

УДК 616-053.31: 616.98 (470.46)

DOI: 10.17816/pmj385165-172

АССОЦИАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2, ПЕРЕНЕСЕННОЙ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ, НА ФОРМИРОВАНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Т.П. Шевлюкова^{1*}, Ж.К. Жусупова¹, Е.Н. Соловьева²

¹Тюменский государственный медицинский университет,

²Сургутский государственный университет, Россия

ASSOCIATIVE INFLUENCE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2 DURING PREGNANCY ON FORMATION OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN NEWBORNS: CLINICAL CASE

T.P. Shevlyukova^{1*}, Zh.K. Zhusupova¹, E.N. Solovyeva²

¹Tyumen State Medical University,

²Surgut State University, Russian Federation

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), оказывает разрушительное воздействие на население во всем мире. При таком сценарии серьезную озабоченность вызывает степень воздействия болезни на более уязвимых лиц, таких как беременные женщины. Так как беременность может быть фактором риска респираторных вирусных инфекций, присутствуют существенные различия в отношении тяжести COVID-19 между беременными и небеременными женщинами. Поэтому возникает серьезная проблема, связанная с возможностью нанесения вреда здоровью и психоневрологическому развитию потомству инфицированных матерей. Острая воспалительная реакция, наблюдаемая при заболевании, может привести к нескольким видам нарушений нервной системы новорожденного. В свете нейроиммунных взаимодействий на гематоплацентарное отношение матери и плода описан клинический случай, отражающий последствия для нервного и психоневрологического развития у новорожденного матери, инфицированной SARS-CoV-2.

Ключевые слова. Коронавирусная инфекция, беременность, нервная система, эмбриогенез.

© Шевлюкова Т.П., Жусупова Ж.К., Соловьева Е.Н., 2021

тел. +7 922 394 28 08

e-mail: tata21.01@mail.ru

[Шевлюкова Т.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии; Жусупова Ж.К. – студентка лечебного факультета; Соловьева Е.Н. – ординатор первого года кафедры детских болезней].

© Shevlyukova T.P., Zhusupova Zh.K., Solovyeva E.N., 2021

tel. +7 922 394 28 08

e-mail: tata21.01@mail.ru

[Shevlyukova T.P. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Zhusupova Zh.K. – student, Medical Faculty; Solovyeva E.N. – resident, Department of Children's Diseases].

The Severe Acute Respiratory Syndrome caused by Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has a destructive impact on the population all over the world. In this scenario, the extent, to which the disease will affect more vulnerable individuals, such as pregnant women, is a major concern. Since pregnancy can be a risk factor for respiratory viral infections, there are significant differences regarding the severity of COVID-19 between pregnant and non-pregnant women. In these circumstances, there arises a serious problem associated with the possibility of harm to the health and neuropsychiatric development of the posterity of infected mothers. The acute inflammatory response observed during the disease can lead to several types of nervous system disorders in the newborn. In the light of neuroimmune interactions on the mother-fetus hematoplacental relationship, a clinical case is described that reflects the consequences for the nervous and psychoneurological development of the newborn from SARS-CoV-2 infected mother.

Keywords. Coronavirus infection, pregnancy, nervous system, embryogenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Новый коронавирус, названный SARS-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), теперь официально известный как причина COVID-19, несет геномные последовательности РНК, аналогичные другим коронавирусам, в основном связанные с РНК SARS-CoV. Однако клинические симптомы, связанные с обоими вирусами, весьма различны. В тяжелых случаях COVID-19 также наблюдалась картина множественной дисфункции органов, и некоторые авторы даже предполагали изменение типизации SARS. Более того, механизмы, приводящие к полиорганной недостаточности при COVID-19, по-видимому, связаны не только с вирусной нагрузкой, которая накапливается в нескольких органах, но и с обострением воспалительной реакции («цитокиновый шторм»), вызванной инфекцией SARS-CoV-2 [1]. Несмотря на то что существует множество вопросов, требующих надлежащего решения, знания о механизмах инфекции, клиническом течении заболевания, воспалительных маркерах, прогнозе, осложнениях заболевания и стратегии искусственной вентиляции легких быстро растут [2, 3].

Широкий масштаб вреда от COVID-19 вызвал серьезную обеспокоенность у более уязвимых групп населения. В настоящее

время большой интерес вызывает инфекция COVID-19 у беременных женщин и возможные нарушения здоровья их малышей. Хотя исследования COVID-19 быстро продвинулись, влияние SARS-CoV-2 на развитие плода остается неясным. О вертикальной передаче COVID-19 известно немного. Несмотря на доказательства, указывающие на инфицирование плаценты и плода, этот вопрос широко обсуждается в научном сообществе и до сих пор остается спорным [4].

Беременные женщины особенно подвержены воздействию болезнетворных микроорганизмов. Барьер на границе раздела матери и плода обеспечивает защиту плода, и когда он не работает, патогены нарушают врожденную иммунную систему матери и трофобластическую защиту плаценты [5]. Основываясь на знаниях о других вирусах, таких как вирусы герпеса (ветряная оспа), рубивирус (краснуха), флавивирусы (гепатит С, денге, вирус Зика), гепаднавирус (гепатит В), лентивирус (ВИЧ) и парвовирусы, известно, что что они способны обходить защиту плаценты и вызывать пагубные, а иногда и смертельные последствия для плода. Эти эффекты включают повреждение органа-мишени (микроцефалия, внутримозговые кальцификации, гепатоспленомегалия, хориоретинит, микрофтальм и глухота), нару-

шение плода (выкидыш, ограничение роста, гемолитическая анемия и водянка) и смерть [6, 7]. Вся эта информация о других вирусах может косвенно влиять на возможность влияния SARS-CoV-2 на внутриутробное развитие плода. В случае эпидемии атипичной пневмонии в 2002–2003 гг., например, несколько отчетов показали, что клинические исходы у беременных женщин были хуже, чем у небеременных; увеличилось количество аборт и преждевременных родов, связанных с инфекцией SARS-CoV [8].

Недавние исследования показали, что у инфицированных беременных женщин наблюдаются воспалительные, тромботические и сосудистые изменения, что позволяет предположить, что воспалительный характер инфекции SARS-CoV-2 во время беременности может вызывать неблагоприятные акушерские и неонатальные явления. Независимо от возможной вертикальной передачи, обострение материнского иммунного ответа может вызвать серьезные последствия для развития плода, в основном для нервного развития. Данные осложнения новой коронавирусной инфекции возникли недавно, поэтому сложно дать долгосрочную оценку их последствий для дальнейшего развития новорожденных [9]. Однако клинические случаи заражения беременных женщин как на ранних, так и на поздних сроках показали, что медицинскому обществу следует учитывать данные осложнения как «еще один» вредоносный аспект COVID-19. Ниже представлен клинический случай, отражающий последствия для нервного и психоневрологического развития у новорожденного матери, инфицированной SARS-CoV-2 в период беременности [10].

Организму матери необходимо адаптироваться, чтобы поддерживать рост и разви-

тие плода. Граница раздела матери и плода образована слизистой оболочкой, происходящей из дифференцированных клеток эндометрия, или децидуальной оболочки. Плацента способствует толерантности и местной защите от инфекций и патогенов. Иммунные ответы на границе раздела матери и плода должны поддерживать рецепцию, становление и рост с момента имплантации бластоцисты и до рождения ребенка. Трофобластические клетки плода и децидуальные иммунные клетки матери взаимодействуют на границе раздела матери и плода, позволяя эмбриону развиваться в матке [4, 5].

Постимплантационная ткань богата иммунными клетками, такими как лейкоциты, макрофаги, DC и Т-клетки. По этой причине первоначально считалось, что бластоциста запускает материнский иммунный ответ, направленный на ее отторжение. Плацентарная единица плода экспрессирует белки отцовского происхождения, и по этой причине для наступления беременности материнская иммунная система должна постоянно подавляться. Однако развивающаяся иммунная реакция необходима для облегчения правильной имплантации, поддержания толерантности и содействия успешной беременности [1, 8].

Иммунные медиаторы, такие как цитокины, хемокины и нейротрофины, активно участвуют в развитии ЦНС, регулируя миграцию нейронов и глиальных клеток, дифференциацию, выживание, синаптогенез, созревание синапсов, пластичность и запрограммированную гибель клеток. Изменения или прерывание данных биомеханизмов могут не только повлиять на развитие нервной системы, но и ухудшить когнитивные и интеллектуальные способности после рождения [2]. Кроме того, широко продемонст-

рировано, что нарушения этих путей нередко ведут к поражению периферической нервной системы.

SARS-CoV-2 активизируют Toll-подобные рецепторы и NOD-подобные рецепторы, экспрессируемые иммунными клетками. Чтобы бороться с текущей инфекцией, иммунологические механизмы беременной женщины увеличивают секрецию провоспалительных цитокинов, способных преодолевать плацентарный барьер. Эти цитокины вызывают активацию микроглии плода, нарушая регуляцию выработки цитокинов у плода. Этот механизм может быть связан с поражением центральных структур нервной системы плода. Помимо плацентарной инфекции, у беременных женщин с инфекцией SARS-CoV-2 наблюдается пониженный ответ вирусных антител с уменьшением уровня IgG, связывающим анти-S-рецепторный домен, и менее обнаруживаемыми нейтрализующими антителами [7]. Передача материнского pAb через плаценту также ингибируется инфекцией SARS-CoV-2.

Кроме того, недавно было высказано предположение, что повышенные уровни цитокинов, наблюдаемые при COVID-19, могут приводить к дисфункциям отрицательной обратной связи между осью «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (гиперактивность или гипоактивность) и иммунной системой [11].

Поскольку острые инфекции могут влиять на работу гипоталамо-гипофизарной системы, ожидается, что гормональные изменения, связанные с инфекцией SARS-CoV-2, будут модулировать взаимодействие матери и плода, а также вызывать долгосрочные нейрональные эффекты. Чтобы защитить плод от чрезмерного воздействия этих гормонов на протяжении всей беременности,

используется такой механизм, как фетоплацентарная экспрессия инактивирующего глюкокортикоиды фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (фермента, который превращает биоактивный кортизол в биоактивный кортизон). При некоторых обстоятельствах, когда плод подвергается воздействию глюкокортикоидов, вызванных стрессовыми факторами (например, материнскими инфекциями и/или чрезмерным воздействием медиаторов воспаления), этот регуляторный механизм может быть нарушен [10]. В этом отношении мы можем предположить, и это неудивительно, что SARS-CoV-2 может нарушать развитие нервной трубки плода и приводить к психоневрологическим нарушениям в детстве или зрелом возрасте из-за «программирования» плода, вызванного чрезмерным воздействием материнских глюкокортикоидов [12].

Следует отметить, что, поскольку перекрестная связь между медиаторами воспаления и стероидными гормонами в плаценте имеет решающее значение для правильного развития мозга плода, мы предполагаем, что усиленный воспалительный ответ, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, также может нарушить такие взаимодействия и ухудшить развитие систем организма. Соответственно, материнское воспаление, как полагают, приводит к повышению провоспалительных цитокинов, которые могут преодолевать плацентарный барьер и проникать в плацентарные клетки через материнскую кровь в межворсинчатые промежутки, влияя на развитие нервной системы плода. Исследования показали, что активация материнского иммунитета вызывает устойчивые изменения в паттернах подвижности микроглии плода, что может способствовать последующему риску заболеваний как центральной, так и

периферической нервной системы [1]. Более того, было продемонстрировано, что активация материнского иммунитета может приводить к увеличению количества клеток Th17 в материнской сыворотке, что может быть связано с корковыми и поведенческими аномалиями у потомства.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент, 2 месяца, госпитализирован в педиатрическое отделение с диагнозом: другие уточненные поражения центральной нервной системы (G96.8). Жалобы, со слов матери, на нарушение функции, значительное снижение мышечного тонуса верхнего плечевого пояса, беспокойство во время приподнимания за подмышки.

Болен с рождения. Сразу после родов паретическая установка левой руки – пассивно вытянута вдоль туловища, объем движений в левой руке снижен. В условиях ОПН и НД обследован, выписан со следующими диагнозами: врожденная деформация обеих стоп. Варусная деформация правой стопы. Вальгусная деформация левой стопы. Артралгия левого плечевого сустава. Выписан под наблюдение невролога катамнестического отделения. Получал элькарнитин, пантогам, витамин D. На фоне лечения в динамике состояние без улучшения: обе руки слабые, движения в них минимальные, также при поднимании за подмышки возникает резкий плач.

Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне ГДН 1-й степени, миомы тела матки. Роды вторые, оперативные, в срок 38 недель, масса при рождении 2280 г. Закричал сразу. Выписан из ОВНН на седьмые сутки. В 20 недель мать наблюдалась на амбулаторном учете с диагнозом: коронави-

русная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма.

При объективном осмотре при поступлении сделано следующее заключение: состояние ребёнка средней степени тяжести, обусловленное неврологической симптоматикой. Физическое развитие гармоничное по мезосоматотипу (масса 3,6 кг (4-й кор.), рост – 51 см (5-й кор.), ОГ – 35 см (5-й кор.), ОГР – 33 см (5-й кор.). ЧСС – 120 в мин, ЧДД – 35 в мин). Температура тела – 36,3 °C. Самочувствие страдает при манипуляциях с руками, очень беспокоится. Ребенок в сознании, положение пассивное, на осмотр реагирует плачем во время пассивных движений в руках. Костно-суставная система: череп обычной формы, руки прижаты к туловищу в проксимальных отделах, кистями шевелит, движения минимальные в локтевых суставах, может максимально положить руки на живот, вверх поднять не может, сразу очень беспокоится, так же, как и при осмотре. В положении на спине в области левой лопатки выраженная глубокая кожная складка, продольная. Установочная кривошея справа.

В связи имеющимися жалобами, данными объективного осмотра назначена консультация невролога и стандартные лабораторно-инструментальные методы.

В результате осмотра невролога выявлены следующие особенности в неврологическом статусе: голову поворачивает больше вправо. Активные движения в нижних конечностях в полном объеме, верхняя резкая болезненность при попытке поднять руки, отвести в стороны. Руки прижаты к туловищу. Шевелит пальцами, руки может положить на живот. Мышечный тонус диффузно снижен, патологические рефлексы (Бабинского, Оппенгейма, Гордона, Шефера) – отрицательные. Сухожильные рефлексы доста-

точные ($D = S$). Кожные (брюшные) рефлексы в норме. Опора на полную стопу. Глубокая и поверхностная чувствительность без нарушений. Проба Бабинского отрицательная. Пальпация остистых отростков тел позвонков безболезненна, как и пальпация по паравертебральным точкам и точкам Вале. Симптомы натяжения отрицательны.

По данным нейросонографии определяются ультразвуковые признаки асимметрии боковых желудочков. По МРТ видимых изменений правого и левого плечевого сустава, шейного отдела позвоночника не выявлено.

Было проведено следующее лечение:

– церебролизин по 1 мл + натрия хлорид (натрия хлорид 0,9%-ный) по 10 мл, путь введения: внутривенно капельно один раз в сутки, со скоростью 10 мл/20 мин, № 10;

– пиридоксин (раствор для инъекций 5%-ный) по 50 мг;

– физиопроцедуры: парафиновые аппликации, № 10. Область воздействия: шея, верхние конечности. Введение лекарственных препаратов методом электрофореза с эуфиллином и папаверином при неуточненных заболеваниях, № 10. Область воздействия – шейный отдел позвоночника;

– массаж детей грудного возраста, № 10. Область воздействия – акцент на шейный отдел и верхние конечности.

Выписан из стационара после 14 дней с улучшением за счёт увеличения объёма движений в верхних конечностях. Явилась ли причиной развития неврологической симптоматики у ребёнка перенесённая матерью коронавирусная инфекция, сказать сложно. Однако, учитывая данные современной литературы за последний год, доказанную нейротропность SARS-CoV-2, можно предполагать, что развитию неврологической симптоматики у данного ребенка способствова-

ла перенесённая матерью во время беременности новая коронавирусная инфекция.

ВЫВОДЫ

1. Развитие патофизиологических процессов в гематоплацентарном барьере привлекает внимание к возможным неврологическим последствиям, которые могут возникнуть у младенцев, подвергшихся обострению материнского иммунного ответа при воздействии вируса.

2. Плацента – это физическая и иммунологическая защита от инфекции плода. Материнские NK-клетки, листопадные макрофаги и Т-клетки окружают плаценту. Иммунные клетки жизненно важны для ремоделирования и имплантации плаценты. Данные показывают, что заражение SARS-CoV-2 нарушает взаимодействие матери и плода, изменяя присутствующие там сигналы иммунных клеток. Это, в свою очередь, приводит к увеличению воспалительных цитокинов, которые проникают через плаценту и могут влиять на развитие нервной системы плода.

3. Важно понимать, что неврологические нарушения, ассоциированные с COVID-19, имеют различные клинические проявления в зависимости от того, какие структуры нервной системы повреждены – ЦНС, периферической нервной системы, скелетно-мышечного аппарата. Поскольку последствия влияния станут полностью очевидными только через некоторое время, необходимы последующие исследования в данной сфере.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Liu D. et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 18: 1–6.

2. Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова 2020; 2: 41–48.
3. Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В., Дмитриев А.В., Миронова А.К., А.А. Дементьев, Чабайдзе Ж.Л., Ждакаева Е.Д. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65 (3): 11–17.
4. Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д. и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19. Трансляционная медицина 2020; 7 (3): 21–29.
5. Шевелева Д.И., Романовская А.В., Хворостухина Н.Ф. Особенности течения вирусной инфекции COVID-19 при беременности. Практическая медицина 2020; 18 (6): 20–23.
6. Иванов Е.В., Шевлюкова Т.П., Вальц И.А., Абукеримова А.К., Леонова С.М. Сосудистая патология вен у женщин в период гестации. Университетская медицина Урала 2018; 4 (15): 10–12.
7. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шафанова К.М., Латыпова Р.Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. Артериальная гипертензия 2020; 26 (3): 317–326.
8. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020; 120 (6): 7–16.
9. Poon L.C., Yang H., Lee J.C. et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 55 (5): 700–708.
10. Ахметьянов М.А., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Деева М.В., Макарова Д.В. COVID-19-ассоциированные неврологические расстройства (обзор литературы). Медицинская наука и образование Урала 2020; 4 (104): 140–144.
11. Воронаев Д.В., Кошкина А.И. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 при беременности у пациентки с синдромом Бланда – Уайта – Гарланда. Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки – 2021». Тюмень 2021; 27.
12. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Поражение периферической нервной системы при COVID-19. РМЖ 2021; 5: 30–34.

REFERENCES

1. Liu D et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 18; 1–6.
2. Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Filippov O.S., Shifman E.M. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Far East. *Annals of Critical Care* 2020; 2: 41–48 (in Russian).
3. Zaplatnikov AL, Osmanov IM, Gorev V.V., Dmitriev AV., Mironova A.K., Dementyev A.A., Chabaidze Zh.L., Zhdakaeva E.D. New COVID-19 coronavirus infection in the practice of a neonatologist and pediatrician. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65 (3): 11–17 (in Russian).
4. Ternovskiy I.K., Topuzova M.P., Chaykovskaya A.D. et al. Neurological manifes-

tations and complications in patients with COVID-19. *Translyatsionnaya meditsina* 2020; 7 (3): 21–29 (in Russian).

5. Sheveleva D.I., Romanovskaya A.V., Khvorostukhina N.F. Features of virus infection COVID-19 during the pregnancy. *Practical medicine* 2020; 18 (6): 20–23 (in Russian).

6. Ivanov E.V., Shevljukova T.P., Val;c I.A., Abukerimova A.K., Leonova S.M. Vascular pathology of veins in women during gestation. *Universitetskaja medicina Urala* 2018; 4 (15): 10–12 (in Russian).

7. Novikova L.B., Akopian A.P., Sharapova K.M., Latypova R.F. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. *Arterial'naya Gipertenziya* 2020; 26 (3): 317–326 (in Russian).

8. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Boyko A.N. et al. New coronavirus infection (COVID-19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2020; 120 (6): 7–16 (in Russian).

9. Poon L.C., Yang H., Lee J.C. et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium:

information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55 (5): 700–708.

10. Akhmetyanov M.A., Kicherova O.A., Reichert L.I., Deeva M.V., Makarova D.V. COVID-19-associated neurological disorders (literature review). *Medical science and education of the Urals* 2020; 4 (104): 140–144 (in Russian).

11. Voropaev D.V., Koshkina A.I. New coronavirus infection COVID-19 during pregnancy in a patient with Bland-White-Garland syndrome. Materials of the All-Russian Scientific Forum with International participation "Youth Science Week-2021" 2021. Tyumen 2021; 27 (in Russian).

12. Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. Peripheral nervous system disorders in COVID-19. *RMJ* 2021; 5: 30–34 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 15.06.2021