$, де $r = 0,66$, $p < 0,0001$).

5. При прогнозуванні порушень постнатальної адаптації в новонароджених встановлено, що жінки, які перенесли COVID-19 у 1 та 3 триместрах вагітності, слід відносити до групи «високого ризику» розвитку порушень перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених, відповідно у 5,6 разів, при ВШ = 5,60 (95% ВІ 1,84 – 17,07) та у 3,7 рази, при ВШ = 3,73 (1,10 – 12,62) збільшувалися шанси реалізації розладів постнатальної адаптації у новонароджених від матерів, що хворіли у 3 та 1 триместрах вагітності, у порівнянні з 2 триместром вагітності. У 3 рази збільшуються шанси поганого результату при наявності дистресу плода, ВШ = 3,12 (1,27 – 7,65) та у 2 рази, ВШ = 2,25 (0,89 – 5,70) - плацентарної дисфункції при відповідному стандартизованому урахуванні триместру вагітності на момент захворювання на COVID-19. Чутливість – 71,4% (95% ВІ 53,7% – 85,4%) та специфічність – 74,7% (95% ВІ 63,6% – 83,8%).

6. Розроблено алгоритм медичного супроводу новонароджених групи ризику від матерів, які перехворіли на COVID-19 протягом вагітності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для родопомічних закладів охорони здоров'я пропонується виділяти вагітних з «високим» та «низьким» ризиком порушення постнатальної адаптації їх новонароджених у перинатальному періоді та ранньому неонатальному періоді:

- до групи «високого ризику» відносити жінок, які перехворіли на COVID-19 у 1 та 3 триместрах вагітності.

- до групи «низького ризику» - при наявності дистресу плода та плацентарній дисфункції.

2. З метою своєчасного виявлення порушень постнатальної адаптації та підвищення якості надання медичної допомоги дітям від матерів, що хворіли на COVID-19 під час вагітності, рекомендовано використовувати алгоритм медичного супроводу новонароджених групи ризику від народження протягом раннього неонатального періоду в неонатальних відділеннях перинатальних центрів і пологових будинків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 Jun 6; 395(10239): 1741–1743. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
2. Dubel R, Ruszel K, Chodun W. (2021). PIMS-TS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome — Temporally Associated with SARS-CoV-2) — a new challenging medical condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 11(9): 11–16. doi:10.12775/JEHS.2021.11.09.001.
3. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 39(4): 667-677. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078.
4. Saadaoui M, Kumar M, Al Khodor S. (2021). COVID-19 Infection during Pregnancy: Risk of Vertical Transmission, Fetal, and Neonatal Outcomes. *J Pers Med*. 11(6): 483. doi: 10.3390/jpm11060483. PMID: 34071251; PMCID: PMC8227688.
5. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med*. 383 (4): 334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
6. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. et al. (2020). Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 59 (1):122–139. doi: 10.1007/s12016-020-08783-9.
7. Koloskova O., Kramarov, S., Bilous, T., Ivanova L. et al. (2021). Peculiarities of the course of coronavirus infection COVID-19 in children of Ukraine. *ACTUAL INFECTOLOGY*, 9(2): 10-18. <https://doi.org/10.22141/2312413X.9.2.2021.236219>.
8. Воробйова ОВ, Мельник ОО (2023). MIS (Кавасакі-подібний мультисистемний запальний синдром) як прояв SARS-CoV-2 у новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8(136): 106-115. doi 10.15574/SP.2023.136.106. 57.

9. C Merve Seymen (2021). Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects. Department of Histology and Embryology, Journal of Medical Virology, 93(5):2769-2773. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26857>
10. Cannarella R, Kaiyal RS, Marino M. et al. (2023). Impact of COVID-19 on Fetal Outcomes in Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Personalized Medicine, 13(9):1337. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13091337>.
11. Ellerbrock J, Hubers E, Ghossein-Doha C, Schiffer V, Alers RJ, Jorissen L, et al. Second-Trimester Constituents of the Metabolic Syndrome and Pregnancy Outcome: An Observational Cohort Study. Nutrients. 2022 Jul 18;14(14):2933. doi: 10.3390/nu14142933.
12. Zhabchenko, I., & Lishchenko, I. (2022). Fetal growth retardation as a complication of post-COVID endotheliitis: causes, consequences, ways of prevention: Literature review. REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY, (65), 44–52. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65>.
13. Москалюк, В., Юзько, О., Дубик, Л., & Чернецька, Н. (2023). ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА COVID-19. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 13(2(48)), 114–122. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.16>
14. Bartha JL, Gonzalez-Bugatto F, Fernandez-Macias R, González-González NL, Comino-Delgado R, Hervías-Vivancos B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Apr;137(2):178-84. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.011.
15. Scheidl TB, Brightwell AL, Easson SH, Thompson JA. Maternal obesity and programming of metabolic syndrome in the offspring: searching for mechanisms in the adipocyte progenitor pool. BMC Med. 2023 Feb 13;21(1):50. doi: 10.1186/s12916-023-02730-z.
16. Gao H, Zhang C, Tao FB. Association between prenatal phthalate exposure and gestational metabolic syndrome parameters: a systematic review of epidemiological studies. Environ Sci Pollut Res Int. 2021 May;28(17):20921-38.

doi: 10.1007/s11356-021-13120-4.

17. Dubel R, Ruszel K, Chodun W. (2021). PIMS-TS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome — Temporally Associated with SARS-CoV-2) — a new challenging medical condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 11(9): 11–16. doi:10.12775/JEHS.2021.11.09.001.
18. Чернишова Л.І. Коронавірусна інфекція. *Актуальна інфектологія* 8(2): 6–9. doi. 10.22141/2312-413x.8.2.2020.199729.
19. Middle East respiratory syndrome. https://en.wik.org/wiki/Middle_East_respiratory_syndrome.
20. Wee S.-L., McNeil D.G.Jr. China Identifies New Virus Causing Pneumonia-like Illness. <https://www.nytimes.com/2020/01/08/health/china-pneumonia-outbreak-virus.html>.
21. Boushra MN, Koyfman A, Long B. COVID-19 in pregnancy and the puerperium: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2021 Feb;40:193-198. doi: 10.1016/j.ajem.2020.10.055. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33162266; PMCID: PMC7605788.
22. Шамрай С. М., Леонтьєв Д.В. Вірусологія: підручник. Харків: ХНПУ ім Г.С. Сковороди, 2024. 2-е вид., доп. 329 с.
23. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. 395(10224): 565–574. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8).
24. Liu P., Jiang J.Z., Wan X.F., et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS Pathog*. 2020. 16(5): e1008421. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008421>
25. Комісаренко, С. В. (2020). Полювання вчених на коронавірус SARS-COV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії. *Visnik Nacionalnoi Akademii Nauk Ukraini*, (8): 29–71. <https://doi.org/10.15407/visn2020.08.029>.
26. Wang W., Xu Y., Gao R., et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020. 323(18): 1843–1844. DOI:

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.

27. To KK., Tsang O.T., Chik-Yan Y.C., et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>. PMID: 32047895; PMCID: PMC7108139.

28. Mandavilli A. Infected but Feeling Fine: The Unwitting Coronavirus Spreaders. *The New York Times*. July 9, 2020. <https://www.nytimes.com/2020/03/31/health/coronavirus-asymptomatic-transmission.html>.

29. Zhang L., Lin D., Sun X., et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020. 368(6489): 409–412. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>.

30. Scudellari M. The sprint to solve coronavirus protein structures — and disarm them with drugs. *Nature News*. 15 May 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01444-z>.

31. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020. 367(6483): 1260–1263. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.

32. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE-2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

33. Charuta A, Smuniewska M, et al.(2023).Effect of COVID-19 on Pregnancy and Neonate's Vital Parameters: A Systematic Review. *J Pregnancy*. 2023 May 13;2023:3015072. doi: 10.1155/2023/3015072.

34. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl J Med*. 2020. Vol. 383, No. 4. P.334–346. DOI:/10.1056/NEJMoa2021680.

35. Varga Z, Flammer AJ, Stesger P, et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in Covid-19. *Lancet* 2020 May 2, 395 (10234):1417-1418. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

36. Yasgur B.S. Three Stages to COVID-19 Brain Damage, New Review

- Suggests. Medscape. June 29, 2020.
<https://www.medscape.com/viewarticle/933131>.
37. Столяну К, Габрієла Г та ін. (2024). COVID-19 and Its Potential Impact on Children Born to Mothers Infected During Pregnancy: A Comprehensive Review: *Діагностика* 2024 , 14 (21):2443; <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/21/2443>.
 38. Negro F. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis. *Swiss Med. Weekly*. 2020. 150: w20249. DOI:<https://doi.org/10.4414/smw.2020.20249>.
 39. Mizutani T. Signal transduction in SARS-CoV-infected cells. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007. 1102: 86–95. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1408.006>.
 40. Wadman M. Sex hormones signal why virus hits men harder. *Science*. 2020: 368(6495): 1038–1039. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.368.6495.1038>.
 41. Mallapaty S. Mounting clues suggest the coronavirus might trigger diabetes. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-018918>.
 42. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020 Sep 4;25(1):39. doi: 10.1186/s40001-020-00439-w. PMID: 32887660; PMCID: PMC7471638.
 43. Allotey J., Stallings E., Bonet M., et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis, *BMJ*. 2020; 370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.
 44. Perlman S. Another decade, another coronavirus, *N Engl J Med*. 2020; 382 (8): 760-762. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>.
 45. Galang R. R., Chang K., Strid P., et al. Severe coronavirus infections in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2020; 136 (2): 262-272. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004011>.
 46. Wei M, Yuan J, Liu Y et al (2020). Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 2020. Epub 2020/02/15.

47. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–1027. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
48. Qi S, Qian F, Zhang S, Zhang Z. (2020). Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 526 (1): 135–140. doi:10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
49. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, et al. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 223(1):111.e1–111.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.014.
50. Wastnedge E, Reynolds RM, van Boeckel SR Pregnancy and COVID-19. et al. (2020). *Physiol Rev*1. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S.(2021). The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ (Can. Med. Assoc. J.)* 2021;193(16):E540–E548. doi: 10.1503/cmaj.202604.
51. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 39(4):667-677. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078.
52. Patberg ET, Adams T, Rekawek P, et al. (2020). Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4): 382.e1-382.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.020.
53. Кетова О.М. (2022). Вплив COVID-19 на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонароджених. *Український Медичний Часопис.* doi:10.32471/umj.1680-3051.147.227921.
54. Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Мельник О.О., Марушко Ю.В., Самойленко І.Г. (2022). Особливості перебігу SARS–CoV–2 інфекції у системі «Мати–плід–новонароджений: огляд літератури, власний досвід. «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина». 12 (1(43), 50–54. doi.10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.
55. Ellerbrock J, Hubers E, Ghossein-Doha C, Schiffer V, Alers RJ, Jorissen L, et

- al. Second-Trimester Constituents of the Metabolic Syndrome and Pregnancy Outcome: An Observational Cohort Study. *Nutrients*. 2022 Jul 18;14(14):2933. doi: 10.3390/nu14142933.
56. Francisco FA, Saavedra LPJ, Junior MDF, Barra C, Matafome P, Mathias PCF, et al. Early AGEing and metabolic diseases: is perinatal exposure to glycotoxins programming for adult-life metabolic syndrome? *Nutr Rev*. 2021 Jan 1;79(1):13-24. doi: 10.1093/nutrit/nuaa074.
57. Solano ME, Holmes MC, Mittelstadt PR, Chapman KE, Tolosa E. Antenatal endogenous and exogenous glucocorticoids and their impact on immune ontogeny and long-term immunity. *Semin Immunopathol*. 2016 Nov; 38(6):739-63. doi: 10.1007/s00281-016-0575-z.
58. Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol Rev*. 2021 Jul 1;101(3):739-95. doi: 10.1152/physrev.00002.2020.
59. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan LM, et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med*. 2018 Dec 4;15(12):e1002710. doi: 10.1371/journal.pmed.1002710.
60. Kaul P, Savu A, Yeung RO, Ryan EA. Association between maternal glucose and large for gestational outcomes: Real-world evidence to support Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study findings. *Diabet Med*. 2022 Jun;39(6):e14786. doi: 10.1111/dme.14786.
61. Punnose J, Malhotra RK, Sukhija K, M RR, Choudhary N, Sharma A, Vij P, Bahl P. Gestational diabetes mellitus in early pregnancy amongst Asian Indian women: Evidence for poor pregnancy outcomes despite treatment. *Diabet Med*. 2023 Jan;40(1):e14993. doi: 10.1111/dme.14993.
62. Zong-Jie L, Zhen C. Effects of Metabolic Syndrome on Intestinal Flora, Inflammatory Factors, and Infants of Pregnant Patients. *Clin Lab*. 2020 Oct 1;66(10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200226.
63. De Medeiros KS, Sarmento ACA, Costa APF, Macêdo LTA, da Silva LAS,

- de Freitas CL et al. (2022, Mar). Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 156(3): 394-405. Epub 2021 Nov 19. doi: 10.1002/ijgo.14015. PMID: 34762735; PMCID: PMC9087607.
64. Morhart P, Mardin C, Rauh M, Jüngert J, Hammersen J, Kehl S et al. (2022, Jan). Maternal SARS-CoV-2 infection during pregnancy: possible impact on the infant. *Eur J Pediatr.* 181(1): 413-418. Epub 2021 Aug 5. doi: 10.1007/s00431-021-04221-w. PMID: 34355278; PMCID: PMC8341836.
65. Л.І. Романчук, О.К. Колоскова, Т.М. Білоус, Р.В.Ткачук (2022). Коронавірусна хвороба COVID-19: нові можливості діагностики. Клінічна та експериментальна патологія. 21(1). <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11>.
66. Mother To Baby. Fact Sheets [Internet]. Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS); COVID-19. 2023 May. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582655> 12.
67. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N et al. (2021, Jan 22). Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 39(4): 667-677. Epub 2020 Dec 5. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078. PMID: 33342635; PMCID: PMC7833125.
68. Wong YP, Tan GC, Khong TY. (2023). SARS-CoV-2 Transplacental Transmission: A Rare Occurrence? An Overview of the Protective Role of the Placenta. *Int. J. Mol. Sci.* 24: 4550. doi: 10.3390/ijms24054550.
69. Peng Z, Zhang J, Shi Y et al. (2022). Research progress in vertical transmission of SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19. *Future Virol.* 17(4): 211-214. doi: 10.2217/fvl-2021-0213.
70. Schwartz DA, Mulkey SB, Roberts DJ. (2023). SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical-pathologic correlations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 228(3): 261-269. doi: 10.1016/j.ajog.2022.10.001.
71. Stolojanu C, Doros G, Bratu ML, Ciobanu I, Munteanu K, Iacob ER et al. (2024, Oct 31). COVID-19 and Its Potential Impact on Children Born to Mothers

Infected During Pregnancy: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 14(21): 2443. doi: 10.3390/diagnostics14212443. PMID: 39518410; PMCID: PMC11545714.

72. Seymen CM. (2021). Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects. *J Med Virol*. 93(5): 2769-2773. Epub 2021 Feb 15. doi: 10.1002/jmv.26857. PMID: 33559937; PMCID: PMC8013594.

73. Twanow JE, McCabe C, Ream MA. (2022, Jul). The COVID-19 Pandemic and Pregnancy: Impact on Mothers and Newborns. *Semin Pediatr Neurol*. 42: 100977. Epub 2022 May 21. doi: 10.1016/j.spen.2022.100977. PMID: 35868726; PMCID: PMC9122838.

74. Cannarella R, Kaiyal RS, Marino M, La Vignera S. (2023). Impact of COVID-19 on Fetal Outcomes in Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 13(9): 1337. doi: 10.3390/jpm13091337.

75. Saadaoui M, Kumar M, Al Khodor S. (2021, May 28). COVID-19 Infection during Pregnancy: Risk of Vertical Transmission, Fetal, and Neonatal Outcomes. *J Pers Med*. 11(6): 483. doi: 10.3390/jpm11060483. PMID: 34071251; PMCID: PMC8227688.

76. Morhart P, Mardin C, Rauh M, Jüngert J, Hammersen J, Kehl S et al. (2022, Jan). Maternal SARS-CoV-2 infection during pregnancy: possible impact on the infant. *Eur J Pediatr*. 181(1): 413-418. Epub 2021 Aug 5. doi: 10.1007/s00431-021-04221-w. PMID: 34355278; PMCID: PMC8341836.

77. Jayaram A, Buhimschi IA., Aldasoqi H, Hartwig J. (2021). Who said differentiating preeclampsia from COVID-19 infection was easy? *Pregnancy Hypertension*. 26: 8-10. doi: 10.1016/j.preghy.2021.07.248.

78. Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S. (2021). Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 225(3): 289.e1-289.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.014.

79. Li A, Schwartz D, Vo A, Van Abel R. (2024). Impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on the placenta and fetus. 48(4): 151919. doi:

10.1016/j.semperi.2024.1519.

80. Bastounis EE, Serrano-Alcalde F, Radhakrishnan P. et al.. Mechanical competition triggered by innate immune signaling drives the collective extrusion of bacterially infected epithelial cells. *Dev Cell*. 2021 Feb 22;56(4):443-460.e11. doi: 10.1016/j.devcel.2021.01.012. PMID: 33621492; PMCID: PMC7982222.
81. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan LM, et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med*. 2018 Dec 4;15(12):e1002710. doi: 10.1371/journal.pmed.1002710.
82. Kaul P, Savu A, Yeung RO, Ryan EA. Association between maternal glucose and large for gestational outcomes: Real-world evidence to support Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study findings. *Diabet Med*. 2022 Jun;39(6):e14786. doi: 10.1111/dme.14786.
83. Punnose J, Malhotra RK, Sukhija K, M RR, Choudhary N, Sharma A, Vij P, Bahl P. Gestational diabetes mellitus in early pregnancy amongst Asian Indian women: Evidence for poor pregnancy outcomes despite treatment. *Diabet Med*. 2023 Jan;40(1):e14993. doi: 10.1111/dme.14993.
84. Li Y, Wang W, Zhang D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Acta Diabetologica*. 2019; 56(7): 729–740.
85. Zong-Jie L, Zhen C. Effects of Metabolic Syndrome on Intestinal Flora, Inflammatory Factors, and Infants of Pregnant Patients. *Clin Lab*. 2020 Oct 1;66(10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200226.
86. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan LM, et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med*. 2018 Dec 4;15(12):e1002710. doi: 10.1371/journal.pmed.1002710.
87. Nakano H, Minami I, Braas D, Pappoe H, Wu X, Sagadevan A, et al. Glucose inhibits cardiac muscle maturation through nucleotide biosynthesis. *Elife*. 2017 Dec 12;6:e29330. doi: 10.7554/eLife.29330.

88. Hokke S, Arias N, Armitage JA, Puellas VG, Fong K, Geraci S, et al. Maternal glucose intolerance reduces offspring nephron endowment and increases glomerular volume in adult offspring. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Nov;32(8):816-26. doi: 10.1002/dmrr.2805.
89. Hao H, Gu X, Cai Y, Xiong H, Huang L, Shen W, et al. The influence of pregnancy-induced hypertension syndrome on the metabolism of newborns. *Transl Pediatr*. 2021 Feb;10(2):296-305. doi: 10.21037/tp-20-211.
90. Знаменська Т.К., Задорожна Т.Д., Мельник О.О., Антипкін Ю.М., Марушко Ю.В. (2025). Клініко-морфологічне зіставлення змін у системі «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ» під впливом COVID-19 під час вагітності. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 15(1(55)): 56–62. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.9>.
91. De Medeiros KS, Sarmento ACA, Costa APF, Macêdo LTA, da Silva LAS, de Freitas CL et al. (2022). Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 156(3): 394-405. Epub 2021 Nov 19. doi: 10.1002/ijgo.14015. PMID: 34762735; PMCID: PMC9087607.
92. Воробйова О.В., Мельник О.О., Марушко Ю.В. (2024). Аналіз факторів ризику та їх вплив на перебіг раннього неонатального періоду новонароджених від матерів, які хворіли на COVID–19 під час вагітності. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024. 4(100): 111-119. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).111119.
93. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N et al. (2021, Jan 22). Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 39(4): 667-677. Epub 2020 Dec 5. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078. PMID: 33342635; PMCID: PMC7833125.
94. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:611-27. doi: 10.1016/S2215-

0366(20)30203-094.

95. Vittori A, Lerman J, Cascella M, Gomez-Morad AD, Marchetti G, Marinangeli F, et al. COVID-19 pandemic acute respiratory distress syndrome survivors: Pain after the storm? *Anesth Analg*. 2020;131(1):117-9. doi: 10.1213/ane.0000000000004914.
96. Ñamendys-Silva SA. ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart Lung*. 2020; 49(4): 348-9. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.03.012 27.
97. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARSCoV- pneumonia in Wuhan, China: A singlecentered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 1212020;8(5):475-81. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
98. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577–582. doi: 10.7326/m20-0504.
99. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielowicz D, Pawłowska M, Parczewski M, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: Recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(4):352-7. doi: 10.20452/pamw.15270.
100. López M, Gonce A, Meler E, Plaza A, Hernández S, Martinez-Portilla RJ, et al. Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy: A Clinical Management Protocol and Considerations for Practice. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(7):519-28. doi: 10.1159/000508487.
101. Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta*. 2006; 27(8): 861–868. doi: 10.1016/j.placenta.2005.09.00134
102. Stewart T, Lambourne J, Thorp-Jones D, Thomas D. Implementation of early management of iron deficiency in pregnancy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;258 :60-2. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.12.055.

103. Servante J, Swallow G, Thornton JG, Myers B, Munireddy S, Malinowski AK, et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: A systematic review and critical analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb]; 21:108. doi: 10.1186/s12884-021-03568-0.
104. Society for Maternal-Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19 [Internet]. Society for Maternal-Fetal Medicine; 2021[cited 2023 Feb 07]. 33 p. Available from: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_\(final\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_(final).pdf)
105. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *JAMA*. 2021; 326(8):728-35. doi: 10.1001/jama.2021.1103.
106. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S.(2021). The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ (Can. Med. Assoc. J.)* 2021; 193(16): E540–E548. doi: 10.1503/cmaj.202604.
107. Prochaska E., Jang M., Burd I. et al. (2020). COVID-19 in pregnancy: placental and neonatal involvement. *Am. J. Reprod. Immunol.* 84(5) doi: 10.1111/aji.13306.
108. Peng Z., Zhang J., Shi Y., Yi M. Research progress in vertical transmission of SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19. *Future Virol.* 2022;17(4):211–214. doi: 10.2217/fvl-2021-0213.
109. Ikhtiyarova G., Dustova N., Khasanova M. et al. (2021). Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women infected with coronavirus COVID-19. *Int. J. Pharmaceut. Res.* 2021:1935–1942.
110. Gude N.M., Roberts C.T., Kalionis B., King R.G. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb. Res.* 2004;114(5–6):397–407. doi: 10.1016/j.thromres.2004.06.038.
111. Costa M.A.(2016). The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod. Biomed. Online.* 32(1): 14-43. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.10.005.

112. Chen S., Huang B., Luo D. et al. (2020). Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua bing li xue za zhi. Chinese journal of pathology.* 49(5):418–423. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
113. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses* [Internet]. 2020[cited 2023 07];12(2):244. doi: 10.3390/v12020244.
114. Jang W.-K., Lee S.-Y., Park S. et al. (2021). Pregnancy outcome, antibodies, and placental pathology in SARS-CoV-2 infection during early pregnancy. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* 18(11):5709. doi: 10.3390/ijerph18115709.
115. Qiu L, et al. (2020). SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71: 813–817. doi: 10.1093/cid/ciaa375.
116. Mourad M., Jacob T., Sadovsky E. al. (2021). Placental response to maternal SARS-CoV-2 infection. *Sci. Rep.* 11(1):1–12. doi: 10.1038/s41598-021-93931-0.
117. Wastnedge E.A., Reynolds R.M., van Boeckel S.R. et al. (2020). Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.* 101(1):303–318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020.
118. Peng Z., Zhang J., Shi Y., Yi M. Research progress in vertical transmission of SARS-CoV-2 among infants born to mothers with COVID-19. *Future Virol.* 2022;17(4):211–214. doi: 10.2217/fvl-2021-0213. 13.
119. Kreis N.-N., Ritter A., Louwen F. et al. (2022). A message from the human placenta: structural and immunomodulatory defense against SARS-CoV-2. *Cells.* 9(8):1777. doi: 10.3390/cells9081777.
120. Chen ZM, Fu JF, Shu Q. et al. (2022). Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 16(3):240-6. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
121. Ferrer-Oliveras R., Mendoza M., Capote S. et al. (2021). Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021;304(1):39–57. doi: 10.1007/s00404-021-06061-3.

122. Amanda Li , David A Schwartz , Andrew Vo et al. (2024). Impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on the placenta and fetus. 2024 Jun; 48(4):151919, doi: 10.1016/j.semperi.2024.1519.
123. Wong Y.P., Tan G.C., Khong T.Y. SARS-CoV-2 Transplacental Transmission: A Rare Occurrence? An Overview of the Protective Role of the Placenta. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:4550. doi: 10.3390/ijms24054550.
124. Xu J, Zhao S, Teng T et al. (2021). Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses* [Internet]. 2020 [cited 2023, Feb 07]; 12(2): 244. [https://doi: 10.3390/v12020244](https://doi.org/10.3390/v12020244).
125. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S., Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ (Can. Med. Assoc. J.)* 2021;193(16):E540–E548. doi: 10.1503/cmaj.202604.
126. Dubucs C., Groussolles M., Ousselin J. et al. (2022). Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death. *Hum. Pathol.* 2022; 121: 46–55. doi: 10.1016/j.humpath.2021.12.012.
127. Gao L., Ren J., Xu L. et al. (2021). Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. *Diagn. Pathol.* 16(1):1–11. doi: 10.1186/s13000-021-01067-6.
128. Giordano G., Petrolini C., Corradini E. et al.(2021). COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagn. Pathol.* 16(1):1–13. doi: 10.1186/s13000-021-01148-6.
129. Hsu A.L., Guan M., Johannesen E. et al. (2021). Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. *J. Med. Virol.* 2021;93(2):1038–1044. doi: 10.1002/jmv.26386.
130. Jaiswal N., Puri M., Agarwal K. et al. (2021). COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 259: 7–11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.049.
131. Jang W.-K., Lee S.-Y., Park S. et al. (2021). Pregnancy outcome, antibodies, and placental pathology in SARS-CoV-2 infection during early pregnancy. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* 18(11):5709. doi: 10.3390/ijerph18115709.

132. Liu H.-Y., Guo J., Zeng C. et al. (2022). Transient early fine motor abnormalities in infants born to COVID-19 mothers are associated with placental hypoxia and ischemia. *Front. Pediatr.* 2022; 99:793561. doi: 10.3389/fped.2021.793561. PMID: 35071136; PMCID: PMC8772397.
133. Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H. et al. (2021). Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion. *Pathobiology* 2021; 88(1):69-77. doi: 10.1159/000511324.
134. Ramphal S., Govender N., Singh S. et al. (2021). Histopathological features in advanced abdominal pregnancies co-infected with SARS-CoV-2 and HIV-1 infections: a case evaluation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022;X doi: 10.1016/j.eurox.2022.100153.
135. Baergen R.N., Heller D.S. (2020). Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2020; 23(3):177–180. doi: 10.1177/1093526620925569.
136. Patberg E.T., Adams T., Rekawek P. et al. (2021). Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;224(4):382. e1–382. e18. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.020.
137. Watkins J.C., Torous V.F., Roberts D.J. Defining severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Placentitis. A report of 7 cases with confirmatory in situ hybridization, distinct histomorphologic features, and evidence of complement deposition. *Arch. Pathol. Lab Med.* 2021;145(11): 1341–1349. doi: 10.5858/arpa.2021-0246-SA.
138. Jang W.-K., Lee S.-Y., Park S. et al. (2021). Pregnancy outcome, antibodies, and placental pathology in SARS-CoV-2 infection during early pregnancy. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* 2021; 18(11):5709. doi: 10.3390/ijerph18115709.
139. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. et al. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020; 11(1):1–7. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
140. Schwartz D.A., Mulkey S.B., Roberts D.J. SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical–pathologic correlations. *Am. J.*

- Obstet. Gynecol. 2023; 228(3):261–269. doi: 10.1016/j.ajog.2022.10.001.
141. Lapinsky S.E., Al Mandhari M. COVID-19 critical illness in pregnancy. Obstet. Med. 2022; 15(4): 220–224. doi: 10.1177/1753495X211051246.
142. Shchegolev A., Kulikova G., Lyapin V., Shmakov R., Sukhikh G. The number of syncytial knots and VEGF expression in placental villi in parturient woman with COVID-19 depends on the disease severity. Bull. Exp. Biol. Med. 2021;171(3): 399–403. doi: 10.1007/s10517-021-05236-x.
143. 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;46(10):1951–1957. doi: 10.1111/jog.14406.
144. Venkata S.M., Suneetha N., Balakrishna N. et al. (2023). Anomalous marginal insertion of umbilical cord in placentas of COVID-19-affected pregnant mothers: a cross-sectional study. Cureus. 2023;15(1) doi: 10.7759/cureus.33243.
145. Jayaram A., Buhimschi I.A., Aldasoqi H. et al. (2021). Who said differentiating preeclampsia from COVID-19 infection was easy? Pregnancy Hypertension. 2021; 26:8–10. doi: 10.1016/j.preghy.2021.07.248.
146. Papageorghiou A.T., Deruelle P., Gunier R.B. et al. (2021). Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021; 225(3):289. e1–289. e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.014.
147. Tong W., Giussani D.A. Preeclampsia link to gestational hypoxia. J. Dev. Origins. Health Dis. 2019; 10(3):322–333. doi: 10.1017/S204017441900014X.
148. Hirst, J., Villar, J., Kennedy, S., Bhutta, Z. Being born stunted and/or wasted need not be inevitable. International Pediatric Association Newsletter 10.1 (2015): 9–14. <https://intergrowth21.com/news/international-pediatric-association-features-intergrowth-21st-first-global-newsletter-2015>.
149. Lukas, A., Makrides, M., Ziegler, E. Importance of growth for health and development. Nestle Nutr Inst Workshop Series Pediatr Program 65 (2010): 251. DOI: 10.1159/isbn.978-3-8055-9305-2.
150. Eriksson, L., Haglund, B., Odling, V., et al. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of

bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 104.3 (2015): 259–63. DOI: 10.1111/apa.1288.

151. Giussani, D.A., Niu, Y., Herrera, E.A., et al. Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress. *Adv Exp Med Biol* 814 (2014): 77–87. DOI: 10.1007/978-1-4939-1031-1_7.

152. Rasmussen S, Smulian J, Lednický J et al. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2 (5): 415–426. Epub 2020 Feb 24. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.

153. Wang X, Zhou Z, Zhang J et al. (2020). A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clinical Infectious Diseases*. 71; 15: 844–846. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200>.

51. Zhang J, Wang Y, Chen L et al. (2003). Clinical analysis of pregnancy in second and third trimesters complicated severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua*. 38: 516–520.

154. Shanes ED, Mithal LB, Otero S. et al. (2020). Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin. Pathol*. 2020;154(1):23-32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089.

155. Wastnedge E.A., Reynolds R.M., van Boeckel S.R. et al. (2020). Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev*. 101(1):303–318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020.

156. Saadaoui M, Kumar M, Al Khodor S. (2021). COVID-19 Infection during Pregnancy: Risk of Vertical Transmission, Fetal, and Neonatal Outcomes. *J Pers Med*. 11(6): 483. doi: 10.3390/jpm11060483. PMID: 34071251; PMCID: PMC8227688.

157. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med*. 383 (4): 334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.

158. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. (2020). Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 59 (1):122–139. doi: 10.1007/s12016-020-08783-9.

159. Filimonov VI, Marakushin DI. [General physiology]. Kyiv: Medicine: 2022.

776 p. [in Ukrainian].

160. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin Perinatol.* (2016) 43:395–407. doi:10.1016/j.clp.2016.04.001.
161. Sanche, S, Cassidy, T, Chu, P. et al. (2022). A simple model of COVID-19 explains disease severity and the effect of treatments. *Sci Rep* 12, 14210. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18244-2>.
162. Cristian Ovies et al. Pregnancy influences immune responses to SARS-CoV-2. *Sci. Transl. Med.* 13, eabm2070 (2021). DOI: 10.1126/scitranslmed.abm2070.
163. Rich R, Fleisher T (2023). *Clinical immunology: principles and practice*. Book. sixth ed., 2023. <https://doi.org/10.1016/C2019-0-00545-6>.
164. Swanson JR, Sinkin RA. Transition from fetus to newborn. *Pediatr Clin North Am.* (2016) 62: 329–343. doi: 10.1016/j.pcl.2014.11.002.
165. Lancete Clinical Medicine (2021). «Preterm care during the COVID-19 pandemic: A comparative risk analysis of neonatal deaths averted by kangaroo mother care versus mortality due to SARS-CoV-2 infection. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100733>.
166. Qiu L, et al. (2020). SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71:813–817. doi: 10.1093/cid/ciaa375.
167. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin Perinatol.* (2016) 43:395–407. doi:10.1016/j.clp.2016.04.001.
168. Бондаренко ЮМ, Задорожна ТД. Морфологічні особливості маркерів стресу в плаценті. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2022; 12(3(45):60–64. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.9>
169. Pettiroso E et al (2020). COVID-19 and pregnancy: a review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 60:640–659. doi: 10.1111/ajo.13204.
170. Shirobokov VP, Klimnyuk SI (2021). [Medical microbiology, virology and immunology]. Vinnytsia: New book. 2021. 920 p. [in Ukrainian].
171. Xi C, Guili W (2020) a review of pregnancy outcomes of novel coronavirus

infection during pregnancy. *Acta Laser Biol Sin* 32.29:302–308.

172. Tregoning JS, Schwarze J. et al. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin. Microbiol. Rev.* American Society for Microbiology (ASM); 2010, 23(1): 74-98. doi: 10.1128/CMR.00032-09 [cited 2019 Sep.].

173. Wang, J, Dong, W. et al.(2023). COVID-19: the possibility, ways, mechanisms, and interruptions of mother-to-child transmission. *Arch Gynecol Obstet* 307, 1687–1696 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06639-5>.

174. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA et al.(2020).SARS–CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Investig.* 2020 doi: 10.1172/JCI139569.

175. Jafarzadeh A, et al.(2020).Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci.* 2020;257:118102. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118102.

176. Ali HN, Niranji SS, Al-Jaf SM (2022).Association of Toll-like receptor-4 polymorphism with SARS CoV-2 infection in Kurdish Population. <https://doi.org/10.1016/j.humgen.2022.201115>.

177. Hikmet F et al (2020) The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 16:16(7): e9610. doi: 10.15252/msb.20209610.

178. Hofmann M et al.(2020) The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular Archives of protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>, now published in *Cell* doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

179. Kramarev SA, Yevtushenko VV. [Experience with application of nasal interferon in the treatment and prevention of acute respiratory infection]. *Actual Infectology.* 2019. 7(4):217-223. [in Ukrainian]. DOI:10.22141/2312-413x.7.4.2019.178883.

180. Karki R, Kanneganti T (2022). Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *Nov* 22;20(1): 542. doi: 10.1186/s12967-022-03767-z.

181. Kurchenko AI. [Course of lectures on clinical immunology and allergology with the section of medical genetics, NMU named after O.O. Bogomoltsa, Kyiv, 2023]. [in Ukrainian].
182. Collier A-RY et al. (2021). Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. JAMA. doi: 10.1001/jama.2021.7563.
183. Gong, J. et al.(2020). Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643>.
184. Aboudounya MM, Heads RJ (2021).COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression,Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. <https://doi.org/10.1155/2021/8874339>.
185. Alhabibi AM, Hassan AS et al. (2023). Impact of Toll-Like Receptor 2 and 9 Gene Polymorphisms on COVID-19: Susceptibility, Severity, and Thrombosis. J Inflamm Res. 2023 Feb 17;16:665-675. doi: 10.2147/JIR.S394927.
186. Imai, Y. et al. (2008).Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. Cell 133, 235–249.
187. Merad M, Martin JC. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. 2020 Jun; 20(6):355-362. Epub 2020 May 6. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
188. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., et al. (2020). COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children/– United States, March-July 2020//MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. Vol. 69, No. 32. P./1074–1080. DOI:/10.15585/mmwr.mm6932e2.
189. Дранник Г. М., Прилуцький О. С., Бажора Ю. І., Кресюн В. Й., Годзієва І. М., Чоп'як В. В., Мазепа М.А., Казмірчук В.Є. Клінічна імунологія та алергологія. За ред. Г.М. Дранніка. – Київ: Здоров'я, 2006. – 888 с.
190. Kone-Paut I., Cimaz R., Herberg J., et al. (2018). The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: a retrospective cases series. Autoimmun Rev. 2018. Vol. 17, No. 8. P. 768–774.

DOI:/10.1016/j.autrev.2018.01.024.

191. Kappanayil M, Balan S, Alawani S, et al. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in a neonate, temporally associated with prenatal exposure to SARS-CoV-2: a case report. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(4): 304-308.
192. Royal College of Pediatrics and Child Health. Guidance: Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. May 1, 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
193. Dubel R., Ruszel K., Chodun W., Nieradko-Iwanicka B. (2021). PIMS-TS- (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally Associated with SARS-CoV-2- a new challenging medical condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(9):11-16. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.09.001>.
194. Mehta P et al.(2020).COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020 Mar 28; 395(10229): 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
195. Xu, Z. et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020 Apr; 8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
196. Ciapponi A, Bardach A, Comandé D, et al. COVID-19 and pregnancy: an umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes. *PLoS One*. 2021; 16(6):e0253974. doi: 10.1371/journal.pone.0253974.
197. Khaund Borkotoky R, Banerjee Barua P, Paul SP, Heaton PA. COVID-19-Related Potential Multisystem Inflammatory Syndrome in Childhood in a Neonate Presenting as Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Apr 1; 40(4):e162-e164. doi: 10.1097/INF.0000000000003054. PMID: 33464010.
198. Barrero-Castillero, A., Beam, K.S., Bernardini, L.B. et al. COVID-19: neonatal–perinatal perspectives. *J Perinatol* 41, 940–951 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00874-x>.

199. Fragoso DC, Marx C, Dutra BG, et al. COVID-19 as a Cause of Acute Neonatal Encephalitis and Cerebral Cytotoxic Edema. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jul 1;40(7):e270-e271. doi: 10.1097/INF.0000000000003145. PMID: 33902082.
200. Lindan CE, Mankad K, Ram D, et al.; ASPNR PECOBIG Collaborator Group. Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Mar; 5(3): 167-177. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30362-X.
201. Correia CR, Marçal M, Vieira F, et al. Congenital SARS-CoV-2 Infection in a Neonate With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Dec; 39(12): e439-e443. doi: 10.1097/INF.000000000000294.
202. Trieu C, Poole C, Cron RQ, et al. Severe Neonatal Coronavirus Disease 2019 Presenting as acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Nov; 39(11): e367-e369. doi: 10.1097/INF.0000000000002864.
203. Lipsitch M. Who Is Immune to the Coronavirus? <https://www.nytimes.com/2020/04/13/opinion/coronavirusimmunity.html>.
204. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S (2020). Placental barrier against COVID-19. *Placenta* 99: 45–49. doi: 10.1016/j.placenta.2020.07.022.
205. Merad M, Martin JC. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun; 20(6): 355-362. Epub 2020 May 6. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
206. Мельник О.О. (2024). Дефініції імунної відповіді організму внаслідок дії вірусу SARS-COV-2 в системі «Мати-новонароджений». *Medical Science of Ukraine (MSU)* 20(4): 115-125. doi 10.32345/2664-4738.4.2024.13.
207. Barrero-Castillero, A., Beam, K.S., Bernardini, L.B. et al. COVID-19: neonatal–perinatal perspectives. *J Perinatol* 41, 940–951 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00874-x>.
208. Correia CR, Marçal M, Vieira F, et al. Congenital SARS-CoV-2 Infection in a Neonate With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Dec; 39(12): e439-e443. doi: 10.1097/INF.0000000000002941. PMID: 33060519.
209. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH. et al. (2020). Diagnosis and treatment

- recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J. Pediatr.* 2020 Feb 5. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
210. Khaund Borkotoky R, Banerjee Barua P, Paul SP, Heaton PA. COVID-19-Related Potential Multisystem Inflammatory Syndrome in Childhood in a Neonate Presenting as Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Apr 1; 40(4):e162-e164. doi: 10.1097/INF.0000000000003054. PMID: 33464010.
211. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2: what is the optimal definition? *Am J Perinatol.* 2020; 37:769–772. 37(8): 769-772. doi: 10.1055/s-0040-1712457.
212. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis [published Epub ahead of print July 31, 2020. *Am J Obstet Gynecol.* 2020. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049.
213. Мельник, О., Ляшенко, Ю. (2022). Питання вертикальної передачі коронавірусної інфекції у немовлят. *International scientific journal «Grail of science»*, (11), 520-523. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.24.12.2021.097>.
214. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1029–1035. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>.
215. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S. et al. (2020). Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9:51–60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
216. Ciapponi A, Bardach A, Comandé D, et al. COVID-19 and pregnancy: an umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes. *PLoS One.* 2021; 16(6):e0253974. doi: 10.1371/journal.pone.0253974.
217. Fragoso DC, Marx C, Dutra BG, et al. COVID-19 as a Cause of Acute Neonatal Encephalitis and Cerebral Cytotoxic Edema. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Jul 1;40(7):e270-e271. doi: 10.1097/INF.0000000000003145. PMID: 33902082.

218. Charuta A, Smuniewska M, et al.(2023).Effect of COVID-19 on Pregnancy and Neonate's Vital Parameters: A Systematic Review. *J Pregnancy*. 2023 May 13;2023:3015072. doi: 10.1155/2023/3015072.
219. Chi J, Gong W, Gao Q (2021) Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 303(6): 1– 9. DOI:10.1007/s00404-020-05889-5.
220. Dong L et al.(2020) Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020 May 12; 323(18):1846-1848. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
221. Correia CR, Marçal M, Vieira F, et al.(2020). Congenital SARS-CoV-2 Infection in a Neonate With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Dec;39(12):e439-e443. doi: 10.1097/INF.0000000000002941. PMID: 33060519.
222. Trieu C, Poole C, Cron RQ, et al.(2020). Severe Neonatal Coronavirus Disease 2019 Presenting as acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Nov;39(11):e367-e369. doi: 10.1097/INF.0000000000002864. PMID: 33021595.
223. Wei M, Yuan J, Liu Y et al. (2020). Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 2020. 323(13):1313–1314. doi: 10.1001/jama.2020.2131. Epub 2020/02/15.
224. Волосовець, О., Кривопустов, С. (2025). Мультисистемний запальний синдром у дітей, асоційований з інфекцією SARS-CoV-2: діагностика та диференційна діагностика. *Здоров'я дитини*, 20 (1), 77–81. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.1.2025.1793>.
225. Dubel R., Ruszel K., Chodun W., Nieradko-Iwanicka B. (2021). PIMS-TS- (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally Associated with SARS-CoV-2- a new challenging medical condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(9): 11-16. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.09.001>.
226. Dong Y. et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China.

- Pediatrics (2020) 145 (6): e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
227. Kappanayil M, Balan S, Alawani S, et al. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in a neonate, temporally associated with prenatal exposure to SARS-CoV-2: a case report. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(4): 304-308. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00055-9.
228. Малий В.П., Делікатна Т.О., Асоян І.М., Подібний до Кавасакі Мультисистемний запальний синдром, пов'язаний з COVID-19 у дітей та дорослих (2022). DOI 10.11603/1681-2727.2022.2.13189.
229. Kumrah R., Vignesh P., Rawat A., Singh S. (2020). Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020. 59(1): 122–139. DOI:/10.1007/s12016-020-08783-9.
230. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020. 116(10): 1666–1687. DOI:/10.1093/cvr/cvaa106. 24
231. Бойко О.І. Системний васкуліт Кавасакі: сучасний стан проблеми. ISSN 1727-5717. *Серце і судини*. 2015. 1(49): 92-98.
232. Натрійуретичний пептид ProBNP <https://www.medix.com.ua/gormonalni-doslidzhennya8cat/mozkovyj-natriyuretychnyy-propeptyd-nt-probnp-709prd>.
233. Licciardi F., Pruccoli G., Denina M., et al. SARS-CoV-2- Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 2020. 146(2). P. e20201711. DOI:/10.1542/ peds.2020-1711.
234. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl J Med*. 2020. 4(383): 334–346. DOI:/10.1056/NEJMoA2021680.
235. Серякова ІЮ, Крамарьов СО, Євтушенко ВВ, Кириця НС, Шадрін ВО, Воронов ОО та ін.(2023). Ураження серцево-судинної системи у дітей з COVID-19. *Сучасна педіатрія*. 5(133):6-16. doi 10.15574/SP.2023.132.
236. Blondiaux E., Pauline P., Redheuil A., et al. (2020). Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. *Radiology*. 2020. 297 (3): 283–288. DOI:/10.1148/radiol.2020202288.

237. Elakabawi K., Lin J., Jiao F., et al. (2020). Kawasaki disease: global burden and genetic background. *Cardiol Res.* 2020. (11): 19–14. DOI:/10.14740/cr993. 31
238. Gruber C.N., Patel R.S., Trachtman R., et al.(2020). Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell.* 2020. 183(4): 982–995. DOI:/10.1016/j.cell.2020.09.034.
239. Alsaied T., Tremoulet A.H., Burns J.C., et al. (2021). Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation.* 2021. 143(1): 78–88. DOI:/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836.
240. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. (2020). Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation//Circulation.* 2020. 142(5): 429–436. DOI:/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
241. Cao Q., Chen Y., Chen C., Chiu C. (2020) . *J. Formos. Med. Assoc.* – 2020. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics .119 (3): 670-673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
242. Kaushik S., Aydin S.I., Derespina K.R., et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City// *J Pediatr.* 2020. Vol. 224. P./24–29. DOI:/10.1016/j.jpeds.2020.06.045.
- 243 Боднарчук-Сохацька, Н. Я., & Павлишин, Г. А. (2024). Мультисистемний запальний синдром, асоційований з коронавірусною інфекцією в дитинстві: когортне дослідження в Україні. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 5-15. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14240>.
244. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. (2020). Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 2020; 142(5):429–436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
245. Cattalini, M., Della Paolera, S., Zunica, F. et al. (2021). Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to

- SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol* 19, 29 (2021). doi.org/10.1186/s12969-021-00511-7.
246. Dallan C., Romano F., Siebert J., et al. (2020). Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020. 4 (7): e21–e23. doi.org /10.1016/S2352-4642(20)30164-4.
247. Lancete Clinical Medicine (2021). «Preterm care during the COVID-19 pandemic: A comparative risk analysis of neonatal deaths averted by kangaroo mother care versus mortality due to SARS-CoV-2 infection. DOI:https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.100733.
248. Elias M.D., McCrindle B.W., Larios G., et al. (2020). Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Survey From the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open*. 2020. 2(6): 632–640. DOI:/10.1016/j.cjco.2020.09.004.
249. Shchendrygina A., Nagel E., Puntmann V.O., Valbuena-Lopez S. (2021). COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021. 19(1): 5–14. DOI:/10.1080/14779072.2021.1844005.
250. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., et al. (2020). The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*, 2020. 183(4): 968–981. DOI:/10.1016/j.cell.2020.09.016.
251. PENG Chang, LUO Yue-Jing, XING Qian-Lu et al. (2016). Clinical features of children with incomplete Kawasaki disease. *CJCP*, 2016, 18(11): 1111-1114. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.011.
252. British Medical Journal (2020). Small and sick newborn care during the COVID-19 pandemic: global survey and thematic analysis of healthcare providers' voices and experiences), *BMJ GH*. DOI:10.1136/bmjgh-2020-00434.
253. Kabeerdoss J., Pilia R.K, Karkhele R., et al. (2021). Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021. 41(1): 19–32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4.

255. Павлишин, Г. А., & Лабівка, О. В. (2021). Клінічні особливості COVID-19 у дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (2), 25–31. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12889>.
256. Литвин, Г. О., Личковська, О. Л., Стасів, М. В., & Міщук, В. Р. (2022). Боротьба за життя дитини з COVID-19 тривалістю 68 днів. Інфекційні хвороби, (4): 58–63. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.4.12840>.
257. Лабівка, О. В., & Павлишин, Г. А. (2024). Особливості протизапальних цитокінів (IL-6 I TNF- α) у дітей із COVID-19. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (1), 87–92. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.1.14755>.
258. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. (2020). Extrapulmonary manifestations of Covid-19. Nat Med. 26: 1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
259. Kenneth P. Burnham, David R. Anderson. Model Selection and Multimodel Inference. <https://link.springer.com/book/10.1007/b97636>.
260. Yoshinobu Kanda. The Japanese journal of clinical hematology 56(10): 2258-2266.DOI:10.11406/rinketsu.56.2258
261. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. Biom J. 2008 Jun;50(3):419-30. doi: 10.1002/bimj.200710415. PMID: 18435502; PMCID: PMC2515362.
- .

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації за даними Scopus, фахових та міжнародних видань:

I. SCOPUS

1. Воробйова О.В., Мельник О.О., Марушко Ю.В. (2024). АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ, ЯКІ ХВОРИЛИ НА COVID–19 ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ. «Перинатологія і Педіатрія» (2024), 4(100): 111-119. [https://doi.10.15574/PP.2024.4\(100\).111119](https://doi.10.15574/PP.2024.4(100).111119). *Особистий внесок здобувача - збір, обробка та статистичний аналіз клінічного матеріалу, підготовка статті до друку.*
2. Знаменська Т.К., Задорожна Т.Д., Мельник О.О., Бондаренко Ю.М., Марушко Ю.В. КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНЕ ЗІСТАВЛЕННЯ ЗМІН У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ» ПІД ВПЛИВОМ COVID-19 ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ (2025). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 15(1(55)): 56–62. <https://doi.10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.10>. *Внесок дисертанта в роботу - пошук, обробка, статистичний аналіз клінічних даних, підготовка статті до друку.*
3. Воробйова О.В., Мельник О.О., (2023). MIS – СИНДРОМ (КАВАСАКІ – ПОДІБНИЙ СИНДРОМ), ЯК ПРОЯВИ SARS–CoV–2 У НОВОНАРОДЖЕНИХ. «Сучасна педіатрія», Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 106–115. <https://doi.10.15574/SP.2023.136.106> *Особистий внесок дослідника - збір, обробка та статистична обробка матеріалу дослідження, підготовка тексту до друку.*
4. Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Мельник О.О., Марушко Ю.В., Самойленко І.Г. (2022). ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ SARS–CoV–2 ІНФЕКЦІЇ

У СИСТЕМІ «МАТИ–ПЛІД–НОВОНАРОДЖЕНИЙ». «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина». Том 12 №1(43) с. 50–54. <https://doi.10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022> *Особистий внесок здобувача – пошук літературних джерел, аналітична обробка даних, оформлення статті до публікації.*

II. ФАХОВІ ЖУРНАЛИ КАТЕГОРІЇ Б :

1. Мельник О.О. (2024). ДЕФІНІЦІЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ОРГАНІЗМУ ВНАСЛІДОК ДІЇ ВІРУСУ SARS-COV-2 В СИСТЕМІ «МАТИ-НОВОНАРОДЖЕНИЙ». Medical science of Ukraine / Медична наука України, 2024, Vol. 20, № 4, p.115–125. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2024.13> *Особистий внесок дослідника – пошук, статистичний аналіз клінічного матеріалу, оформлення статті, подання до друку.*

III. УЧАСТЬ В МІЖНАРОДНИХ КОНФЕРЕНЦІЯХ :

1. Мельник, О., & Федотов, В. (2021). ПРОБЛЕМА ДІЇ COVID-19 НА ПЛІД ТА ПРОЯВИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ. International Scientific and Practical Conference «THEORETICAL AND EMPIRICAL SCIENTIFIC RESEARCH: CONCEPT AND TRENDS». Oxford (2021) Vol. 2, p.151–154 <https://doi.org/10.36074/logos-28.05.2021.v2>. *Внесок дисертанта в роботу–пошук літератури, аналіз та обробка матеріалів, оформлення та підготовка статті до публікації.*

2. Мельник, О., Самойленко, І., Мум-Яхмаз, А. (2021). ВПЛИВ COVID-19 НА ПЛІД ТА ВІРОГІДНІСТЬ ЗАХВОРЮВАННЯ У НОВОНАРОДЖЕНОГО. Theoretical and practical aspects of modern scientific research: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ» with Proceedings of I International Scientific and Practical Conference (Vol. 2), Seoul, Republic of Korea, April 30, 2021, p.139–142. <https://doi.org/10.36074/logos-30.04.2021.v2.45> *Особистий внесок дослідника – пошук, збір, обробка та аналіз клінічних даних, підготовка статті до друку.*

3. Мельник О.О., Хмеленко О.О (2021). ВИНИКНЕННЯ ДИХАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ НОВОНАРОДЖЕНИХ, УСКЛАДНЕНИХ COVID–19. Formation of innovative potential of world science: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the International Scientific and theoretical Conference (Vol. 2), May 7, 2021. Tel Aviv, Israel: European Scientific Platform. p.102–105. <https://doi.org/10.36074/scientia-07.05.20217> *Особистий внесок здобувача – збір літературних джерел, статистично-аналітична обробка матеріалів, оформлення статті до публікації.*
4. Мельник, О., & Федотов, В. (2021). ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КОРОНОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ. International Scientific and Theoretical Conference «CURRENT ISSUES OF SCIENCE, PROSPECTS AND CHALLENGES» Міжнародна науково-теоретична конференція, Desember 17, 2021, p. 69–71, Sidney, AUS. <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/scientia/article/view/17711> *Особистий внесок здобувача - збір, пошук, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті до друку.*

VI. ДРУК В МІЖНАРОДНИХ НАУКОВИХ ЖУРНАЛАХ :

1. Опубліковано наукову статтю в міжнародному науковому журналі Мельник, О., & Ляшенко, Ю. (2022). ПИТАННЯ ВЕРТИКАЛЬНОЇ ПЕРЕДАЧІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У НЕМОВЛЯТ. ГРААЛЬ НАУКИ, (11), 520–523. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.24.12.2021.097>. *Особистий внесок дисертанта – пошук літературних джерел за тематикою дослідження, аналітична обробка матеріалів, оформлення статті до публікації.*
2. Опубліковано наукову статтю в міжнародному науковому журналі: Мельник О.О., Ратушняк О.А., Чекалов І.В. (2022). ОСНОВНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ COVID–19 У НОВОНАРОДЖЕНИХ. За матеріалами «ГРААЛЬ НАУКИ», (16), June 2022, 533-537 , Відень , AUT. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.06.2022.088>. *Внесок здобувача в роботу - пошук, обробка та статистичний аналіз клінічного матеріалу, підготовка роботи до друку.*

IV. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Мельник О.О., Воробйова О.В., Самойленко І.Г. (2021). ПРОБЛЕМА COVID – 19 У НОВОНАРОДЖЕНИХ. Актуальні проблеми педіатрії. Тези представлені – Міжнародний журнал Педіатрії, акушерства та гінекології, липень-вересень 2021, том 14 №1, с.78–79.
 2. Воробйова О.В., Мельник О.О. (2022). НЕОНАТАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ. Стендова доповідь представлена на: XXIV Всеукраїнська науково-практична конференція: Актуальні питання педіатрії (Сидельниковські читання), м. Київ, 14–16 вересня, 2022.
 3. О.О. Мельник. (2023). КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ДАНИХ У НОВОНАРОДЖЕНИХ з MIS-N СИНДРОМОМ. Усна доповідь за темою дисертації представлена на: Науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Максимовича–Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (м. Полтава, 17–18 листопада 2023 року).
- Премійована грамотою серед учасників конференції за зайняте 2 місце.
4. Мельник О.О. (2024). ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ COVID-19 В СИСТЕМІ «МАТИ–НОВОНАРОДЖЕНИЙ». 85-тий Всеукраїнський науковий медичний конгрес молодих вчених з міжнародною участю «Медицина ХХІ сторіччя» (м. Лиман, Україна, 11–12 квітня, 2024 року). Тези опубліковано в збірнику Медицина ХХІ сторіччя: матеріали Всеукраїнський науковий медичний конгрес молодих вчених з міжнародною участю (м. Лиман, Україна, 11–12 квітня 2024 року) / за заг. ред. М.В. Єрмолаєвої – Л.: ДНМУ, 2024. с. 44-45.