

УДК 618.3-06:578.834.1«SARS-COV-2»];(616-071+612-017)616-036.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-91-99

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.С.Лязгян

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ.** В статье представлен обзор литературы базы данных PubMed и Google Scholar о клинических и иммунологических особенностях течения новой COVID-19 у беременных женщин, вызванной SARS-CoV-2. Показано значение физиологических изменений организма беременной женщины, а именно повышение скорости метаболизма и потребления кислорода, снижение функциональной остаточной емкости, в адаптивности иммунного ответа у беременных женщин на инфекцию. Описаны факторы, такие как снижение иммунного ответа по причине полуаллогенного плода, преэклампсия, а также цитокиновый шторм в провоспалительный период беременности, позволяющие включить беременных женщин в группу риска по развитию новой COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Анализ мировых данных литературы, касающийся клинико-иммунологических особенностей новой коронавирусной инфекции у беременных женщин, позволил сделать заключение о недостаточной степени изученности вопроса разработки эффективного метода для модулирования иммунного ответа организмом беременной женщины.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, беременность, клинико-иммунологические особенности.

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF NEW CORONAVIRAL INFECTION SARS-COV-2 IN PREGNANT WOMEN (REVIEW)

K.S.Lyazgiyan

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

**SUMMARY.** The article provides a brief review of the PubMed and Google Scholar databases on the clinical and immunological features of the course of the COVID-19 in pregnant women caused by SARS-CoV-2. The significance of physiological changes in the body of a pregnant woman, namely, an increase in the metabolic rate and oxygen consumption, a decrease in the functional residual capacity, in the adaptability of the immune response in pregnant women to infection is shown. The factors are described that allow pregnant women to be included in the risk group for the development of a COVID-19, such as a decrease in the immune response due to a semi-allogeneic fetus, preeclampsia, as well as a cytokine storm during the pro-inflammatory period of pregnancy. The analysis of the world literature data concerning the clinical and immunological features of the new coronavirus infection in pregnant women made it possible to conclude that the issue of developing an effective method for modulating the immune response by the body of a pregnant woman is insufficiently studied.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, pregnancy, clinical and immunological features.

В настоящее время человечество столкнулось с новым заболеванием – острым респираторным синдромом, вызываемым SARS-CoV-2. В феврале 2020 года

данное заболевание получило официальное название – Coronavirus disease (COVID)-19 [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, беременные женщины

### Контактная информация

Карен Саргисович Лязгян, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Karen S. Lyazgiyan, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

### Для цитирования:

Лязгян К.С. Клинико-иммунологические особенности новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у беременных женщин (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.91–99 DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-91-99

### For citation:

Lyazgiyan K.S. Clinical and immunological features of new coronaviral infection SARS-CoV-2 in pregnant women (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):91–99 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-91-99

имеют более высокий риск серьезных заболеваний и летального исхода от вирусных инфекций в период пандемий, чем небеременные женщины [2, 3]. Поэтому важно знать факторы риска невынашивания, осложнений родов и других неблагоприятных последствий для матери и плода, вызванных SARS-CoV-2.

В связи с этим была проанализирована мировая литература и обобщены этиологические особенности SARS-CoV-2, а также предоставлена информация о причинах восприимчивости беременных женщин к вирусам. Распространенность COVID-19, наша о нем несведомленность и высокий уровень материнской смертности определяют актуальность настоящего исследования.

Коллектив авторов из университета Вашингтона [4] провели многоцентровое ретроспективное когортное исследование в масштабах штата в Вашингтоне, согласно которому установлено, что 90,8% беременных женщин с положительным результатом на SARS-CoV-2 имели легкое течение заболевания, 7,5% – тяжелое и 1,7% находились в критическом состоянии. Частота госпитализаций по поводу COVID-19 была в 3,5 раза выше среди беременных женщин (10%) по сравнению с небеременными в возрасте от 20 до 39 лет (2,8%). Летальные исходы среди беременных женщин составили 9,4% смертей, связанных с COVID-19, что в 13,6 раза выше, чем показатель среди небеременных того же возраста.

Одной из причин высокого риска по заболеванию SARS-CoV-2 среди беременных женщин можно назвать физиологические изменения в дыхательной системе. Действие прогестерона и релаксантов в первом триместре беременности вызывает расслабление межреберных мышц [5], диафрагма начинает двигаться вверх по мере роста матки. Кроме того, в третьем триместре увеличивается подреберный угол и поперечный диаметр грудной полости. Эти факторы в совокупности со сниженной эластичностью грудной стенки в конечном итоге приводят к снижению функциональной остаточной емкости легких на 20-30% [6], что делает организм матери склонным к гипоксии, которая компенсируется увеличением дыхательного объема и гипервентиляцией. Также имеет место повышение уровня прогестерона, которое может передаваться через эстроген-зависимые рецепторы в гипоталамус, стимулируя дыхательный центр и увеличивая дыхательный объем на 50% по сравнению с небеременными пациентами [7]. Гипервентиляция заставляет беременных женщин вдыхать больше воздуха за тот же период времени, что увеличивает риск заражения SARS-CoV-2 воздушно-капельным путем. Кроме того, изменения слизистой оболочки носа, опосредованные прогестероном во время беременности, могут привести к адгезии вируса в верхних дыхательных путях и затруднить его выведение [8]. Физиологические изменения у беременных не только повышают их восприимчивость к вирусу, но и увеличивают тяжесть заболевания. Со-

гласно эпидемиологическим исследованиям, на используемые для оценки тяжести заболевания показатели непосредственно влияет сама беременность [9].

Изменения в сердечно-сосудистой системе, повышение скорости метаболизма и потребления кислорода, снижение функциональной остаточной емкости и несоответствие между вентилицией и перфузией – все эти факторы, вызванные беременностью, легко могут привести к возникновению первичной дыхательной недостаточности у женщин после заражения SARS-CoV-2 [10]. С одной стороны, гемодинамические изменения включают увеличение объема плазмы крови от 20 до 50%, увеличение сердечного выброса и снижение периферического сосудистого сопротивления [11]. С другой стороны, если происходит вирусное инфицирование, сопротивление легочных сосудов возрастает, что может привести к легочной гипертензии и сердечной недостаточности [12]. Согласно текущей статистике, значительная часть смертей от COVID-19 вызвана патологической одышкой, в то время как частота физиологической одышки в третьем триместре беременности составляет 50-70%. Несомненно, инфекция SARS-CoV-2 влияет на затруднение дыхания. Физиологические изменения дыхания, происходящие во время беременности [13], включая усиление секреции и скопление секрета в верхних дыхательных путях, приводят к состоянию физиологической одышки и респираторного алкалоза, а также к повышенной восприимчивости к респираторным патогенам. Как было замечено в отношении других вирусных респираторных инфекций, ранние симптомы инфекции SARS-CoV-2 могут имитировать физиологическую одышку во время беременности, что может привести к поздней диагностике и более тяжелому течению заболеванию [14].

В одном из исследований, в котором в сравнение взяты группа беременных и группа небеременных пациенток с SARS-CoV-1, две трети смертей в когорте беременных произошли во втором или третьем триместре, что совпадает со временем, когда вышеописанные физиологические изменения наиболее очевидны [15]. Те же самые изменения теоретически могут увеличить риск развития серьезных осложнений COVID-19 за счет снижения способности выводить секреты, что, в свою очередь, может привести к более высокой вероятности развития легочной консолидации. Также существует теория, которая заключается в том, что нарушение иммунной функции во время беременности предрасполагает пациенток к острому повреждению легких [16]. Это могло бы объяснить малое количество случаев с симптомом «матового стекла» и большое количество случаев консолидации, наблюдаемых в некоторых исследованиях. Легкие особенно восприимчивых пациентов могут компенсировать сильную воспалительную реакцию, что обычно предрасполагает к прогрессированию поражения до легочной консолидации, выявляемой при компьютерной

томографии. Более того, большинство смертельных случаев было результатом сердечных осложнений с низкой фракцией выброса. Беременность же сама по себе является известным фактором риска кардиомиопатии. Однако поскольку повреждение миокарда также является известным проявлением COVID-19, возможно, что аддитивные эффекты заболевания могут не ограничиваться только легочными осложнениями, а фактически распространяться на другие системы органов [17].

Следует отметить, что у 150 пациенток в одном из исследований был повышенный уровень С-реактивного белка ( $>10$  мг/л), а у 24 – повышенный уровень прокальцитонина ( $>0,1$  нг / мл). Небольшой метаанализ показал, что повышение уровня прокальцитонина коррелировало с прогрессированием COVID-19 почти в 5 раз [18], однако только 2 из 24 пациенткам с повышенным уровнем прокальцитонина в исследовании в конечном итоге потребовалась ИВЛ, а 23 женщины полностью выздоровели. Кроме того, у 51 пациентки наблюдалось повышение уровня D-димеров  $\geq 2,0$  мкг/мл. Хотя повышенный уровень D-димеров был связан с большей заболеваемостью и смертностью при COVID-19, все пациентки с повышенным уровнем D-димера в исследуемой популяции полностью выздоровели. Поскольку известно, что физиологическая беременность связана с повышенным содержанием D-димеров и прокоагулируемостью, значение повышенных D-димеров в этом клиническом контексте остается неясным [19]. Среди пациенток с зарегистрированными лабораторными значениями у 128 была лимфопения, а у 97 – нейтрофилия, что согласуется с существующими данными по инфекции SARS-CoV-2, о которых сообщается в публикуемой литературе [20]. Однако L. Wei et al. [21] обнаружили, что степень лимфопении и нейтрофилии у беременных с COVID-19, как правило, намного выше, чем у населения в целом. Некоторые авторы предположили, что эти результаты могут указывать на адаптивный иммунный ответ на фоне синдрома системного воспалительного ответа, что, в свою очередь, может соответствовать повышенному риску прогрессирования заболевания. При рассмотрении других исторических эпидемий коронавируса аналогичные тенденции лимфопении и/или нейтрофилии также наблюдались как с SARS-CoV-1, так и с ближневосточным респираторным синдромом (MERS) [20].

Преэклампсия так же является примером распространенного осложнения, связанного с беременностью, которое может усугубляться или усугубляется при COVID-19. Клиническая картина становится более неясной, потому что эти два процесса имеют общие лабораторные отклонения. Таким образом, бывает трудно определить, связаны ли определенные отклонения от нормы в лабораторных исследованиях с инфекцией SARS-CoV-2 или преэклампсией, и это взаимодействие имеет потенциальные последствия для тактики лече-

ния. Например, тромбоцитопения и нарушения функции печени [18], которые являются диагностическими критериями преэклампсии с тяжелыми проявлениями, также связаны с ухудшением COVID-19.

Во время беременности иммунная система матери должна приспособиться к полуаллогенному плоду, сохраняя при этом реакцию на патогенное воздействие [22]. Это также известно как Th-поляризация (поляризация Т-хелпера 2). Однако ближе к концу третьего триместра беременности происходит переключение на иммунитет преимущественно Т-хелпера 1, и иммунная система матери становится провоспалительной, что приводит к последовательности событий, которые предшествуют родам (например, раскрытие шейки матки, схватки). Данные об иммунных ответах на SARS-CoV-2 у беременных женщин в настоящее время отсутствуют, а данные о предыдущих пандемиях выдвигают предположение, что беременность может увеличить риск заражения инфекцией и смерти по сравнению с небеременными пациентами [23]. Поскольку первый и третий триместры являются провоспалительными, что способствует имплантации и родам [12], беременные женщины, инфицированные SARS-CoV-2 в течение этих триместров, могут иметь более высокий риск острой реакции на вирус (цитокиновый шторм). Кроме того, роды сопровождаются высоким уровнем стресса и воспаления, а физиологические изменения, которые происходят в организме матери после рождения ребенка, могут привести к неблагоприятным исходам COVID-19 у матери в послеродовом периоде. Таковы клинические наблюдения в одном из исследований, когда беременным женщинам с легким течением заболевания при госпитализации для родоразрешения требовалась послеродовая госпитализация по поводу респираторных симптомов [24].

В существующей на данный момент литературе есть информация, что нейтрализующие антитела играют важную роль в иммунном ответе против COVID-19. Первичным антигеном, участвующим в опосредованной антителами нейтрализации, является S-белок SARS-CoV-2. В исследованиях было установлено, что титры IgM к специфическим белкам SARS-CoV-2 S в сыворотке крови достигают пика примерно через 14 дней после появления симптомов, а затем снижаются. И наоборот, титры иммуноглобулина (Ig) класса G достигают пика примерно через 21-28 дней и обычно сохраняются в течение нескольких недель после появления симптомов COVID-19 [25]. В данной ситуации полезно изучение рецептор-связывающего домена (RBD), который является структурным элементом S-белка и связывается с рецептором ангиотензин превращающего фермента (АПФ)-2 на клетках. RBD также является основной мишенью для нейтрализующих антител, а титры антител против RBD коррелируют с титрами нейтрализующих антител SARS-CoV-2. M.S.Suthar et al. установили, что нейтрализующие антитела могут быть обнаружены примерно

через 8 дней после появления симптомов у большинства людей, инфицированных SARS-CoV-2 [26].

В недавней предварительной публикации M.L.Sherer et al. [27] сообщили, что беременные с COVID-19 генерируют такой же уровень анти-S-белка IgG, но более низкий уровень анти-RBD IgG по сравнению с небеременными пациентами. У беременных с COVID-19 вероятность обнаружения нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 была ниже, чем у небеременных, что позволяет высказать предположение о низком качестве ответа антител против SARS-CoV-2 во время беременности.

Недавно N.Aghaеepour et al. [22] предложили точное время иммунологических процессов в периферической крови, которые произошли во время доношенной беременности, под названием «иммунные часы». Было обнаружено, что беременность индуцировала устойчивое и прогрессивное усиление эндогенной передачи сигналов STAT5ab во множестве субпопуляций Т-клеток, включая CD25+ FoxP3+ Treg-клетки, CD4+ и CD8+ Т-клетки и  $\gamma\delta$  Т-клетки. Иммунная система матери хорошо подготовлена к защите от проникновения чужеродных патогенов. Врожденные NK-клетки и моноциты сильнее реагируют на вирусы, в то время как подавляется количество Т- и В-клеток [22]. Кроме того, во время беременности верхние дыхательные пути имеют тенденцию расширяться из-за высокого уровня эстрогена и прогестерона, что в свою очередь делает беременную женщину восприимчивой к респираторным патогенам.

Осложнения беременности в виде самопроизвольных аборт, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития могут быть вызваны прямым воздействием вирусов на организм матери. Хотя текущие данные ограничены, мы не можем игнорировать потенциальный риск инфицирования беременных женщин и плода. Недавняя литература говорит о том, что тяжелое течение инфекции COVID-19 связано с цитокиновым штормом, который характеризуется повышенными концентрациями в плазме IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора, интерферон- $\gamma$ -индуцируемого белка 10, и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), которые могут быть вызваны ADE (антителозависимое усиление инфекции) [29]. На основании информации о том, что беременные женщины в первом и третьем триместре находятся в провоспалительном состоянии иммунитета, цитокиновый шторм, вызванный SARS-CoV-2, может привести к более тяжелому воспалительному ответу у этих женщин. При этом возникновение воспаления у матери в результате вирусной инфекции во время беременности может повлиять на несколько аспектов развития мозга плода и привести к широкому спектру нейрональных дисфункций и поведенческих фенотипов, которые распознаются позже в постнатальном периоде [12].

Беременность может характеризоваться модулированным иммунитетом и повышенным уровнем гормо-

нов, что способствует активной переносимости полуаллогенного плода, о чём было сказано выше. В дыхательной системе во время беременности происходят адаптивные изменения, которые способны вызвать более серьезные нарушения в респираторной системе, такие как уменьшение дыхательных объемов, более высокое потребление кислорода и отек слизистой оболочки дыхательных путей. К тому же адаптивный иммунитет может сделать беременных более восприимчивыми к респираторным патогенам и тяжелой пневмонии [30]. В третьем триместре иммунный фенотип беременности характеризуется увеличением фагоцитов крови (нейтрофилов и моноцитов), подавлением периферического числа и функции естественных клеток-киллеров, уменьшением Т- и В-клеток и увеличением дендритных клеток, которые производят интерферон 1 типа (ИФН), который очень важен для вирусного ответа. Следовательно, беременность – это период, когда укрепляются врожденные иммунные барьеры и снижается адаптивный / воспалительный иммунитет [31]. Вирусы активируют врожденный иммунитет, что приводит к увеличению ИФН, который, в свою очередь, привлекает естественные клетки-киллеры и нейтрофилы, пытающиеся уничтожить инфицированные вирусом клетки. В частности, высвобождение вирусной РНК внутри клетки активирует толл-подобные рецепторы, которые индуцируют провоспалительные цитокины (такие как ИФН  $\alpha$  и  $\beta$ ). Они активируют эпителиальные клетки, способные привлекать естественные киллеры и нейтрофилы, которые вызывают лихорадку и выработку слизи, чтобы избавиться от вируса. При этом вирусные антигены поглощаются дендритными клетками, которые мигрируют в лимфатические узлы и инициируют приобретенные ответы резидентных CD4 и CD8 Т-клеток [32]. Следовательно, беременные женщины потенциально более восприимчивы к тяжелым вирусным инфекциям из-за перехода от клеточного иммунитета к гуморальному, со снижением клеточного иммунитета и повышением гуморального иммунитета во время беременности и послеродового периода.

Действительно, опубликованные статьи о вирусе гриппа А подтипа H1N1 или циркулирующих штаммах риновирусов у здоровых беременных женщин указывают на значительное снижение ответа на ИФН, что позволяет сделать предположение о существовании повышенной уязвимости к тяжелым исходам вирусной инфекции во время беременности [31]. Текущая пандемия, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), вызвала мировой кризис в области здравоохранения. По сравнению с другим известным коронавирусом – ближневосточным респираторным синдромом (MERS) и коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), SARS-CoV-2, хотя и вызывает более низкий уровень смертности, при этом остается высококонтагиозным [32]. Смертность от COVID-19 не высока, но основной про-



блемой является острый респираторный дистресс-синдром, часто требующий искусственной вентиляции легких из-за вирусной пневмонии [34]. Реакция человека на вирусную инфекцию SARS-CoV посредством ответа ИФН типа 1 подавляется во время беременности, поэтому вирусы быстро реплицируются и вызывают чрезмерные воспалительные реакции. Поскольку SARS-CoV-2 имеет 68% сходства генов со своим предшественником, логично предположить, что он ведет себя таким же образом. Тем более, несоответствие тяжести COVID-19 между различными географическими регионами подчеркивает важность антителозависимого усиления, которое, как было показано, отвечает не только за стойкое воспаление и лимфопению, но и за цитокиновый шторм, который может иметь пагубные последствия для хозяина [35]. Врожденные иммунные ответы против SARS-CoV-2 являются критическим фактором для исхода заболевания и зависят от распознавания ИФН типа 1 и передачи сигналов. Основные отношения вирус-хозяин, по-видимому, включают сниженный или подавленный ответ ИФН типа 1 во время начальной инфекции, репликацию вируса, вызывающую избыточное воспаление, приток активированных нейтрофилов и воспалительных моноцитов / макрофагов, активацию Th1 / Th17 и последующее обострение воспалительной реакции, а также плазменную выработку клетками антител, специфичных к SARS-CoV-2, для нейтрализации вируса. Лимфопения и цитокиновый шторм могут играть важную роль в патогенезе COVID-19. Увеличение провоспалительных цитокинов в начале цитокинового шторма приводит к вирусному сепсису и повреждению легких, вызванному воспалением. Притом некоторые исследования показали, что увеличение количества нейтрофилов и уменьшение количества лимфоцитов, по-видимому, связано с тяжестью заболевания и даже смертью [33]. Знания, полученные во время предыдущих вспышек коронавируса у человека, позволяют предположить, что беременные женщины и их плоды

будут особенно подвержены неблагоприятным исходам. Более того, беременные женщины могут быть более восприимчивы к COVID-19, поскольку они, как правило, более предрасположены к респираторным инфекциям. Кроме этого, исходя из понимания того, что беременные женщины в течение первого и третьего триместров находятся в провоспалительном состоянии, цитокиновый шторм, вызванный SARS-CoV-2, может вызвать более серьезные воспалительные состояния у этих женщин. Хочется добавить, что воспаление у матери в результате вирусной инфекции может повлиять на несколько аспектов развития мозга плода [35].

Таким образом, анализ современных исследований, касающийся клинико-иммунологических особенностей новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у беременных, позволил сделать заключение о недостаточной степени изученности данного вопроса. Практическая значимость данного обзора определяется в идентификации потенциальных терапевтических мишеней для профилактики заражения SARS-CoV-2 беременными, а также расширении возможностей его диагностирования. Из этого следует, что решающее значение для уменьшения обострения данного заболевания, а также связанной с ней смертности, имеет разработка эффективного метода для модуляции иммунного ответа.

#### **Конфликт интересов**

*Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи*

#### **Conflict of interest**

*The author declare no conflict of interest*

#### **Источники финансирования**

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

#### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б., Филиппов О.С. COVID-19 и женское здоровье (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2020. Т.26, №2. С.6–17. doi: 10.17116/repro2020260216
2. Горенков Д.В., Хантмирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению // БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т.20, №1. С.6–20. doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20
3. Kwon J.Y., Romero R., Mor G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications // Am. J. Reprod. Immunol. 2014. Vol.7. №5. P.387–390. doi:10.1111/aji.12243
4. Lokken E.M., Huebner E.M., Taylor G.G., Hendrickson S., Vanderhoeven J., Kachikis A., Coler B., Walker C.L., Sheng J.S., Al-Haddad B.J.S., McCartney S.A., Kretzer N.M., Resnick R., Barnhart N., Schulte V., Bergam B., Ma K.K., Albright C., Larios V., Kelley L., Larios V., Emhoff S., Rah J., Retzlaff K., Thomas C., Paek B.W., Hsu R.J., Erickson A., Chang A., Mitchell T., Hwang J.K., Erickson S., Delaney S., Archabald K., Kline C.R., LaCourse S.M., Adams Waldorf K.M. Washington State COVID-19 in Pregnancy Collaborative. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State // Am. J. Obstet. Gynecol. 2021. S0002-9378(21)00033-8. doi:10.1016/j.ajog.2020.12.1221
5. Marx G.F., Murthy P.K., Orkin L.R. Static compliance before and after vaginal delivery // Br. J. Anaesth. 1970.

Vol.42. №12. P.1100–1104. doi: 10.1093/bja/42.12.1100

6. Bayliss D.A., Millhorn D.E. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system // *J. Appl. Physiol.* 1992. Vol.73, №2. P.393–404. doi: 10.1152/jappl.1992.73.2.393

7. Field S.K., Bell S.G., Cenaiko D.F., Whitelaw W.A. Relationship between inspiratory effort and breathlessness in pregnancy // *J. Appl. Physiol.* 1985. Vol.71, №5. P.1897–1902. doi: 10.1152/jappl.1991.71.5.1897

8. Bende M., Gredmark T. Nasal stuffiness during pregnancy // *Laryngoscope.* 1999. Vol.109, №7 (Pt 1). P.1108–1110. doi: 10.1097/00005537-199907000-00018

9. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol.370, №23. P.2211–2218. doi: 10.1056/NEJMr1213566

10. Pieper P.G., Hoendermis E.S. Pregnancy in women with pulmonary hypertension // *Neth. Heart J.* 2011. Vol.19, №12. P.504–508. doi: 10.1007/s12471-011-0219-9

11. Hegewald M.J., Crapo R.O. Respiratory physiology in pregnancy // *Clin. Chest Med.* 2011. Vol.32, №1. P.1–13. doi: 10.1016/j.ccm.2010.11.001

12. Mor G., Aldo P., Alvero A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy // *Nat. Rev. Immunol.* 2017. Vol.17, №8. P.469–482. doi: 10.1038/nri.2017.64

13. Nelson D.M., Main E., Crafford W., Ahumada G.G. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension // *Obstet. Gynecol.* 1983. Vol.62, №3 (Suppl.). P.58s–63s.

14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* 2020. Vol.395, №10229. P.1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

15. Lam C.M., Wong S.F., Leung T.N., Chow K.M., Yu W.C., Wong T.Y., Lai S.T., Ho L.C. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome // *BJOG.* 2004. Vol.111, №8. P.771–774. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00199.x

16. Lapinsky S.E. Acute respiratory failure in pregnancy // *Obstet. Med.* 2015. Vol.8, №3. P.126–132. doi: 10.1177/1753495X15589223

17. Behzad S., Aghaghazvini L., Radmard A.R., Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview // *Clin. Imaging.* 2020. Vol.66. P.35–41. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013

18. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis // *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol.505. P.190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004

19. Kline J.A., Williams G.W., Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed // *Clin. Chem.* 2005. Vol.51, №5. P.825–829. doi: 10.1373/clinchem.2004.044883

20. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory // *Int. J. Lab. Hematol.* 2020. Vol.42, №1 (Suppl.). P.11–18. doi: 10.1111/ijlh.13229

21. Wei L., Gao X., Chen S., Zeng W., Wu J., Lin X., Zhang H., Mwamaka Sharifu L., Chen L., Feng L., Wang S. Clinical Characteristics and Outcomes of Childbearing-Age Women With COVID-19 in Wuhan: Retrospective, Single-Center Study // *J. Med. Internet Res.* 2020. Vol.22, №8. Article number: e19642. doi: 10.2196/19642

22. Aghaeepour N., Ganio E.A., McIlwain D., Tsai A.S., Tingle M., Van Gassen S., Gaudilliere D.K., Baca Q., McNeil L., Okada R., Ghaemi M.S., Furman D., Wong R.J., Winn V.D., Druzin M.L., El-Sayed Y.Y., Quaintance C., Gibbs R., Darmstadt G.L., Shaw G.M., Stevenson D.K., Tibshirani R., Nolan G.P., Lewis D.B., Angst M.S., Gaudilliere B. An immune clock of human pregnancy // *Sci. Immunol.* 2017. Vol.2, №15. Article number: eaan2946. doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946

23. Rasmussen S.A., Jamieson D.J., Macfarlane K., Cragan J.D., Williams J., Henderson Z. Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts // *Am. J. Public Health.* 2009. Vol.99, №2(Suppl.). P.248–254. doi: 10.2105/AJPH.2008.152900

24. Breslin N., Baptiste C., Miller R., Fuchs K., Goffman D., Gyamfi-Bannerman C., D'Alton M. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons // *Am. J. Obstet Gynecol. MFM.* 2020. Vol.2, №2. Article number: 100111. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100111

25. Wang Y., Zhang L., Sang L., Ye F., Ruan S., Zhong B., Song T., Alshukairi A.N., Chen R., Zhang Z., Gan M., Zhu A., Huang Y., Luo L., Mok C.K.P., Al Gethamy M.M., Tan H., Li Z., Huang X., Li F., Sun J., Zhang Y., Wen L., Li Y., Chen Z., Zhuang Z., Zhuo J., Chen C., Kuang L., Wang J., Lv H., Jiang Y., Li M., Lin Y., Deng Y., Tang L., Liang J., Huang J., Perlman S., Zhong N., Zhao J., Malik Peiris J.S., Li Y., Zhao J. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol.130, №10. P.5235–5244. doi: 10.1172/JCI138759

26. Suthar M.S., Zimmerman M.G., Kauffman R.C., Mantus G., Linderman S.L., Hudson W.H., Vanderheiden A., Nyhoff L., Davis C.W., Adekunle O., Affer M., Sherman M., Reynolds S., Verkerke H.P., Alter D.N., Guarner J., Bryksin J., Horwath M.C., Arthur C.M., Saakadze N., Smith G.H., Edupuganti S., Scherer E.M., Hellmeister K., Cheng A., Morales J.A., Neish A.S., Stowell S.R., Frank F., Ortlund E., Anderson E.J., Menachery V.D., Roupheal N., Mehta A.K., Stephens D.S., Ahmed R., Roback J.D., Wrammert J. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients

// Cell Rep. Med. 2020. Vol.1, №3. Article number: 100040. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100040

27. Sherer M.L., Lei J., Creisher P., Jang M., Reddy R., Voegtline K., Olson S., Littlefield K., Park H.-S., Ursin R.L., Ganesan A., Boyer T., Brown D.M., Walch S.N., Antar A.A.R., Manabe Y.C., Jones-Beatty K., Golden W.C., Satin A.J., Sheffield J.S., Pekosz A., Klein S.L., Burd I. Dysregulated immunity in SARS-CoV-2 infected pregnant women // medRxiv. Preprint. 2020. doi: 10.1101/2020.11.13.20231373

28. Racicot K., Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy // J. Clin. Invest. 2017. Vol.127, №5. P.1591–1599. doi: 10.1172/JCI87490

29. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C., Ng P.C., Lam P.W., Ho L.C., To W.W., Lai S.T., Yan W.W., Tan P.Y. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol.191, №1. P.292–297. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.019

30. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol.395, №10223. P.497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

31. Tetro J.A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? // Microbes Infect. 2020. Vol.22, №2. P.72–73. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006

32. Wu C., Yang W., Wu X., Zhang T., Zhao Y., Ren W., Xia J. Clinical Manifestation and Laboratory Characteristics of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women // Virol. Sin. 2020. Vol.35, №3. P.305–310. doi: 10.1007/s12250-020-00227-0

33. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection // N. Engl. J. Med. 2014. Vol.370, №23. P.2211–2218. doi: 10.1056/NEJMr1213566

34. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic // Asian Pac. J. Allergy Immunol. 2020. Vol.38, №1. P.1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772

35. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M., Vecchiet J., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. 2020. Vol.2, №2. Article number: 100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107

## REFERENCES

1. Adamyan L.V., Aznaurova Ya.B., Filippov O.S. COVID-19 and women's health (literature review). *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)* 2020; 26(2):6–17 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro2020260216>

2. Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A., Rukavishnikov A.V., Merkulov V.A., Olefir Yu.V. An Outbreak of a New Infectious Disease COVID-19:  $\beta$ -coronaviruses as a Threat to Global Healthcare. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2020; 20(1):6–20 (in Russian). doi:10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20

3. Kwon J.Y., Romero R., Mor G. (2014) New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *Am. J. Reprod. Immunol* 71(5):387–390. doi:10.1111/aji.12243

4. Lokken E.M., Huebner E.M., Taylor G.G., Hendrickson S., Vanderhoeven J., Kachikis A., Coler B., Walker C.L., Sheng J.S., Al-Haddad B.J.S., McCartney S.A., Kretzer N.M., Resnick R., Barnhart N., Schulte V., Bergam B., Ma K.K., Albright C., Larios V., Kelley L., Larios V., Emhoff S., Rah J., Retzlaff K., Thomas C., Paek B.W., Hsu R.J., Erickson A., Chang A., Mitchell T., Hwang J.K., Erickson S., Delaney S., Archabald K., Kline C.R., LaCourse S.M., Adams Waldorf K.M.; Washington State COVID-19 in Pregnancy Collaborative. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; S0002-9378(21)00033-8. doi:10.1016/j.ajog.2020.12.1221

5. Marx G.F., Murthy P.K., Orkin L.R. Static compliance before and after vaginal delivery. *Br. J. Anaesth.* 1970; 42(12):1100–1104. doi: 10.1093/bja/42.12.1100

6. Bayliss DA, Millhorn DE. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73(2):393–404. doi: 10.1152/jappl.1992.73.2.393

7. Field SK, Bell SG, Cenaiko DF, Whitelaw WA. Relationship between inspiratory effort and breathlessness in pregnancy. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71(5):1897–1902. doi: 10.1152/jappl.1991.71.5.1897

8. Bende M, Gredmark T. Nasal stuffiness during pregnancy. *Laryngoscope* 1999; 109 (7 Pt 1):1108–1110. doi: 10.1097/00005537-199907000-00018

9. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(23):2211–2218. doi: 10.1056/NEJMr1213566

10. Pieper P.G., Hoendermis E.S. Pregnancy in women with pulmonary hypertension. *Neth. Heart J.* 2011. 19(12):504–508. doi: 10.1007/s12471-011-0219-9



11. Hegewald M.J., Crapo R.O. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin. Chest Med.* 2011; 32(1):1–13. doi: 10.1016/j.ccm.2010.11.001
12. Mor G., Aldo P., Alvero A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17(8):469–482. doi: 10.1038/nri.2017.64
13. Nelson D.M., Main E., Crafford W., Ahumada G.G. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension. *Obstet. Gynecol.* 1983; 62(3 Suppl):58s–63s.
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
15. Lam C.M., Wong S.F., Leung T.N., Chow K.M., Yu W.C., Wong T.Y., Lai S.T., Ho L.C. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 2004; 111(8):771–774. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00199.x
16. Lapinsky S.E. Acute respiratory failure in pregnancy. *Obstet. Med.* 2015; 8(3):126–132. doi: 10.1177/1753495X15589223
17. Behzad S., Aghaghazvini L., Radmard A.R., Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin. Imaging.* 2020; 66:35–41. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013
18. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* 2020; 505:190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004
19. Kline J.A., Williams G.W., Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin. Chem.* 2005; 51(5):825–829. doi: 10.1373/clinchem.2004.044883
20. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int. J. Lab. Hematol.* 2020; 42 (Suppl. 1):11–18. doi: 10.1111/ijlh.13229
21. Wei L., Gao X., Chen S., Zeng W., Wu J., Lin X., Zhang H., Mwamaka Sharifu L., Chen L., Feng L., Wang S. Clinical Characteristics and Outcomes of Childbearing-Age Women With COVID-19 in Wuhan: Retrospective, Single-Center Study. *J. Med. Internet Res.* 2020; 22(8):e19642. doi: 10.2196/19642
22. Aghaeepour N., Ganio E.A., McIlwain D., Tsai A.S., Tingle M., Van Gassen S., Gaudilliere D.K., Baca Q., McNeil L., Okada R., Ghaemi M.S., Furman D., Wong R.J., Winn V.D., Druzin M.L., El-Sayed Y.Y., Quaintance C., Gibbs R., Darmstadt G.L., Shaw G.M., Stevenson D.K., Tibshirani R., Nolan G.P., Lewis D.B., Angst M.S., Gaudilliere B. An immune clock of human pregnancy. *Sci. Immunol.* 2017; 2(15):eaan2946. doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946
23. Rasmussen S.A., Jamieson D.J., Macfarlane K., Cragan J.D., Williams J., Henderson Z. Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am. J. Public Health* 2009; 99 (Suppl 2):S248–254. doi: 10.2105/AJPH.2008.152900
24. Breslin N., Baptiste C., Miller R., Fuchs K., Goffman D., Gyamfi-Bannerman C., D'Alton M. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* 2020; 2(2):100111. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100111
25. Wang Y., Zhang L., Sang L., Ye F., Ruan S., Zhong B., Song T., Alshukairi A.N., Chen R., Zhang Z., Gan M., Zhu A., Huang Y., Luo L., Mok C.K.P., Al Gethamy M.M., Tan H., Li Z., Huang X., Li F., Sun J., Zhang Y., Wen L., Li Y., Chen Z., Zhuang Z., Zhuo J., Chen C., Kuang L., Wang J., Lv H., Jiang Y., Li M., Lin Y., Deng Y., Tang L., Liang J., Huang J., Perlman S., Zhong N., Zhao J., Malik Peiris J.S., Li Y., Zhao J. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(10):5235–5244. doi: 10.1172/JCI138759
26. Suthar M.S., Zimmerman M.G., Kauffman R.C., Mantus G., Linderman S.L., Hudson W.H., Vanderheiden A., Nyhoff L., Davis C.W., Adekunle O., Affer M., Sherman M., Reynolds S., Verkerke H.P., Alter D.N., Guarner J., Bryksin J., Horwath M.C., Arthur C.M., Saakadze N., Smith G.H., Edupuganti S., Scherer E.M., Hellmeister K., Cheng A., Morales J.A., Neish A.S., Stowell S.R., Frank F., Ortlund E., Anderson E.J., Menachery V.D., Rouphael N., Mehta A.K., Stephens D.S., Ahmed R., Roback J.D., Wrammert J. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep. Med.* 2020; 1(3):100040. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100040
27. Sherer M.L., Lei J., Creisher P., Jang M., Reddy R., Voegtline K., Olson S., Littlefield K., Park H.-S., Ursin R.L., Ganesan A., Boyer T., Brown D.M., Walch S.N., Antar A.A.R., Manabe Y.C., Jones-Beatty K., Golden W.C., Satin A.J., Sheffield J.S., Pekosz A., Klein S.L., Burd I. Dysregulated immunity in SARS-CoV-2 infected pregnant women. *medRxiv. Preprint.* 2020. doi: 10.1101/2020.11.13.20231373
28. Racicot K., Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(5):1591–1599. doi: 10.1172/JCI87490
29. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C., Ng P.C., Lam P.W., Ho L.C., To W.W., Lai S.T., Yan W.W., Tan P.Y. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191(1):292–297. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.019
30. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5



31. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020; 22(2):72–73. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006
32. Wu C., Yang W., Wu X., Zhang T., Zhao Y., Ren W., Xia J. Clinical Manifestation and Laboratory Characteristics of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *Virol. Sin.* 2020; 35(3):305–310. doi: 10.1007/s12250-020-00227-0
33. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(23):2211–2218. doi: 10.1056/NEJMra1213566
34. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020; 38(1):1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772
35. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M., Vecchiet J., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* 2020; 2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107

---

**Информация об авторах:**

**Карен Саргисович Лязгиан**, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

**Author information:**

**Karen S. Lyazgiyan**, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration»; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

---

Поступила 30.04.2021  
Принята к печати 21.05.2021

Received April 30, 2021  
Accepted May 21, 2021

---