



УДК 618.2 + 578.834

Поступила 27.06.2020

Лечение инфекции COVID-19 у беременных

В.И. Цибизова¹, И.И. Аверкин¹, Н.И. Седогина²¹НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; ²Тосненская клиническая межрайонная больница, Тосно, Россия

Введение

В декабре 2019 года в провинции Ухань, а затем и в других 31 провинции Китая, был обнаружен новый вирусный агент (SARS-CoV-2), принадлежащий к семейству коронавирусов, ответственный за пневмонию (COVID-19), которая быстро развивается в ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром).

Учитывая быстрое распространение возбудителя в более чем 40 странах мира с числом подтвержденных случаев 80302 в Китае и соседних государствах, ВОЗ объявила о пандемии 11 марта 2020.

В среднем время между появлением первых симптомов и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) составляет 8 дней. Возможное объяснение такой быстрой трансформации и обострения, по-видимому, связано с «цитокинным штормом» вследствие ответа иммунной системы, что приводит к быстрому разрушению многих органов, таких как легкие, почки и миокарда.

Из этого следует, что разработка эффективного подхода для модуляции иммунного ответа или подавления гиперпродукции цитокинов имеет решающее значение для уменьшения обострения патологии и связанной с этим смертности.

Патогенез

SARS-CoV-2 представляет собой РНК-бета-коронавирус, который инфицирует хозяина на уровне эпителиальных клеток через ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), мембранный аминокептид, который действует как его рецептор. Этот фермент в основном экспрессируется в альвеолярных клетках легкого типа 2, но также обнаруживается в пищеварительном тракте, включая слизистую оболочку полости рта, в артериях, сердце, почках и кишечнике [4].

Клеточные исследования показали, что экспрессия АПФ-2 ослаблена у женского пола. Это согласуется с эпидемиологическими наблюдениями, которые продемонстрировали, что наибольшее количество инфекций COVID-19 встречается у мужского пола. Поскольку эта патология также может затрагивать беременных женщин на любом сроке гестации, встает необходимость оценить клинические последствия этой инфекции в данной группе [1].

Фактически у беременных наблюдается ослабление клеточного иммунитета, опосредованного лимфоцитами Th1 вследствие физиологического сдвига в сторону преобладания Th2, которая определяет большую восприимчивость матери к внутриклеточным патогенам, таким как, в данном случае, вирусы. Оценивая иммунный профиль небеременных индивидов, пораженных COVID-19, выявляют сходную активацию опосредованного Th1 и Th2 иммунитета, которая завершается присутствием IFN γ и IL-1 β (опосредованного Th1) одновременно с IL-4 и IL-10 (опосредованный Th2), повышенные уровни IL-6 (опосредованного Th1) также связаны со значительным увеличением риска смертности у пациентов с COVID-19 [5].

Исследование на мышиных моделях, опубликованное в American Journal Obstetric and Gynecology [6], рассматривает взаимосвязь между беременностью, уровнем гормонов и иммунным ответом. В соответствии с имеющимися сведениями, гормональный фон во время беременности может влиять на иммунный ответ и на сам вирусный агент SARS-CoV-2. В сочетании с физиологическим переходом к Th2-опосредованному иммунному ответу это способствует экспрессии противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10), а также, вероятно,

некоторых других пока неизвестных иммунологически активных соединений, которые вместе облегчают течение COVID-19 в сравнении с небеременными женщинами.

У беременной женщины преобладающими симптомами COVID-19 являются:

- лихорадка;
- кашель;
- одышка;
- лимфопения.

Тем не менее, иногда диагноз COVID-19 не ставится у беременных женщин, когда клиническая картина в основном включает поражение верхних дыхательных путей, что проявляется заложенностью носа или катаральным воспалением носоглотки. В таких случаях симптомы могут интерпретировать как гестационный ринит, который развивается у 1/5 беременных и, в свою очередь, является хорошим субстратом для распространения инфекции [7].

Вертикальная передача

До настоящего времени нет доказательств вертикальной передачи, хотя АПФ-2 широко экспрессируется на уровне плаценты. Имеющиеся на сегодняшний день данные показали, что вирус не определяется в амниотической жидкости или пуповинной крови, грудном молоке и мазке из зева новорожденных. До сих пор нет данных относительно перинатального исхода у COVID-положительных женщин в первом триместре беременности [4, 8].

Влияние на плод

Длительное нарушение дыхания может стать одним из факторов риска задержки роста плода. В процессе материнской гипоксемии индуцируется высвобождение мощных вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, что приводит к гипоперфузии плаценты и уменьшению поступления кислорода к плоду. По оценкам, в настоящее время ЗРП осложняет 10% беременностей у COVID-положительных [9].

Естественные роды

Противопоказаний к родам через естественные родовые пути нет. Показанием к кесареву сечению, помимо акушерских патологий, является быстрое ухудшение состояния матери из-за затруднений дыхания. Тем не менее, рекомендуется непрерывное кардиотокографическое наблюдение за плодом в течение всего периода родов.

Грудное вскармливание

Грудное вскармливание не противопоказано [3]. Ретроспективный анализ COVID-положительных рожениц не выявил присутствия вируса в грудном молоке. Тем не менее, желательно носить маску для снижения риска воздушно-капельной передачи инфекции от матери к новорожденному.

Препараты

В настоящее время наиболее многообещающими препаратами являются экспериментальный препарат «Ремдесивир», используемый для лечения вируса Эбола, и хлорохин, известный своей эффективностью в лечении малярии и аутоиммунных заболеваний. Эффективность ремдесивира была продемонстрирована при лечении ОРВИ на

животных моделях, а также при ингибировании репликации вируса *in vitro*. Однако, несмотря на его безопасность использования на людях и во время беременности, в США (ClinicalTrials.gov № NCT04280705) испытания 3 фазы продолжаются. В последние месяцы было проведено несколько исследований, посвященных эффекту от использования хлорохина у пациентов с COVID-19. В шестом издании «Плана диагностики и лечения новой коронавирусной пневмонии», опубликованном в феврале 2020 года Национальной комиссией здравоохранения и здравоохранения Китая, было официально объявлено об эффективности данного препарата для лечения COVID-19.

Гидроксихлорохин (HCQ) – хорошо известный противомалярийный препарат, иммуномодулятор, который давно применяется ревматологами для лечения пациентов с системной красной волчанкой. Противомалярийные препараты используются в медицине уже несколько десятилетий [10, 11]. В начале XIX века европейцы, путешествуя в тропиках, заболели местной болезнью малярией. Местные жители излечили больных с помощью коры хинного дерева. Позднее, в 1810 году, Гомес обработал спиртовой экстракт коры хинного дерева щелочью и получил кристаллический продукт, названный им цинхонин.

После получения Гомесом цинхонина французские химики и фармацевты Жозеф Бьенеме Каванту и Пьер Жозеф Пелльтье достигли большого успеха. На фармацевтическом факультете Сорбонны в 1820 году они экстрагировали из цинхонина алкалоиды, которые впоследствии назвали хинином и цинхонином. Позже они открыли собственный завод по производству хинина для борьбы с малярией.

В 1934 году Ганс Андерсгаг выделил хлорохин – активный ингредиент малярийного препарата «Резохин». Тогда препарат посчитали слишком токсичным для использования у человека. В марте 1946 года препарат был официально назван хлорохином.

В 1950-х годах появился гидроксихлорохин, который отличается наличием дополнительной группой OH, расположенной у одного из N-этилов в конце цепи, гидроксихлорохин очень похож на сам хлорохин (рис. 1).

И гидроксихлорохин, и хлорохин давно используются off-label для лечения системной красной волчанки, ревматоидного артрита и, с недавних пор, для сохранения беременности у женщин с рефрактерной формой антифосфолипидного синдрома [12].

Гидроксихлорохин – слабое основание, имеющее сродство к лизосомам и препятствующее их окислению. Это нарушает деградацию белка и выделение антигена, что обычно требует кислой среды. Как следствие, уменьшается образование комплексов класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГС, англ. MHC, major histocompatibility complex) с антигенными пептидами, которые отвечают за стимуляцию CD4 T-клеток. Происходит снижение регуляции иммунного ответа на аутоантигенные пептиды и ингибирование продукции провоспалительных цитокинов IL-6, IL-18, TNF-α (фактор некроза опухоли). В эксперименте на мышах гидроксихлорохин вызывал подавление активности системы комплемента. Также гидроксихлорохин проявляет антитромботические свойства. Он восстанавливал разрушенный антифосфолипидными антителами (АФА) аннексиновый щит и напрямую воздействовал на формирование иммунных комплексов, восстанавливая экспрессию аннексина V. Было обнаружено, что гидроксихлорохин ингибирует повышенную экспрессию GPIIb/IIIa на тромбоцитах, что приводит к их избыточной агрегации.

Еще одним аспектом иммунного ответа при использовании гидроксихлорохина является реакция, опосредованная Toll-подобными рецепторами (TLR). TLR – это трансмембранные рецепторы, экспрес-

сируемые на антигенпредставляющих клетках, которые служат для распознавания молекул чужеродных организмов и в конечном итоге запускают каскад событий, приводящих к высвобождению провоспалительных цитокинов. TLR также требуют кислой среды для функционирования и ингибируются HCQ. Гидроксихлорохин непосредственно связывается с нуклеиновыми кислотами, влияя на их конформацию и способность связывать TLR и, следовательно, ингибируя последующие эффекты высвобождения цитокинов. CQ показал противовирусный эффект как до, так и после заражения, вмешиваясь в гликозилирование АПФ-2 и блокируя слияние вируса с клеткой-хозяином. Уменьшая гликозилирование АПФ-2, он может снизить эффективность его связывания, а также белков SARS-COV. Кроме того, как только HCQ и CQ попадают в клетку, они концентрируются в органеллах с низким pH, таких как эндосомы, аппарат Гольджи, везикулы и лизосомы. Поскольку вирус использует эндосомы в качестве носителя для проникновения в клетки, повышение pH этих органелл отрицательно влияет на слияние вируса с эндосомой, что делает вирус неспособным инфицировать и размножаться. Таким образом, это делает HCQ эффективным лекарственным средством не только для профилактических целей, но также и для лечения, направленного на уменьшение симптомов при COVID-19.

Безопасность использования CQ и HCQ во время беременности была предметом многочисленных обсервационных исследований и рандомизированного исследования с целью исключения ототоксических эффектов и ретинопатий у детей, подвергшихся воздействию препарата. Метаанализ, проведенный в 2009 году [13], в котором рассматривались 4 из этих исследований, не продемонстрировал повышенного риска пороков развития, самопроизвольного аборта, гибели плода или недоношенности.

Самый последний обзор и метаанализ, касающийся использования HCQ у беременных женщин с аутоиммунными заболеваниями, был подготовлен Капланом и Кореном в 2016 году [14], при этом назначаемая доза HCQ составляла 200–400 мг/день, а продолжительность лечения варьировала от 3 месяцев до окончания беременности. Из проанализированных данных (740 новорожденных, контактировавших с COVID-19, и 1130 детей группы контроля) не было обнаружено значительного увеличения риска основных пороков развития в целом (краниофациальной, сердечно-сосудистой системы, ЦНС и мочеполовой системы) или антенатальной гибели, маловесность при рождении и недоношенности. Тем не менее, отмечался повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин, что, вероятно, может быть связано с основным заболеванием.

Многоцентровые клинические испытания, проведенные в Китае, демонстрируют эффективность использования препарата и улучшение клинической картины в короткие сроки, разрешение рентгенологической и серологической картины COVID-19. При этом само действующее вещество и его метаболиты активно проникают через плаценту, не вызывая побочных эффектов со стороны плода. Однако его использование во время беременности осложняется особенностями фармакокинетики. CQ характеризуется широким распределением, как следствие, во время беременности определяется низкая его концентрация в плазме, поэтому для терапевтического эффекта требуются более высокие дозы у пациентов с COVID-19, по крайней мере, 500 мг×2 раза. К сожалению, при этих дозах возникают побочные эффекты, такие как ортостатическая гипотензия, которые могут усугубить гемодинамические изменения, характерные для беременности.

На основании этих исследований, в настоящее время HCQ является препаратом выбора для применения у беременных с COVID-19. Кроме того, используемая в настоящее время доза (400–600 мг в день) оказывается безопасной даже для грудного вскармливания, поскольку ее концентрации находятся в пределах безопасности с RID (relative infant dose) между 1,9% и 3,2%. Более высокие дозы препарата требуют дальнейшего анализа, предпочтительно посредством изучения концентрации в грудном молоке [15].

Наконец, опубликованное исследование, хотя и проведенное в небольшой когорте случаев и использующее беременность в качестве критерия исключения, оценило эффект применения HCQ (200 мг×3) в течение 10 дней у пациентов с COVID-19, разделив их на три группы:

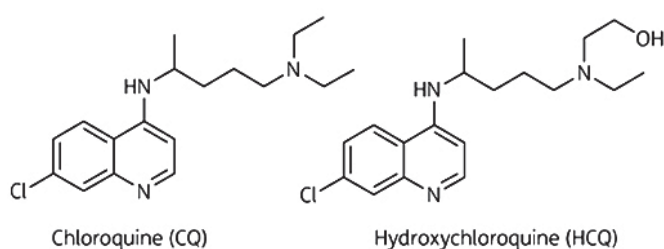


Рис. 1. Химические формулы хлорохина и гидроксихлорохина

- 1) бессимптомный;
- 2) с симптомами инфекции верхних дыхательных путей (ринит, фарингит или изолированная лихорадка и миалгия);
- 3) с симптомами инфекции нижних дыхательных путей и симптомами бронхита или пневмонии.

Оценивая присутствие вируса в мазке нос/зев ежедневно с помощью ПЦР, на 6 день терапии пациенты, получавшие HCQ, были излечены от вируса в 70% случаев против 12,5% в контрольной группе [16]. Небольшому проценту пациентов, которых лечили от бактериальных инфекций? добавляли азитромицин (500 мг в первый день и затем 250 мг 1 раз в день × 4 дня). Сравнивая присутствие вируса на 6 день у данных пациентов (HCQ+AZT) с пациентами, получающими только терапию HCQ, отсутствие вирусов было продемонстрировано в первой группе в 100% случаев против 57,1% в другой группе.

Эти более чем обнадеживающие данные, наряду с данными о безопасности использования HCQ при лечении беременных женщин, позволяют предположить, что мы можем применять данный протокол лечения у беременных с симптомами (лихорадка, кашель, миалгия, простуда, бронхит, пневмония) на любом сроке гестации.

Во время беременности предусмотрено введение HCQ (200 мг × 2 в день) в течение 7 дней в комбинации с азитромицином (500 мг × 5 дней) с последующей оценкой клинической картины и эффективности с помощью мазка из носоглотки [9]. После лечения необходимо провести анализ для определения концентрации HCQ в образце грудного молока для подтверждения RID менее 10% с целью обеспечения безопасности грудного вскармливания.

Заключение

Крайне важным является своевременная адекватная диагностика в группе беременных женщин, где симптоматическая и клиническая картина может быть смазана гестационным ринитом и/или симптомами легкой степени гестоза. Важно проводить адекватный лабораторный мониторинг и использовать препараты, обладающие патогенетически оправданным терапевтическим действием, без риска для внутриутробного развития и последующего грудного вскармливания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fan C., Lei D., Fang C., Li C., Wang M., Liu Y. et al.* Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? *Clinical infectious diseases*. 2020.
2. *Chen L.H., Zeind C., Mackell S., LaPointe T., Mutsch M., Wilson M.E.* Breastfeeding travelers: precautions and recommendations. *Journal of travel medicine*. 2010; 17 (1): 32–47.
3. *Horn A.* Maternal medication and breastfeeding: Current recommendations. *South African Family Practice*. 2005; 47 (9): 42–7.
4. *Dashraath P., Jeslyn W.J.L., Karen L.M.X., Min L.L., Sarah L., Biswas A. et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020.
5. *Liu H., Wang L-L., Zhao S-J., Kwak-Kim J., Mor G., Liao A-H.* Why are pregnant women susceptible to viral infection: an immunological viewpoint? *Journal of reproductive immunology*. 2020: 103122.
6. *Yan J., Guo J., Fan C., Juan J., Yu X., Li J. et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020.
7. *Li N., Han L., Peng M., Lv Y., Ouyang Y., Liu K. et al.* Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clinical infectious diseases*. 2020.
8. *Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020; 395 (10226): 809–15.
9. *Gautret P., Lagier J-C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M. et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020.
10. *Gautret P., Lagier J-C., Parola P., Meddeb L., Mailhe M., Doudier B. et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*. 2020: 105949.
11. *LaCourse S.M., John-Stewart G., Adams Waldorf K.M.* Importance of inclusion of pregnant and breastfeeding women in COVID-19 therapeutic trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
12. *Zhou D., Dai S-M., Tong Q.* COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020.
13. *Sperber K., Hom C., Chao C.P., Shapiro D., Ash J.* Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatric Rheumatology*. 2009; 7 (1): 1–9.
14. *Kaplan Y.C., Ozsarfaty J., Nickel C., Koren G.* Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2016; 81 (5): 835–48.
15. *Kaplan Y.C., Koren G.* Use of hydroxychloroquine during pregnancy and breastfeeding: An update for the recent coronavirus pandemic (COVID-19). *Motherisk Int J*. 2020; 1: 9.
16. *Shah S., Das S., Jain A., Misra D.P., Negi V.S.* A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020; 23 (5): 613–9.

Аннотация

Проблема распространения новой коронавирусной инфекции стоит на первом месте в настоящее время. SARS-CoV-2 инфицирует хозяина на уровне эпителиальных клеток через ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), мембранный аминокептид, который действует как его рецептор. Эта патология также затрагивает беременных женщин, на различном сроке гестации. У женщин во время беременности ослабевает клеточно-опосредованный иммунитет, возрастает восприимчивость матери к внутриклеточным патогенам, в данном случае, к вирусам. В связи с этим у беременных особенно остро стоит вопрос определения патогенетической терапии COVID-19 без нанесения вреда плоду и возможности грудного вскармливания.

В ходе масштабных исследований в регионах, инфицированных COVID-19, были предложены протоколы лечения для беременных женщин, заболевших коронавирусной инфекцией, включающие гидроксихлорохин HCQ (200 мг × 2 в день) в течение 7 дней с азитромицином (500 мг × 5 дней). После лечения необходимо проведение анализа для определения концентрации HCQ в образцах грудного молока для подтверждения RID менее 10% для обеспечения безопасности грудного вскармливания.

Крайне важным является своевременная адекватная диагностика в группе беременных женщин, где симптоматическая и клиническая картина может быть смазана гестационным ринитом и/или симптомами легкой степени гестоза. Проводить адекватный лабораторный мониторинг и использовать препараты, обладающие патогенетически оправданным терапевтическим действием, без риска для внутриутробного развития и последующего грудного вскармливания.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин.

Сведения об авторах

Цибизова Валентина Ивановна, врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики; ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия; e-mail: tsibizova.v@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Аверкин Игорь Игоревич, врач – детский кардиолог, отделение детской кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-1796>.

Седогина Наталья Ивановна, врач-рентгенолог, отделение рентгенологии ГБУЗ Ленинградской области «Тосненская клиническая межрайонная больница»; шоссе Барыбина, д. 29, Тосно, Ленинградская область, 187000, Россия; e-mail: sedogina.n.i@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-7447>.

Для контактов

Цибизова Валентина Ивановна, e-mail: tsibizova.v@gmail.com.

Как цитировать

Цибизова В.И., Аверкин И.И., Седогина Н.И. Лечение инфекции COVID-19 у беременных. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2020; 1–2.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Received 27.06.2020

Treatment of COVID-19 infection in pregnant women

V.I. Tsibizova¹, I.I. Averkin¹, N.I. Sedogina²¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; ²Tosno Regional Hospital, Tosno, Russia

Abstract

The problem of the spread of new coronavirus infection is in the first issue at present. SARS-CoV-2 infects the host at the epithelial cell level through the angiotensin-converting enzyme (ACE), a membrane amino-peptide that acts as its receptor. This pathology also affects pregnant women at different gestational age. Pregnant women showed a weak of cell-mediated immunity, which determines the greater susceptibility of the mother to intracellular pathogens, in this case, to viruses.

Moreover, the especially acute question is the pathogenetic therapy of COVID-19 without harmful effect to the fetus, and the possibility of breastfeeding. In the extensive studies of regions infected with COVID-19, treatment protocols for pregnant women with coronavirus infection, included hydroxychloroquine HCQ (200 mg x 2 per day) for seven days, with azithromycin (500 mg x 5 days). After treatment, an analysis is necessary to determine the concentration of HCQ in breast milk samples to confirm a RID of less than 10% to ensure the safety of breastfeeding.

It is crucial to timely adequate diagnosis in the group of pregnant women, where the symptomatic and clinical picture can be covert with gestational rhinitis or light symptoms of preeclampsia. Conduct adequate laboratory monitoring and use drugs that have a pathogenetically justified therapeutic effect, without risk for intrauterine development and subsequent breastfeeding.

Key words: COVID-19, pregnancy, chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin.

References

Presented above.

Authors

Tsibizova Valentina I., Doctor, Departments of Functional and Ultrasound Diagnostics, *Almazov National Medical Research Centre*; Akkuratnova st., 2, Saint Petersburg, 197341, Russia; e-mail: tsibizova.v@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Averkin Igor I., pediatrician cardiologist, department of Pediatrics and Congenital heart disease, *Almazov National Medical Research Centre*; Akkuratnova st., 2, Saint Petersburg, 197341, Russia; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-1796>.

Sedogina Natalya I., radiologist, Radiology department, Tosno Regional Hospital; Barybin highway, 29, Tosno, Leningrad Region, 187000, Russia; e-mail: sedogina.n.i@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-7447>.

Corresponding author

Tsibizova Valentina I., e-mail: tsibizova.v@gmail.com.

Suggested citation for this article

Tsibizova V.I., Averkin I.I., Sedogina N.I. Treatment of COVID-19 infection in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*.2020; 1–2.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.