

УДК 618.3:616.988-071:616-053.2-036

О.В. Воробйова¹, О.О. Мельник², Ю.В. Марушко³

Аналіз факторів ризику та їхній вплив на перебіг раннього неонатального періоду новонароджених від матерів, які переохворіли на COVID-19 під час вагітності

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

²Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024.4(100): 111-119. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).111119

For citation: Vorobiova OV, Melnyk OO, Marushko YuV. (2024). Analysis of risk factors and their effects on the early neonatal period of newborn infants from mothers who had COVID-19 during pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(100): 111-119. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).111119.

Мета — визначити провідні ante-, перинатальні фактори ризику; оцінити їхній вплив на постнатальну адаптацію протягом раннього неонатального періоду в новонароджених від матерів, які переохворіли на COVID-19 у різні періоди вагітності.

Матеріали та методи. Ретроспективно проаналізовано 141 історію пологів і карт розвитку новонароджених у ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» упродовж 2021—2023 рр. До основної групи дослідження залучено 116 дітей від матерів, які переохворіли на COVID-19 у I—III триместрах вагітності (відповідно I—III підгрупи), до групи контролю — 25 здорових новонароджених. Оцінено анамнестичні, клініко-лабораторні та інструментальні обстеження.

Результати. Усі жінки основної групи мали ускладнення під час вагітності незалежно від часу інфікування COVID-19; $p < 0,001$. Провідними ante-, перинатальними факторами ризику, що впливали на постнатальну адаптацію новонароджених, були хвороби нирок в анамнезі вагітних, $p = 0,021$; бактеріальний вагіноз, $p < 0,001$; довгий безводний період > 12 год у підгрупах III (25,6%) та II (16,7%), $p = 0,011$; забруднені навколоплідні води, $p = 0,019$; дистрес плода, $p = 0,002$; загроза передчасних пологів, $p = 0,005$; плацентарна дисфункція, $p = 0,050$. Частіше порушення адаптації виявляли в хлопчиків, $p = 0,049$. В обстежених підгрупах найчастіше спостерігали зрив перебігу ранньої адаптації в новонароджених, матері яких переохворіли у I і III триместрах вагітності, кожна третя дитина цих підгруп потребувала спостереження або лікування. Частіше відзначали такі порушення постнатальної адаптації: респіраторний дистрес, внутрішньоутробні пневмонії, кардіопатії, неонатальні енцефалопатії, інфекційні зміни органів.

Висновки. Визначення провідних факторів ризику, їхнього впливу на перебіг раннього неонатального періоду в новонароджених від матерів, які переохворіли на COVID-19, дасть змогу вчасно прогнозувати стан дітей групи ризику від народження, своєчасно коригувати потенційні порушення адаптації з використанням сучасних стратегій запобігання реалізації як короткострокових, так довгострокових ускладнень у немовлят.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено етичним комітетом для всіх учасників процесу. На участь у дослідженні отримано інформовану згоду від пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджений, COVID-19, фактори ризику, порушення адаптації.

Analysis of risk factors and their effects on the early neonatal period of newborn infants from mothers who had COVID-19 during pregnancy

O.V. Vorobiova¹, O.O. Melnyk², Yu.V. Marushko³

¹SI «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

²Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Aim — to determine the leading ante-, perinatal factors of risk and assess their impact on postnatal adaptation during the early neonatal period in newborns from mothers with COVID-19 at different periods of pregnancy.

Materials and methods. 141 histories of labor and newborn development charts of the State Institution of Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Sciences of Ukraine, were retrospectively analyzed 2021—2023. The main study group included children ($n = 116$) from mothers with COVID-19 in the 1—3 trimesters of pregnancy (subgroups I—III), the control group consisted of 25 healthy newborns. Anamnestic, clinical, laboratory and instrumental examinations were evaluated.

Results. All pregnant in the main group had complications during pregnancy, regardless of the time of COVID-19 infection, $p < 0,001$. The leading ante-, perinatal factors were kidney disease, $p = 0,021$, the presence of bacterial vaginosis, $p < 0,001$ in women's anamnesis; long anhydrous period > 12 h in subgroups III (25.6%) and II (16.7%), $p = 0,011$; contaminated amniotic fluid, $p = 0,019$; fetal distress, $p = 0,002$; the premature labor, $p = 0,005$; placental dysfunction, $p = 0,050$. Disorders of daptation were more found in boys, $p = 0,049$. In the examined subgroups, the most frequent disruption of the course of early adaptation was in newborns whose mothers had become ill during the 1 and 3 trimesters of pregnancy, every 3 children from these subgroups required observation or treatment. The following postnatal adaptation

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

disorders were often noted: respiratory distress, intrauterine pneumonia, cardiopathies, neonatal encephalopathies, infectious changes of organs.

Conclusions. Identification of the risk factors and their impact on the course in newborns from mothers with COVID-19 will allow timely prediction of the condition of children's risk from birth, timely correction of potential adaptation disorders using modern strategies to prevent the implementation of short and long-term complications in infants.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the ethics committee for all participants in the process. Informed consent was obtained from the parents for the participation of newborns.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: newborn, COVID-19, factors of risk, adaptation disorders

Пандемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, суттєво вплинула на перебіг вагітності та стан новонароджених. Зростає кількість доказів щодо негативного впливу інфекції на плід. Вірус проникає до плода трансплацентарно через ACE₂-рецептори, що експресуються на різних клітинах репродуктивної системи матері: яєчниках, матці, піхві та плаценті [10,13]. Вірус SARS-CoV-2 може передаватися через плаценту шляхом інфікування синцитіотрофобластів ворсинок, що призводить до запальної реакції або через материнську кров (маткову артерію), що перетинає інтерстиціальний простір і потрапляє до кровообігу плода [9]. Спочатку вірус інфікує імунні клітини матері, після чого переноситься до екстраворсинчастих проксимальних клітин трофобласта, що дає змогу йому передаватися далі до серцевини ворсинок і судинної системи плода [9]. Ішемія або запалення зумовлюють ефективнішу трансміграцію віріона до плода [15]. SARS-CoV-2 плацентит призводить до деструктивних змін у плаценті та може уражувати до 70% її об'єму, впливати на забезпечення плода киснем, що, як наслідок, спричиняє порушення перфузії в системі «мати—плід» [11].

Незважаючи на це, лише в рідкісних випадках новонароджені можуть мати позитивний тест на COVID-19 [15]. У більшості випадків інфікування дитини відбувається після пологів через контакт із матір'ю або членів родини чи через медичний персонал [2].

Фактори, які підвищують тяжкість захворювання в матері, — вищий індекс маси тіла та супутні захворювання, у т.ч. артеріальна гіпертензія, хронічне захворювання легень (астма або хронічні обструктивні захворювання) і попередній гестаційний діабет [14]. Нещодавні дослідження показують, що зміни під час вагітності COVID-19 імітують зміни, які спостерігаються при прееклампсії, тому жінки з цією патологією належать до групи високого ризику, якщо вони захворіють на COVID-19 [4,8].

Дані про прояви COVID-19 протягом вагітності різняться між собою. Автори статей, що детально описують інфекцію в I триместрі вагітності, переважно повідомляють про неускладнені пологи і сприятливі короткострокові неонатальні результати. Дослідження за участю понад 3000 вагітних жінок, у т.ч. 1456 жінок з інфекцією SARS-CoV-2 у I триместрі, не показують статистичних відмінностей між групами щодо дистресу плода (ДП), затримки внутрішньоутробного росту (ЗВУР), передчасних пологів (ПП) або малої маси при народженні [3]. Також автори описують легку материнську інфекцію (з лихоманкою, втратою нюху і смаку), яка перебігає без ускладнень для новонародженого, але з позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у дитини. Інший випадок — безсимптомна інфекція в жінки на 8–10-му тижнях вагітності, але з позитивною ПЛР, супроводжувалася водяною плода та його загибеллю на 13-му тижні [3]. Деякі дослідження описують вагітність, ускладнену симптоматичною інфекцією SARS-CoV-2 у матері в середині I триместру з яскравими проявами COVID-19 (лихоманкою, сильним головним болем, нудотою, втомою, втратою нюху та смаку) у матері. Пізніше в новонародженої дитини діагностується однією з мікрофтальмію, мікророгівку та гіоплазію зорового нерва і нейросенсорної сітківки [6]. В іншому дослідженні тільки в немовлят чоловічої статі частіше діагностуються порушення адаптації з ураженням нервової системи [7].

Більшість повідомлень зосереджені на інфекції III триместру, коли жінка має найбільший ризик тяжкого захворювання. Найпоширенішими симптомами у вагітних є лихоманка, кашель, біль у грудях, задишка і втома. Їхні діти народжені передчасно та шляхом кесаревого розтину. Неонатальні результати включають ДП, надходження до відділення інтенсивної терапії, відзначені поодинокі випадки внутрішньоутробної загибелі плода [1].

Підвищений ризик тяжких захворювань під час вагітності при COVID-19, імовірно, вторинний, пов'язаний із фізіологічними адаптаційними процесами з боку дихальної, серцево-судинної та імунної систем. Ці зміни передбачають зменшення залишкового об'єму легень через підняття діафрагми та потенційну легенево-гіпертензію, яка може призводити до гіповентиляції. Підвищений метаболічний синдром, гестаційна анемія і споживання кисню плодом призводять до респіраторного дистресу (РД) і клінічних проявів гіпоксії в матері [14].

Зростає кількість доказів щодо негативно впливу інфекції на плід: COVID-19 підвищує ризик ПП через плацентарну дисфункцію (ПД), запальні процеси та системну гіпоксію організму. ПП можуть бути спровоковані підвищеним рівнем цитокінів, які ініціюють пологову діяльність [12].

У дітей від інфікованих матерів можливий ЗВУР. Це пов'язано з гіпоперфузією плаценти та хронічною гіпоксією, які знижують надходження поживних речовин до плода [5]. Порушення транспортування кисню через плаценту і стан внутрішньоутробної гіпоксії плода можуть призводити до асфіксії немовлят під час народження і до потреби застосування реанімаційних заходів одразу після пологів [5].

У новонароджених групи ризику можливий РД через недостатню зрілість легень, пов'язану з ПП і впливом внутрішньоутробної гіпоксії. Прямого впливу на тканини легень не зазначено. У дослідженнях вказано на транзиторне тахіпное новонароджених, яке часто спостерігається в дітей від матерів, які перенесли інфекції під час вагітності, зокрема COVID-19 [7].

Отже, COVID-19 є серйозним фактором ризику (ФР) для матері, плаценти та плода. Незважаючи на значну кількість завершених і поточних наукових досліджень, єдиної точки зору на провідні ФР та їхній вплив на постнатальну адаптацію новонароджених від матерів, які хворіли на COVID-19 на різних термінах вагітності, немає. Тому доповнення й аналіз провідних ФР та їхнього впливу на перебіг раннього неонатального періоду новонароджених від матерів, які перехворіли на COVID-19 під час вагітності, дасть змогу вчасно прогнозувати стан дітей групи ризику від народження, своєчасно коригувати потенційні порушення адаптації з використанням сучасних стратегій запобігання реалізації як короткострокових, так і довгострокових ускладнень у немовлят.

Мета дослідження — визначити провідні анте- і перинатальні ФР; оцінити їхній вплив на постнатальну адаптацію новонароджених від матерів, які перехворіли на COVID-19 упродовж вагітності, у ранньому неонатальному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективно проаналізовано 141 історію пологів і карт розвитку новонароджених відділення новонароджених ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, протягом 2021–2023 рр. До основної групи дослідження залучено дітей (n=116) від матерів, які перехворіли на COVID-19 у I–II–III триместрах вагітності; до групи контролю (n=25) — здорових новонароджених. Основну групу дітей поділено на підгрупи залежно від триместру вагітності, у якому жінки перехворіли на COVID-19: I підгрупа — новонароджені від матерів, які перехворіли на COVID-19 в 1–13 тижнів вагітності (I триместр), n=30; II підгрупа — діти від матерів, які перехворіли на COVID-19 у 14–28 тижнів вагітності (II триместр), n=43; III підгрупа — немовлята від матерів, які перехворіли на COVID-19 у 28–42 тижні вагітності (III триместр), n=43.

Критерії вилучення: природжені вади розвитку, підозрювана і/або підтверджена специфічна перинатальна інфекція, зокрема TORCH-інфекція.

Оцінено анамнестичні дані, клініко-лабораторні показники, результати інструментального обстеження.

Кожний досліджений критерій відзначено як 1 (за наявності симптому) або 0 (за його відсутності). У дослідженні стану дитини: 1 — задовільний, 2 — середньотяжкий, 3 — тяжкий. Для фіксації, систематизації та спрощення підрахунків даних заповнено XL-таблицю. Усі історії пологів і карти розвитку новонароджених скановано та систематизовано за термінами гестації, у якому перехворіла на COVID-19 майбутня мати (за підгрупами).

Отримані дані опрацьовано за допомогою варіаційної статистики програм «EZR v. 1.54», «MedStat». Вивчено головну змінну — частоту порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді в доношених новонароджених від матерів, які перенесли COVID-19. Крім того, застосовано параметричні й непараметричні статистичні методи залежно від

Таблиця 1

Анте-, перинатальні фактори, що впливають на постнатальну адаптацію новонароджених від матерів, які переохворіли на COVID-19

Показник		Основна група, абс. (%)			Група контролю (n=25)	p
		I підгрупа (n=30)	II підгрупа (n=43)	III підгрупа (n=43)		
БП (>12 год)	0	25 (83,3)	40 (93,0)	32 (74,4)	25 (100)	0,011
	1	5 (16,7)	3 (7,0)	11 (25,6) ⁴	0 (0) ³	
Пресеклампія	0	23 (76,7)	39 (90,7)	32 (74,4)	23 (92,0)	0,097
	1	7 (23,3)	4 (9,3)	11 (25,6)	2 (8,0)	
Варикозна хвороба	0	21 (70,0)	33 (76,7)	36 (83,7)	23 (92,0)	0,187
	1	9 (30,0)	10 (23,3)	7 (16,3)	2 (8,0)	
Ожиріння	0	29 (96,7)	41 (95,3)	39 (90,7)	24 (96,0)	0,664
	1	1 (3,3)	2 (4,7)	4 (9,3)	1 (4,0)	
Захворювання нирок	0	28 (93,3)	30 (69,8)	39 (90,7)	21 (84,0)	0,021
	1	2 (6,7)	13 (30,2)	4 (9,3)	4 (16,0)	
Захворювання щитоподібної залози	0	26 (86,7)	40 (93,0)	38 (88,4)	23 (92,0)	0,789
	1	4 (13,3)	3 (7,0)	5 (11,6)	2 (8,0)	
Протеїнурія	0	25 (83,3)	35 (81,4)	31 (72,1)	23 (92,0)	0,234
	1	5 (16,7)	8 (18,6)	12 (27,9)	2 (8,0)	
Бактеріурія	0	15 (50,0)	24 (55,8)	21 (48,8)	19 (76,0)	0,145
	1	15 (50,0)	19 (44,2)	22 (51,2)	6 (24,0)	
Бактеріальний вагіноз	0	13 (43,3)	13 (30,2)	21 (48,8)	21 (88,0)	<0,001
	1	17 (56,7) ⁴	30 (69,8) ⁴	22 (51,2) ⁴	3 (12,0) ^{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)	0,203
	1	7 (23,3)	10 (23,3)	8 (18,6)	1 (4,0)	
Ускладнення вагітності	0	8 (26,7)	5 (11,6)	4 (9,3)	17 (68,0)	<0,001
	1	22 (73,3) ⁴	38 (88,4) ⁴	39 (90,7) ⁴	8 (32,0) ^{1,2,3}	
ДП	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}	
ЗВУР	0	27 (90,0)	39 (90,7)	39 (90,7)	25 (100)	0,460
	1	3 (10,0)	4 (9,3)	4 (9,3)	0 (0)	
Загроза ПП	0	15 (50,0)	25 (58,1)	23 (53,5)	23 (92,0)	0,005
	1	15 (50,0) ⁴	18 (41,9) ⁴	20 (46,5) ⁴	2 (8,0) ¹²³	
ПД	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)	
ЩН	0	25 (83,3)	36 (83,7)	37 (86,0)	25 (100)	0,204
	1	5 (16,7)	7 (16,3)	6 (14,0)	0 (0)	
Кесарів розтин	1	10 (29,4)	14 (32,6)	20 (46,5)	4 (16,0)	0,072
Самостійні пологи	0	24 (70,6)	29 (67,4)	23 (53,5)	21(84,0)	

Примітки: порівняння проведено за критерієм хі-квадрат, постеріорні порівняння проведено за критерієм Мараскуїлло: 1 — відмінність від пацієнтів підгрупи I статистично значуща, $p < 0,05$; 2 — відмінність від пацієнтів підгрупи II статистично значуща, $p < 0,05$; 3 — відмінність від пацієнтів підгрупи III статистично значуща, $p < 0,05$; 4 — відмінність від пацієнтів групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$.

типу розподілу матеріалу дослідження. За розподілу кількісних показників первинна статистична обробка передбачала обчислення середнього арифметичного значення кожного з показників (M) і похибки середньої арифметичної (m) за нормального розподілу. Визначено медіанне значення (Me), міжквар-

тильний інтервал ($QI-QIII$), за розподілу вибірки відмінної від нормального розподілу, тобто Me ($QI-QIII$). Для якісних показників визначено частоту порушень, абс., %. Статистична значуща відмінність за $p < 0,05$.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол досліджен-

ня погоджено Локальним етичним комітетом для всіх учасників дослідження. На участь у дослідженні отримано інформовану згоду від пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі дослідження визначали материнські ФР, що впливають на постнатальну адаптацію новонароджених від хворих на COVID-19 матерів. Ретельно вивчали анамнез матерів (табл. 1).

У результаті проведеного аналізу довели відмінність між групами за ускладненнями перебігу вагітності. Визначили відмінність між підгрупами і групою контролю, $p < 0,001$. За даними вивчення анамнезу матерів з'ясували поступове зростання частоти реалізації ускладнень вагітності залежно від термінів інфікування COVID-19 порівняно з групою контролю (I підгрупа – 73,0%, II підгрупа – 88,0%, III підгрупа – 90,0%, група контролю – 32,0%), що в I підгрупі – у 2,3 раза, у II підгрупі – у 2,75 раза, у III підгрупі – у 2,8 раза більше порівняно з групою контролю. Саме при інфікуванні жінок у III триместрі вагітності відзначили найбільшу частоту ускладнень.

З аналізу ante-, перинатальних ФР між основною і групою контролю встановили статистично значущу відмінність за тривалістю безводного періоду (БП) > 12 год у жінок. Найчастіше БП спостерігали в III і I підгрупах (відповідно 25,6% і 16,7%), відмінність між III підгрупою і групою контролю становила $p = 0,011$ (табл. 1). Саме в III підгрупі вагітних в 1,5 раза частіше діагностували БП > 12 год, ніж на ранніх термінах вагітності, що значно підвищувало ризик інфікування плода в перинатальному періоді.

Преєклампсія, варикозна хвороба не впливали на постнатальну адаптацію новонароджених основної групи, відповідно при $p = 0,097$ і $p = 0,187$. Однак слід зазначити, що гіперкоагуляцію діагностували в матерів I, II і III підгруп – у 30,0%, 23,0% і 16,0% випадків, відповідно.

Частота захворювання нирок у матерів I підгрупи становила 6,7%, у вагітних II підгрупи – 30,0%, у пацієток III підгрупи – 9,3% випадків порівняно з групою контролю (16,0%), $p = 0,021$ (табл. 1). Рівень захворювання нирок у вагітних II підгрупи був у 1,8 раза вищим, ніж у групі контролю.

Статистичні відмінності за наявності протеїнурії в жінок основної групи та групи контролю не підтвердили, $p = 0,234$, але вияви-

ли поступове збільшення рівня протеїнурії в жінок залежно від терміну захворювання на COVID-19 – 17,0%, 19,0% і 28,0%, відповідно за підгрупами, тоді як у групі контролю – 8,0%.

Після аналізу частоти бактеріурії в групах дослідження не відзначили відмінностей між групами, $p = 0,145$. Показники в підгрупах основної групи були майже на одному рівні, але виявили збільшення частоти цієї патології у вагітних основної групи у 2 рази порівняно з групою контролю.

Виявили відмінність за частотою захворюваності на бактеріальний вагіноз між усіма підгрупами основної групи та групи контролю, $p < 0,001$. Частота цієї патології в I підгрупі жінок була в 4,7 раза вищою за таку в групі контролю, у II підгрупі – у 5,8 раза, у III підгрупі – у 4,3 раза. Тобто ризик внутрішньоутробного інфікування плода підвищувався у випадках захворювання жінок на інфекцію SARS-CoV-2 у I і III триместрах вагітності.

Серед впливових ФР виявили характер навколоплідних вод. Забруднені навколоплідні води можуть бути ознакою як внутрішньоутробного інфікування плода, так і гострого ДП. Так, цей фактор встановили в I і II підгрупах (відповідно 27,0% і 25,6%), у III підгрупі жінок показник був значно вищим і становив 32,6%, $p = 0,019$ (табл. 1). Тобто саме діти від матерів, які перенесли COVID-19 у III триместрі вагітності, прогностично частіше мали порушення постнатальної адаптації, зокрема, з урахуванням вищої частоти тривалого БП, бактеріального вагінозу і протеїнурії в жінок, які хворіли на COVID-19 у III триместрі вагітності.

За результатами аналізу характеристик навколоплідних вод (багатоводдя/маловоддя) не виявили відмінностей між групами, $p = 0,203$. Їхня кількість у I і II підгрупах була однаковою та становила по 23,0%, що в 5 разів вище, ніж у групі контролю, а в III підгрупі – у 4,6 раза порівняно з групою контролю. Підвищення зазначеного показника засвідчило високий ризик внутрішньоутробного інфікування дітей матерів основної групи і вірогідність формування порушень адаптації новонароджених після народження.

Гострий ДП діагностували у всіх жінок основної групи. Виявили зворотну тенденцію формування перинатальної проблеми в плодах: зі збільшенням терміну вагітності, у якому відбулося інфікування SARS-CoV-2, зни-

жувалася частота гострого ДП. Так, цей показник у підгрупах основної групи становив: у I підгрупі – 47,0%, у II підгрупі – 39,5%, у III підгрупі – 37,0%, $p=0,002$, що порівняно з групою контролю було в 1,3 раза і 1,07 раза більше, ніж у групі матерів із фізіологічним перебігом вагітності й пологів (табл. 1). Вірогідно, це пов'язано з більш значними порушеннями в системі «мати—плацента—плід—новонароджений» у разі інфікування COVID-19 у I триместрі вагітності.

Виявили статистично значущу відмінність між групами за частотою загрози ПП ($p=0,005$). Більшість загрозливих станів переривання вагітності встановили у вагітних I і III підгруп (відповідно 50,0% і 47,0%), а в жінок II підгрупи – у 42,0% випадках порівняно з 8,0% вагітних групи контролю. Тобто майже кожна друга жінка I і III підгруп мала загрозу переривання вагітності, що, безсумнівно, формувало високий ризик порушення плацентарної системи та стану новонародженої дитини після народження.

З аналізу особливостей перебігу вагітностей у досліджуваних групах виявили залежність порушення ПД від терміну вагітності, у якому жінка інфікувалася і перехворіла на COVID-19, $p=0,050$. Найчастіше ПД діагностували в жінок III підгрупи (65,0%), у II і I підгрупах – відповідно 55,8% і 36,7% (табл. 1).

У всіх жінок основної групи діагностували ЗВУР, не виявили статистично значущої відмінності між підгрупами, $p=0,460$. Показники ЗВУР були на одному рівні в усіх підгрупах основної групи. У групі контролю всі діти розвивалися відповідно до терміну гестації.

За показником істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) не встановили статистично значущої відмінності між підгрупами основної групи, $p=0,204$. Але як складова плаценти ІЦН відіграє значну роль у розвитку плода та регулює час виникнення пологової діяльності й народження дитини. За триместрами показники ІЦН були на однаковому рівні. У групі контролю всі вагітності розвивалися нормально, без патології або раннього розкриття шийки матки як фактора ризику ПП або загрози викидня.

Отже, усі жінки основної групи мали певні проблеми під час вагітності незалежно від того, на якому терміні перехворіли на COVID-19. Однак найбільш уразливою категорією жінок, які мали вищу частоту реалізації ускладнень перебігу вагітності, були ті, які перенесли

COVID-19 у III триместрі. Саме в них частіше діагностували ознаки порушень у системі «мати—плід—новонароджений», що значно підвищувало ризик зриву постнатальної адаптації новонароджених відразу після народження.

Усі діти народилися доношеними. Не виявили суттєвої відмінності між типом пологів ($p=0,072$). Жінкам усіх підгруп основної групи частіше виконували кесарів розтин порівняно з групою контролю: у I, II і III підгрупах – відповідно в 1,8 раза, у 2 рази і у 2,9 раза.

Після народження провели антропометричні заміри в новонароджених: масу тіла, зріст, обвід голови, обвід грудної клітки. Дані обстеження наведено в таблиці 2.

За результатами порівняння показників дітей основної та контрольної груп виявили відмінність за розподілом новонароджених за статтю. Попарно порівняння груп не відрізнялося. За статтю групи не були однаковими, хлопчики в I підгрупі становили 40,0%, у II підгрупі – 37,2%, у III підгрупі – 60,5%. Чоловічу стать як ФР порушення постнатальної адаптації більше спостерігали в III підгрупі основної групи. Дівчатка розподілилися так: у I підгрупі – 60,0%, у II підгрупі – 62,8%, у III підгрупі – 39,8% (табл. 2).

Загалом порушення постнатальної адаптації виявили в дітей основної групи, тоді як у групі контролю всі діти були здоровими, $p=0,018$ (табл. 3). Найчастіше відзначали зрив перебігу раннього неонатального періоду в новонароджених від матерів I і III підгруп (30,0% і 27,9%, відповідно), тобто кожна третя дитина цих підгруп потребувала перебування у відділенні інтенсивної терапії або постінтенсивного догляду, поглибленого спостереження й лікування. Найменшу частоту порушень постнатальної адаптації встановили в новонароджених II підгрупи (11,6%). Значущі види порушень адаптації новонароджених наведено в таблиці 3.

Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині різнилася між групами ($p=0,011$). У I підгрупі виявили відмінність показників із II підгрупою і контрольною групою. III підгрупа статистично не відрізнялася. Встановили відмінність балів за шкалою Апгар на 5-й хвилині в новонароджених I і III підгруп ($p<0,001$) порівняно з групою контролю. Показники шкали Апгар на 5-й хвилині були нижчими в I і III підгрупах порівняно з групою контролю (табл. 3). Діти I і III підгруп частіше народжувалися в стані

Розподіл антропометричних показників у дітей груп спостереження

Таблиця 2

Розподіл	Основна група			Група контролю (n=25)	p
	I підгрупа (n=30)	II підгрупа (n=43)	III підгрупа (n=43)		
Хлопчики, абс. (%)	12 (40,0)	16 (37,2)	26 (60,5)	16 (64,0)	0,049
Дівчатка, абс. (%)	18 (60,0)	27 (62,8)	17 (39,5)	9 (36,0)	
Маса при народженні, г (Q _I —Q _{III})	3490 (3140—3750)	3400 (3100—3675)	3400 (3200—3675)	3500 (2850—3700)	0,403
Зріст, см (Q _I —Q _{III})	53 (51—54,5)	52 (51—53,0)	53 (52—53,75)	52 (50—53,25)	0,292
Обвід голови, см (Q _I —Q _{III})	35 (35—36)	36 (35—36,75)	36 (35—36)	35 (34—36)	0,346
Обвід грудної клітки, см (Q _I —Q _{III})	34 (34—35)	35 (34—36)	35 (34—35)	34 (33—35)	0,103

Примітки: наведено медіанне значення та міжквартильний інтервал (Q_I—Q_{III}). Для порівняння використано критерій Краскела—Волліса, відповідно, постеріорні порівняння проведено за критерієм Данна.

Типи порушень адаптації в новонароджених груп спостереження

Таблиця 3

Порушення адаптації	Основна група, абс. (%)			Група контролю (n=25)	p	
	I підгрупа (n=30)	II підгрупа, (n=43)	III підгрупа, (n=43)			
Апгар на 1-й хвилині, (Q _I —Q _{III})	8 (7—8) ^{2,4}	8 (8—8) ¹	8 (7,25—8)	8 (8—9) ¹	0,011	
Апгар на 5-й хвилині, (Q _I —Q _{III})	8 (8—8) ⁴	9 (8—9)	8 (8—9) ⁴	9 (8—9) ^{1,3}	<0,001	
Здорові діти	21 (70)	38 (88,4)	31 (72,1)	25 (100)	0,018	
Діти з порушенням адаптації	9 (30)	6 (11,6)	12 (27,9)	0 (0)		
Гіпоксична-ішемічна енцефалопатія	0	20 (66,7)	36 (83,7)	25 (100)	0,005	
	1	10 (33,3) ⁴	7 (16,3)	14 (32,6) ⁴		0 (0) ^{1,3}
Субепендимальні і внутрішньошлуночкові крововиливи	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)	
Постгіпоксична 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) ⁴	25 (100) ³	0,015
	1	7 (23,3)	5 (11,6)	12 (27,9)	0 (0)	
Внутрішньоутробна пневмонія	0	27 (90)	42 (97,7)	37 (86)	25 (100)	0,077
	1	3 (10)	1 (2,3)	6 (14)	0 (0)	
Ранній неонатальний сепсис	0	27 (90)	43 (100)	42 (97,7)	25 (100)	0,051
	1	3 (10)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	
Зміни 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 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)	

Примітки: порівняння проведено за критерієм хі-квадрат, постеріорні порівняння проведено за критерієм Мараскуїлло: 1 — відмінність від пацієнтів підгрупи I статистично значуща, p<0,05; 2 — відмінність від пацієнтів підгрупи II статистично значуща, p<0,05; 3 — відмінність від пацієнтів підгрупи III статистично значуща, p<0,05; 4 — відмінність від пацієнтів групи контролю статистично значуща, p<0,05.

середньотяжкої і тяжкої асфіксії порівняно з новонародженими II підгрупи і групою контролю (p=0,011).

У дітей I і III підгруп порівну в 2 рази частіше діагностували гіпоксично-ішемічну енцефа-

лопатію порівняно з дітьми групи контролю, p=0,005 (табл. 3).

За частотою субепендимальних і внутрішньошлуночкових крововиливів у новонароджених (за даними нейросонографії) не виявили

відмінностей між підгрупами, $p=0,222$. Причому в новонароджених I і III підгруп у 2,8 раза і в 1,9 раза частіше діагностували субепендимальні і внутрішньошлуночкові крововиливи порівняно з дітьми II підгрупи.

Під час обстеження дітей основної групи в кожного третього новонародженого I і III підгруп на 1–2-гу добу життя діагностували за даними електрокардіографії та ехокардіографії постгіпоксичну кардіопатію з ознаками аритмії (тахі/браді), поодиноких екстрасистол, загального зниження вольтажу, скоротливості серця, регургітації на тристулковому клапані серця, гіпертрофії шлуночків і міжшлуночкової перетинки. Встановили статистично значущу відмінність частоти постгіпоксичної кардіопатії в дітей III підгрупи і групи контролю, $p=0,016$ (табл. 3). Випадків ураження серця в дітей групи контролю не відзначили.

Респіраторні порушення у вигляді РД діагностували у всіх новонароджених основної групи. Визначили статистично значущу відмінність частоти РД у дітей III підгрупи та групи контролю, $p=0,015$ (табл. 3). РД від народження частіше порівняно з новонародженими групи контролю спостерігали в немовлят I і III підгруп – відповідно у 2 рази і у 2,4 рази.

У дітей основної групи діагностували внутрішньоутробну пневмонію, тоді як у групі контролю всі діти були здоровими, при цьому відмінностей між підгрупами не виявили, $p=0,077$. Внутрішньоутробну пневмонію у новонароджених відзначали з більшою частотою в I та III підгрупах – відповідно у 10,0% і 14,0%. У II підгрупі цей показник становив 2,3% (табл. 3). Саме в немовлят I і III підгруп у 4,3 рази і 6 разів частіше, ніж у дітей II підгрупи і групи контролю, реалізувалася внутрішньоутробна пневмонія.

Ранній неонатальний сепсис майже не спостерігали в групі контролю і II підгрупі. Тоді як у новонароджених I та III підгруп він становив відповідно 10,0% і 2,3%, причому в 4,3 рази вище в I підгрупі, $p=0,051$.

Ультразвукові й біохімічні показники печінкового профілю свідчили про порушення функції печінки в дітей основної групи, $p=0,058$. Більшість змін діагностували в дітей I і III груп – відповідно 23,3% і 14,0%, що в 2,5 рази і 1,5 рази було частіше, ніж у групі контролю.

Порушення толерантності харчування зі статистично значущою відмінністю між групами не виявили, $p=0,746$ (табл. 3). Однак вста-

новили зміни по всіх основних підгрупах дітей за відсутності в групі контролю. У дітей II і III підгруп в 1,4 рази частіше ніж в підгрупі I спостерігали випадки зриву плану ентерального харчування

Висновки

Усі жінки основної групи мали певні проблеми під час вагітності незалежно від того, на якому терміні перехворіли на COVID-19. Однак найбільш уразливою категорією жінок, які мали вищу частоту реалізації ускладнень перебігу вагітності, були ті, які перенесли SARS-CoV-2 у III триместрі. Саме в них частіше діагностували ознаки порушень у системі «мати-плід-новонароджений», що значно підвищувало ризик зриву постнатальної адаптації новонароджених одразу після народження. Серед провідних антенатальних ФР встановили хвороби нирок і бактеріальний вагіноз в анамнезі, тривалий БП, змінений характер навколоплідних вод і пов'язані з цим ДП, загроза ПП. Також виявлені зміни з боку плаценти. Частіше порушення адаптації відзначали в немовлят чоловічої статі.

Усі діти основних підгруп народилися вчасно, не мали відхилень показників фізичного розвитку. В обстежених підгрупах найчастіше зрив перебігу раннього неонатального періоду діагностували в новонароджених I і III підгруп, кожна третя дитина з цих підгруп потребувала перебування у відділенні інтенсивної терапії або постінтенсивного догляду, поглибленого спостереження та лікування. Найменшу частоту порушень постнатальної адаптації встановили в новонароджених II підгрупи. Діти I підгрупи частіше народжувалися в стані середньотяжкої й тяжкої асфіксії порівняно з дітьми II і III підгруп і групи контролю. Клінічно порушення адаптації діагностували майже в кожній третій дитині I, III підгрупи і в 11,2% дітей II підгрупи, ніж у групі контролю.

Отже, визначення провідних ФР та їхній вплив на перебіг раннього неонатального періоду новонароджених від матерів, які перехворіли на COVID-19 у різні терміни вагітності, дасть змогу вчасно прогнозувати стан дітей групи ризику від народження, своєчасно коригувати потенційні порушення адаптації з використанням сучасних стратегій запобігання реалізації як короткострокових, так і довгострокових ускладнень у немовлят.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- 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.
- 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.
- De Medeiros KS, Sarmiento 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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/>
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Seymen CM. (2021, May). 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Відомості про авторів:

Воробйова Ольга Володимирівна — д.мед.н., проф., пров.н.с. відділення неонатології ДУ «ВЦМД НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38 (044) 483-80-67. <https://orcid.org/0000-0001-5199-0217>.

Мельник Оксана Олександрівна — асистент каф. педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій ДНМУ.

Адреса: м. Кропивницький, вул. Ю. Коваленка, 4а. <https://orcid.org/0000-0003-1384-9102>.

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії ПО НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Стаття надійшла до редакції 15.09.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.