

Игнатьева А.В., Кочерова В.В., Соктоева Н.С., Батаева Е.П.

**ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕНЕСЕННОЙ МАТЕРЬЮ
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 А*

Резюме. С начала пандемии COVID-19 появлялись сообщения об особенностях течения новой коронавирусной инфекции в особой группе пациентов – беременных женщин. Физиологические, иммунологические изменения в организме беременной приводят к преобразованию врожденных и адаптивных иммунных реакций из воспалительного фенотипа в противовоспалительный, подавляя реакции иммунного отторжения плода и способствуя пассивной передаче материнских антител к плоду. В настоящее время имеются данные о возможной вертикальной передаче новой коронавирусной инфекции от матери к плоду и воздействию SARS-CoV2 на плод, на тромbogenную направленность гемостаза, с развитием неблагоприятных исходов. Представлен обзор данных литературы, иллюстрированный клиническим случаем неблагоприятного перинатального исхода перенесенной инфекции COVID-19 во время беременности, с развитием нарушения гемостаза у новорожденного.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, дети, беременность, исход, гемостаз

Ignatyeva A.V., Kocherova V.V., Soktoeva N.S., Bataeva E.P.

**IMPACT OF A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION EXPERIENCED DURING
PREGNANCY ON PERINATAL OUTCOMES***Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000*

Abstract. Since the beginning of the COVID-19 pandemic, there have been reports about the peculiarities of the course of a new coronavirus infection in a special group of patients - pregnant women. Physiological, immunological changes in the pregnant woman's body lead to the transformation of innate and adaptive immune responses from an inflammatory phenotype to an anti-inflammatory one, suppressing fetal immune rejection reactions and contributing to the passive transmission of maternal antibodies to the fetus. Currently, there is evidence of possible vertical transmission of a new coronavirus infection from mother to fetus and the impact of SARS-CoV2 on the fetus on the thrombogenic orientation of its hemostasis, with the development of adverse outcomes. Literature review and clinical case of an unfavorable perinatal outcome of a COVID-19 infection during pregnancy with the development of hemostasis disorder in a newborn are presented.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, children, pregnancy, outcomes, hemostasis

В конце 2019 г. медицинское сообщество столкнулось с новой инфекцией, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, выявленной в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай. Вспышка COVID-19 распространилась очень быстро на все континенты [1]. 31 января 2020 года ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. По состоянию на 13 марта SARS-CoV-2 был подтвержден в 127 странах, 145 166 случаев заболевания и 5 428 смертей по всему миру [2,3]. По состоянию на 26 апреля 2020 года инфекция привела к глобальной пандемии, охватившей 213 стран [3].

По этиологии COVID-19, похож на два других коронавируса, SARS-CoV, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром и MERS-CoV – ближневосточный респираторный вирус, которые вызывают опасные для жизни респираторные инфекции и системные осложнения как у детей, так и у взрослых, в том числе и беременных [4]. Данные респираторные инфекции продемонстрировали повышенный риск неблагоприятных акушерских осложнений у матери, в связи с физиологическими изменениями, происходящими во время беременности в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах. Перестройка организма во время беременности предрасполагает к повышенному воздействию патогенных инфекционных агентов и развитию тяжелой инфекции, которая может привести к более

высокой заболеваемости и смертности матери и плода. У беременных с пневмонией чаще происходят преждевременные роды, рождаются дети с низкой массой тела, выше частота проведения кесарева сечения. Кроме того, во время беременности повышается предрасположенность к развитию гипертензии и гестационного сахарного диабета, которые в настоящее время являются признанными факторами риска развития тяжелого острого респираторного синдрома, вызываемого коронавирусами, в том числе и SARS-CoV-2. [5].

В настоящее время известно, что патогенез COVID-19 представляет собой две различные, но перекрывающиеся фазы инфекции SARS-CoV-2: первая запускается самим вирусом, а вторая – иммунным ответом организма человека [6]. Роль рецептора для SARS-CoV-2 выполняет ангиотензинпревращающий рецептор 2-го типа ACE2, экспрессируемый клетками тканей различных органов и систем: легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой оболочкой ротовой полости, что объясняет разнонаправленное действие вируса и запускает иммунное воспаление [7]. Особым свойством вируса SARS-CoV-2 является тропность к эндотелию сосудов с развитием эндотелиита, который влечет за собой ряд характерных нарушений свертывающей системы крови во время беременности и может потенциально оказывать влияние на состояние плода и новорожденного, у которого система гемостаза претерпевает ряд изменений в неонатальном периоде. Таким образом, любой инфекционно-воспалительный процесс может привести к нарушению равновесия коагуляционных и антикоагулянтных факторов в системе гемостаза новорожденного ребенка [8]. Физиологические иммунологические изменения в организме беременной приводят к преобразованию врожденных и адаптивных иммунных реакций из воспалительного фенотипа в противовоспалительный, подавляя реакции иммунного отторжения плода и способствуя пассивной передаче материнских антител к плоду.

При изучении гуморального иммунитета установлено, что у переболевших антитела (АТ) вырабатываются как к гликопротеинам шипа, так и к другим протеинам (нуклеокапсида прежде всего, а также мембраны и др.). При этом S1 субъединица шипа содержит RBD –receptor-binding domain, через который вирус соединяется с рецептором ACE2 и проникает внутрь клетки, будучи основной мишенью для нейтрализующих АТ организма хозяина против прищельца. Поэтому в сыворотке переболевших COVID-19 различными группами исследователей определялись антитела против возбудителя, в том числе нейтрализующие, являющиеся хорошими маркерами защитного гуморального иммунитета [9]. При инфицировании SARS-CoV-2 проведенные исследования, продемонстрировали появление пика специфических противовирусных антител класса IgM на 9 день заболевания с переключением на антитела класса IgG через 2 недели [10]. Инфицирование высокопатогенным вирусом SARS-CoV у отдельных больных приводит к сероконверсии уже на 4 день, к 14 дню антитела против коронавируса есть у большинства пациентов, при этом нейтрализующие антитела класса IgG сохраняются как минимум в течение 2 лет [11]. Врожденный иммунитет дает стимул для дальнейшего развития реакций гуморального и клеточного приобретенного иммунитета, включая представление чужеродных антигенов, привлечение иммунокомпетентных клеток в очаг инфекции, активацию их пролиферации и дифференцировки за счет действия хемокинов и цитокинов [12].

В настоящее время, вертикальная передача вируса SARS-CoV-2 – от женщины к ребенку до или во время родов – остается дискуссионной. По данным Villar J. и соавт. (2021), 13% новорожденных от женщин с положительным результатом теста также дали положительный результат. Консорциум INTERGROWTH-21st провел проспективное обсервационное исследование, чтобы оценить связь между COVID-19 и исходами матери и новорожденного у беременных с диагнозом COVID-19. В исследование были включены 706 беременных женщин с диагнозом COVID-19 и 1424 беременных без диагноза COVID-19 из 43 учреждений в 18 странах (Аргентина, Бразилия, Египет, Франция, Гана, Индия, Индонезия, Италия, Япония, Мексика, Нигерия, Северная Македония, Пакистан, Россия, Испания, Швейцария, Великобритания и США). Женщины с диагнозом COVID-19 были подвержены более высокому риску: преэклампсии/эклампсии (ОР: 1,76; ДИ [1,27–2,43]), тяжелых инфекций (ОР: 3,38; ДИ [1,63–7,01]), необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) (ОР: 5,04; ДИ [3,13–8,10]), материнской смертности (ОР: 22,3; ДИ [2,88–172]), преждевременных родов (ОР: 1,59; ДИ [1,30–1,94]), индексу тяжелой перинатальной заболеваемости и смертности (ОР: 2,14; ДИ [1,66–

2,75]). Дали положительный результат 12,1% новорожденных, рожденных от женщин с положительным результатом теста [13].

В Швеции в феврале 2021 г. описан случай вертикального пути инфицирования. 27-летняя женщина (беременность 2, роды 1) была доставлена в региональную университетскую больницу «Сконе» в г. Мальмё (Швеция) на сроке беременности 34 недели гестации. В течение 3-х дней у женщины регистрировалась лихорадка, боли в животе и уменьшения шевеления плода. За 1 день до госпитализации у нее появился сухой кашель. При госпитализации получен результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) тест (+) на SARS-CoV-2. Учитывая патологическую картину КТГ, проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. У новорожденного не было признаков самостоятельного дыхания, что потребовало проведения реанимационных мероприятий. Через 48 часов после рождения у ребенка получен ПЦР тест (+) на SARS-CoV-2. В плаценте при иммуногистохимическом анализе обнаружен нуклеопротеин SARS-CoV-2. У ребенка также выработались антитела против вируса, и после родов у него не было серьезных симптомов. Выявленные положительные ПЦР тесты младенца и плаценты, позволили диагностировать интранатальное инфицирование коронавирусом [14].

Шварц и Моротти исследовали плаценты 64 мертворожденных плодов и четырех случаев ранней неонатальной смерти, инфицированных SARS-CoV-2 диад мать-плод. Среди 68 плацент с повышенным содержанием фибрина в 63 (93%) случаях имело место массивное периворсинчатое отложение фибрина, которое сочеталось с некрозом трофобласта во всех 100% случаях, и с хроническим гистиоцитарным интервиллозитом в 98%. Хронический гистиоцитарный интервиллозит возник у 97% плацент, среди которых 94% имели одновременное массивное периворсинчатое отложение фибрина. Некроз ворсинчатого трофобласта присутствовал во всех. В дополнение к плацентиту, SARS-CoV-2 другие аномалии включали межворсинчатые тромбы/кровоизлияния в 37% случаев, виллит в 32%, мальперфузию сосудов матери в 18%, острый хориоамнионит в 13% и мальперфузии сосудов плода у 10% плацент. Таким образом, исследователи выделили триаду признаков: хронический гистиоцитарный интервиллозит, некроз трофобласта ворсинок, и повышенное содержание фибрина вплоть до уровня массивного периворсинчатого отложения фибрина, был введен термин плацентит SARS-CoV-2 [15]. Плацентит SARS-CoV-2, по-видимому, приводит к прогрессирующей деструкции плацентарной паренхимы, плацентарной дисфункции, мальперфузии и гипоксии плода, которая, вероятно, усугубляется дополнительными патологическими проявлениями, такими как плацентарные кровоизлияния, тромбозы, виллит, что делает плаценту неспособной выполнять свою функцию по насыщению плода кислородом. Таким образом, возникающая плацентарная недостаточность в конечном итоге приводит к поражению жизненно важных органов плода [16].

В доступной медицинской и научной литературе публикуются немногочисленные клинические наблюдения развития неонатальных тромбозов мозговых сосудов, эмболии артериального протока, левой ветви легочной артерии и легочного ствола, причиной которых считают перенесенную матерями новую коронавирусную инфекцию в 3 триместре беременности. Во всех случаях наблюдений проводились многочисленные генетические и лабораторные тесты для определения протромботической направленности гемостаза у младенцев, однако выявлен только положительный результат на антитела Ig G против SARS-CoV-2. Именно этот факт послужил основанием к выводам об ассоциации заболевания матери перед родами и развитием нарушения гемостаза у ее ребенка [17, 18].

На данный момент проблема изменения гемостаза, перинатальных исходов перенесенной коронавирусной инфекции до конца не изучена, некоторые исследователи отрицают связь заражения COVID-19 матерей с заболеваемостью у детей, какие-то в своих работах её подтверждают. На многие вопросы ещё не получены ответы.

Представляется клиническое наблюдение ребенка, родившегося от матери, перенесшей COVID-19 в 3 триместре беременности.

Мальчик Г. от 1 беременности, наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Беременность протекала с осложнениями, у женщины регистрировались угроза прерывания, отеки, заболевание коронавирусной инфекцией средней степени тяжести на сроке 30 недель гестации (ПЦР тест (+) на SARS-CoV-2). В период активного инфекционного процесса женщина наблюдалась

в инфекционной больнице, но от проведения противовирусной и противовоспалительной терапии отказалась. Ребенок родился на сроке гестации 35 недель с массой тела 2650 г путем экстренного кесарева сечения. Показанием к оперативным родам послужил отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) – чисто ягодичное предлежание плода, интерстициально-субсерозная миома матки, преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ). В родильном зале были проведены: согревание, санация верхних дыхательных путей, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через маску, на 1 минуте оценка по шкале Апгар составила 5 баллов, на 5-ой минуте – 3 балла. У ребенка отмечалось нарушение самостоятельного дыхания с рождения и прогрессирование дыхательной недостаточности в дальнейшем.

Тяжесть состояния, необычность реализации и прогрессирования дыхательных нарушений было связано с развитием массивного легочного кровотечения уже с рождения. У новорожденного выявлялось дыхание типа «гаспинг» и массивные пенистые выделения изо рта и носа ярко окрашенные кровью, с развитием десатурация до 40%. Для коррекции дыхательной недостаточности была проведена интубация, ИВЛ аппаратом Neoruff, при санации эндотрахеальной трубки (ЭТТ) получено обильное отделяемое, окрашенное алой кровью. Вследствие диагностированной гиповолемии (бледность, симптом бледного пятна более 5 сек, отсутствие периферической пульсации), был установлен пупочный катетер на 3-й минуте жизни, проведена коррекция гиповолемии и назначены кардиотонические препараты. Восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) проводилось *patrii chloridi* 0,9% с последующим титрованием *dopamini* 0,5% в дозе 5 мкг/кг/мин. На 22-й минуте отмечалось массивное легочное кровотечение, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, нарастали симптомы дыхательной недостаточности, вследствие чего младенец был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

Сразу после поступления в ОРИТН, в возрасте 42 минут была диагностирована остановка сердечной деятельности, проводились реанимационные мероприятия, сердечная деятельность восстановлена. Продолжена комбинированная кардиотоническая терапия (*dopamini*, *dobutamini*, *epinephrini hydrochloridum*) с повышением доз под контролем центральной гемодинамики. Объективно при осмотре выявлена бледность кожных покровов, спонтанно возникающие линейные экхимозы на руках и ногах. Отмечались тонико-клонические судороги в конечностях, клонусы диафрагмы. При измерении уровня глюкозы в крови диагностирована гипогликемия. На рентгенограмме органов грудной клетки легочная ткань с пониженной воздушностью т.н. "белые легкие", прослеживается воздушная бронхограмма. Вследствие продолжающегося легочного кровотечения проводилась антигеморрагическая терапия (*menadione sodium bisulfite*, титрование свежзамороженной плазмы), без клинического эффекта, что отражало врожденный глубокий дефицит коагуляционных факторов.

В лабораторных исследованиях обращали внимание в гемограмме признаки врожденной тяжелой анемии (RBC 2,37*10¹²/л, HGB 89 г/л, HCT 31,6%, MCV, 133,3 фл.), лейкоцитоз (WBC 15,87*10⁹/л) и гипокоагуляции (АЧТВ 86,5 сек, Фибриноген 0,78 г/л, ПВ 30,2 сек, ПТИ 43,0 %, МНО 2,33, Длительность кровотечения по Дукке 1,15 мин). Учитывая анамнез, клиническую картину, ребенок отнесен к группе высокого риска по реализации инфекционного процесса, на период диагностического поиска назначена антибактериальная терапия, соответствующая принятым алгоритмам «Антибактериальной терапии у новорожденных в Забайкальском крае» (*ampicillini* + *sulbactami*). Для купирования генерализованных судорог ребенку применялся *diazepamum* в дозе 0,5 мг/кг. Определена группы крови и фенотип (Фенотип эритроцитов – Cw(-) cc D EE kk, Группа крови 0(I) Rh положительный). При рождении проведен забор крови на антитела к коронавирусу SARS-CoV-2-S IgM 0,05 S/CO (отрицательный – <0,8 S/CO), SARS-CoV-2-S (spike-RBD домен) IgG 698,1 BAU/мл (положительный – >10,00 BAU/мл).

Смоментарождения, по экстренным показаниям новорожденному ребенку проведены инструментальные методы исследования. При ЭхоКГ исследовании зарегистрированы резко сниженные показатели сократительной способности миокарда левого желудочка и сердечного выброса, функционирующее овальное окно (ФОО). По результатам нейросонографии (НСГ) диагностированы отек головного мозга и реверсный кровоток по мозговым артериям. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек выявлены диффузные изменения почек, признаки незрелости, реактивные

изменения сосудов печени, отсутствие моторики кишечника. По результатам анамнеза, клинической картины и дополнительных методов исследования ребенку выставлен основной диагноз: Асфиксия тяжелой степени (P21.0). Перинатальное гематологическое нарушение неуточненное (коагулопатия неуточненная) (P61.9). Осложнения основного диагноза: Массивное легочное кровотечение (P26.1). Гиповолемический шок (R57.1). Постгеморрагическая анемия (P61.8.). Фон: Другие случаи недоношенности на сроке гестации 35 недель (P07.3).

Несмотря на проведение необходимых лечебных мероприятий, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось и произошла повторная остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия эффекта не имели. Была констатирована смерть ребенка. Продолжительность жизни составила: 5 часов 30 минут.

По данным клинко-патологоанатомического эпикриза, основным заболеванием ребенка следует считать: Фетальный гепатит с развитием печеночно-клеточной недостаточности, характеризующейся снижением факторов коагуляции и их ингибиторов, нарушением функции тромбоцитов, в совокупности с эндотелиальной дисфункцией сосудов внутренних органов и нарушением целостности эндотелия и как следствие повышение его проницаемости, что привело к развитию массивного легочного кровотечения, явившегося непосредственной причиной смерти.

При патологоанатомическом исследовании плаценты, обращало внимание: незрелость плаценты с выраженными инволюционно-дистрофическими изменениями, хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма, острая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма, некроз трофобласта ворсинок и избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве и базальной пластинке, облитерационная ангиопатия стволковых ворсин, диффузно-очаговый экстраплацентарный мембранит, париетальный интервиллезит, очаговый базальный децидуит, интервиллезит (средняя степень инфицирования по смешанному пути). Из приведенного описания плаценты, можно выделить триаду признаков, соответствующих, описанному в литературе плацентиту SARS-CoV-2: некроз трофобласта ворсинок, избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве и базальной пластинке, интервиллезит.

Таким образом, в представленном наблюдении причиной неблагоприятного перинатального исхода у женщины с перенесенной новой коронавирусной инфекцией за 4 недели до родов послужили значительные нарушения в фетоплацентарной системе. Учитывая значительно повышенные уровни иммуноглобулинов класса G и отсутствие класса M против коронавирусной инфекции у ребенка, очевидно трансплацентарное прохождение иммуноглобулинов к плоду. При заборе мазка методом ПЦР у младенца, получен отрицательный результат, что также исключает его острое заболевание. Прогрессирование плацентарной недостаточности с ее инфекционным воспалением и развитием ангиопатии плацентарных ворсин, привело к развитию фетального гепатита, и печеночной недостаточности. Развитие тяжелой коагулопатии с рождения, отложение гемосидерина в тканях плевральной полости (обнаруженного при постмортальном гистологическом исследовании) свидетельствуют о развитии кровотечения не менее чем за 2 суток до рождения ребенка.

Приведенный клинический пример неблагоприятного перинатального исхода заболевания ребенка, родившегося на сроке беременности 35 недель. Основной причиной летального исхода развитие неуправляемого кровотечения, как проявление глубокого дефицита факторов свертывания на фоне печеночной недостаточности. При сопоставлении данного клинического примера с данными международных научно-медицинских публикаций отмечается схожий анамнестический, клинический и лабораторный статус заболевания у новорожденного ребенка [17, 18]. Из чего мы предполагаем, что новая коронавирусная инфекция неблагоприятно сказывается на течении беременности и влияет на исходы перинатального периода, что делает необходимым разработку программ своевременной профилактики и лечения указанной инфекции в когорте беременных женщин.

Информация о финансировании.

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Игнатьева А.В. – 50 % (разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Кочерова В.В. – 30 % (разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания).

Соктоева Н.С. – 20% (обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации).

Батаева Е.П. – 10% (обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации).

Список литературы:

1. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395. 497-506. Doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020. 395 (10223). 507-513. Doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-72020.
3. Zhang Z.-J., Yu X.-J., Fu T., et al. Novel Coronavirus Infection in Newborn Babies Under 28 Days in China. *European Respiratory Journal*. 2020. 55(6)/ 2000697. Doi: 10.1183/13993003.00697-202.
4. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. MFM 2. 100107. 2020. 2(2).100107. Doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
5. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2021. 27(3). 70-77. Doi: 10.17116/repro20212703170.
6. Bellanti J.A. The role of the allergist/immunologist in the COVID19 pandemic: A Janus-faced presentation. *Allergy Asthma Proc*. 2020. 41(6). 397-412. Doi: 10.2500/aap.2020.41.200072.
7. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 12(1). 2020. 7-21. Doi:10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21.
8. Игнатьева А.В., Цыбиков Н.Н., Соктоева Н.С., Сибира О.Ф. Гемостаз у детей, родившихся от матерей с COVID-19. Актуальные проблемы патофизиологии. Сборник научных статей Международной научно-практической конференции. Под общей редакцией Н.В. Ларёвой. Чита. 2022. 87-89.
9. Moderbacher C.R., Ramirez S.I., Don J.M. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV2 in acute COVID-19 and association with age and disease severity. *Cell*. 2020. 183(4)/ 996-1012.e19. Doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
10. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. 579(7798). 270-273. Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
11. Li C., Wu H., Yan H. et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J. Immunol*. 2008. 181(8). 5490-5500. Doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490.
12. Ivashkiv L., Donlin L. Regulation of type I interferon responses. *Nature reviews Immunology*. 2014. 14(1). 36-49. Doi: 10.1038/nri3581.
13. José Villar, MD; Shabina Ariff, MD; Robert B. Gunier, PhD; et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 InfectionThe INTERCOVID Multinational Cohort Study *JAMA Pediatr*. 2021. 175(8). 817-826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.

14. Zaigham M., Holmberg A., Karlberg M.L., et al. Intrauterine vertical SARS-CoV-2 infection: a case confirming transplacental transmission followed by divergence of the viral genome. *BJOG*. 2021 Jul. 128(8).1388-1394. doi. 10111/1471-0528/16682.
15. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: Trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020. 12. 1308. doi: 10.3390/v12111308.
16. Schwartz D.A., Avvad-Portari E., Babál P., et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury: A study of 68 cases with SARS-CoV-2 placentitis from 12 countries. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2022 doi: 10.5858/arpa.2022-0029-SA.
17. Campi F., Longo D., Bersani I., et al. Neonatal Cerebral Venous Thrombosis following Maternal SARS-CoV-2 infection in Pregnancy Neonatology. 2022. 119(2). 268-272. doi: 10.1159/000520537.
18. Abdulaziz-Opiela G., Sobielaj A., Sibrecht G., et al. Prenatal and Neonatal Pulmonary Thrombosis as a Potential Complication of SARS-CoV-2 Infection in Late Pregnancy. *Int J Mol Sc.* 2023 Apr 21. 24(8). 7629. doi: 10.3390/ijms24087629.

References:

1. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395. 497-506. Doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020. 395 (10223). 507-513. Doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-72020.
3. Zhang Z.-J., Yu X.-J., Fu T., et al. Novel Coronavirus Infection in Newborn Babies Under 28 Days in China. *European Respiratory Journal*. 2020. 55(6)/ 2000697. Doi: 10.1183/13993003.00697-202.
4. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol. MFM* 2. 100107. 2020. 2(2).100107. Doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
5. Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konysheva O.V., Harchenko E.I. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review). *Problemy reprodukci*. 2021. 27(3). 70-77. Doi: 10.17116/repro20212703170. in Russian.
6. Bellanti J.A. The role of the allergist/immunologist in the COVID19 pandemic: A Janus-faced presentation. *Allergy Asthma Proc*. 2020. 41(6). 397-412. Doi: 10.2500/aap.2020.41.200072.
7. Belyakov N.A., Rassohin V.V., Yastrebova E.B. Coronavirus infection COVID-19. Nature of the virus, pathogenesis, clinical manifestations. *VIC-infekcia i immunosupressii*. 12(1). 2020. 7-21. Doi:10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21. in Russian.
8. Ignat'eva A.V., Cybikov N.N., Soktoeva N.S., Sibira O.F. Hemostasis in children born to mothers with COVID-19. Current problems of pathophysiology. Collection of scientific articles of the International Scientific and Practical Conference. Under the general editorship of N.V. Lareva. Chita, 2022. 87-89. in Russian.
9. Moderbacher C.R., Ramirez S.I., Don J.M. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV2 in acute COVID-19 and association with age and disease severity. *Cell*. 2020. 183(4)/ 996-1012.e19. Doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
10. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. 579(7798). 270-273. Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
11. Li C., Wu H., Yan H. et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J. Immunol*. 2008. 181(8). 5490-5500. Doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490.
12. Ivashkiv L., Donlin L. Regulation of type I interferon responses. *Nature reviews Immunology*. 2014. 14(1). 36-49. Doi: 10.1038/nri3581.

13. José Villar, MD; Shabina Ariff, MD; Robert B. Gunier, PhD; et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study JAMA Pediatr. 2021. 175(8). 817-826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
14. Zaigham M., Holmberg A., Karlberg M.L., et al. Intrauterine vertical SARS-CoV-2 infection: a case confirming transplacental transmission followed by divergence of the viral genome. BJOG. 2021 Jul. 128(8).1388-1394. doi. 10111/1471-0528/16682.
15. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: Trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. Viruses. 2020. 12. 1308. doi: 10.3390/v12111308.
16. Schwartz D.A., Avvad-Portari E., Babál P., et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury: A study of 68 cases with SARS-CoV-2 placentitis from 12 countries. Arch. Pathol. Lab. Med. 2022 doi: 10.5858/arpa.2022-0029-SA.
17. Campi F., Longo D., Bersani I., et al. Neonatal Cerebral Venous Thrombosis following Maternal SARS-CoV-2 infection in Pregnancy Neonatology. 2022. 119(2). 268-272. doi: 10.1159/000520537.
18. Abdulaziz-Opiela G., Sobielaj A., Sibrecht G., et al. Prenatal and Neonatal Pulmonary Thrombosis as a Potential Complication of SARS-CoV-2 Infection in Late Pregnancy. Int J Mol Sc. 2023 Apr 21. 24(8). 7629. doi: 10.3390/ijms24087629.