



**COVID-19 и РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:
РОЛЬ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ЦЕНТРА АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ и ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА**

Г.Т. СУХИХ

14.12.2021



1. Как влияет COVID-19 на репродуктивную функцию/фертильность мужчин и женщин?
2. Как влияет COVID-19 на беременность и новорожденных?
3. Каковы причины высокой материнской смертности при COVID-19?
4. Какова роль вакцинации от COVID-19 в снижении материнской смертности и акушерских/перинатальных осложнений?
5. Как влияет вакцинация от COVID-19 на репродуктивную функцию/фертильность мужчин и женщин?

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ от COVID-19 в РОССИИ и в МИРЕ

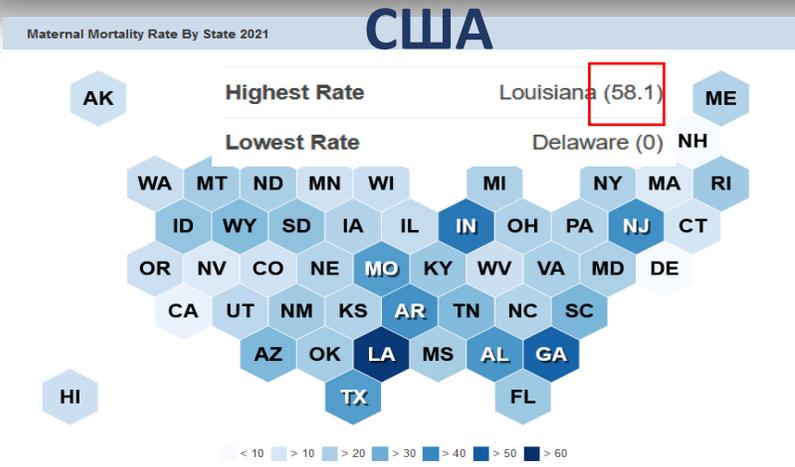
На 12.12.2021 – **75**-е место из 195 стран по числу заражений на 100 000 человек

Страна	Число новых случаев по дням	Всего заражений	▼ Заражений на 100 000 человек	Всего смертей	Смертей на 100 000 человек
Сейшельские острова		23 806	25876,1	129	140,2
Грузия		886 364	23824,4	12 695	341,2
Мальдивы		93 064	23650,3	257	65,3
Словакия		1 280 370	23595,8	15 304	282,0
Черногория		159 635	23584,2	2 349	347,0
Андорра		19 440	22744,8	133	155,6
Чехия		2 325 181	22032,4	34 377	325,7
Словения		439 169	21287,1	5 394	261,5
Бахрейн		278 037	20176,9	1 394	101,2
Сан-Марино		6 464	19576,0	94	284,7
Россия		9 812 538	6680,6	282 713	192,5
Тунис		719 434	6550,6	25 427	231,5
Намибия		132 271	6259,6	3 577	169,3

На 12.12.2021 – **33**-е место из 195 стран по числу смертей на 100 000 человек

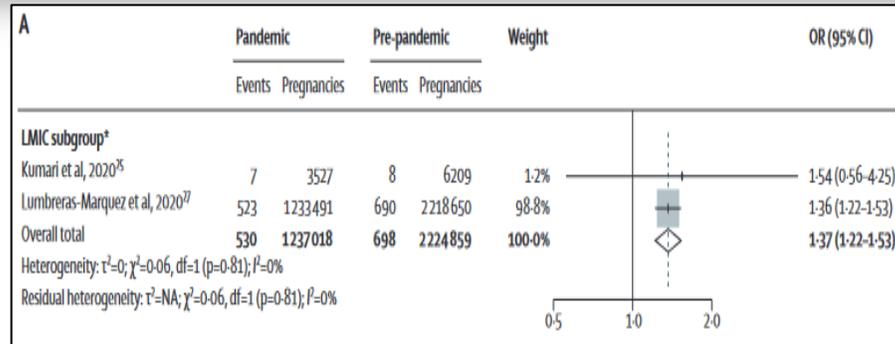
Страна	Число новых случаев по дням	Всего заражений	Заражений на 100 000 человек	Всего смертей	▼ Смертей на 100 000 человек
Перу		2 252 846	7231,9	201 733	647,6
Болгария		714 156	9915,8	29 486	409,4
Северная Македония		219 100	10588,8	7 723	373,2
Венгрия		1 182 922	12002,6	36 429	369,6
Босния и Герцеговина		280 980	7957,2	12 918	365,8
Черногория		159 635	23584,2	2 349	347,0
Грузия		886 364	23824,4	12 695	341,2
Чехия		2 325 181	22032,4	34 377	325,7
Бразилия		22 177 059	10800,3	616 457	300,2
Румыния		1 791 502	9182,0	57 531	294,9
Латвия		261 463	11688,6	4 366	195,2
Россия		9 812 538	6680,6	282 713	192,5
Испания		5 290 190	11395,6	88 381	190,4

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ и СМЕРТНОСТЬ от COVID-19 во время БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ и ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА



<https://worldpopulationreview.com/state-rankings/maternal-mortality-rate-by-state>

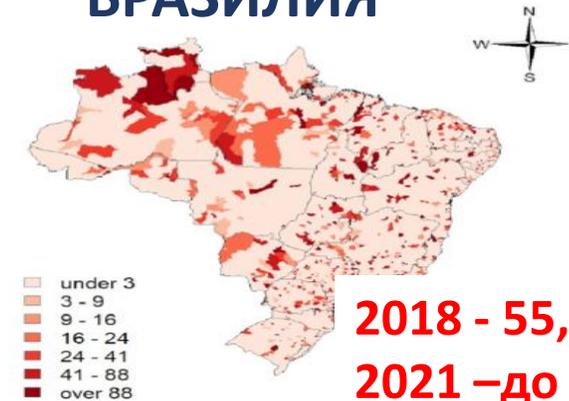
2018 - 17,4
2021 - до 58,1



Материнская летальность ↑ в 1,37 раза согласно данным мета-анализа

Chmielewska B, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2021;9(6):e759-772

БРАЗИЛИЯ



Siqueira TS, et al. Spatial clusters, social determinants of health and risk of **maternal mortality** by COVID-19 in Brazil: a national population-based ecological study. *Lancet Reg Health Am.* 2021;3:100076.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



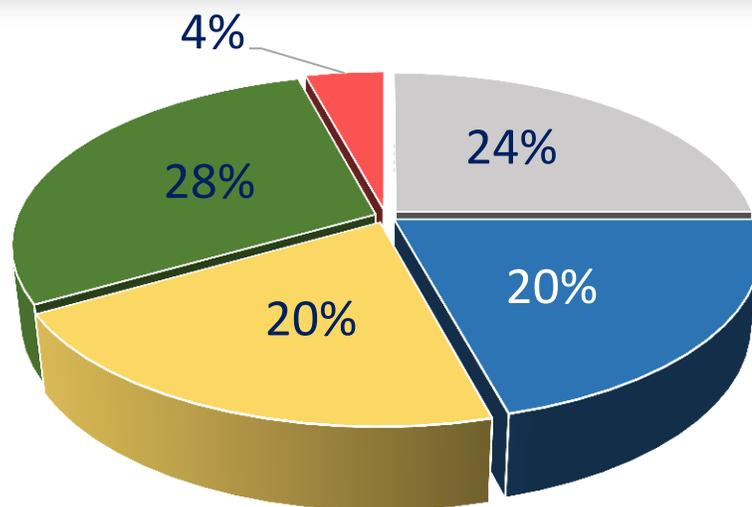
2019 - 9,0
2020 - 11,2

Росстат, 2021



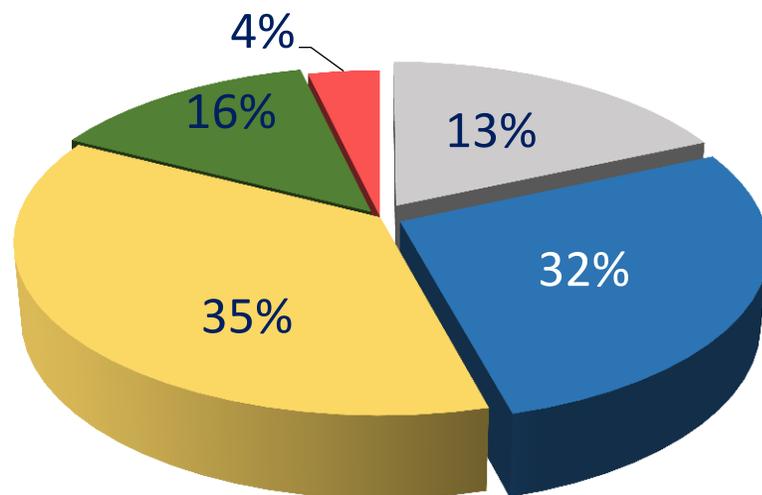
ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОК с COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ и в ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ в 2020-2021 ГОДАХ (%)

2020 год



- ОРДС, взрослый тип, прогрессирующая дыхательная недостаточность
- Тромбоэмболические осложнения
- Сепсис, септический шок
- Полиорганная недостаточность
- Кровотечение

2021 год





АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Показатель	2020 г. (показатели за весь год)	2021 г. (показатели на 10.12.2021)
Количество COVID-19 положительных беременных, рожениц и родильниц	30 282	66 250
Количество COVID-19 положительных беременных, рожениц и родильниц, которым проводилось ИВЛ	300 (0,99%)	769 (1,2%)
Количество пациенток, которым проводилась процедура ЭКМО	10 (0,03%) – снято с процедуры ЭКМО 3 пациентки (30%)	75 (0,1%) – снято с процедуры ЭКМО 28 пациенток (37,3%)
% COVID-19 положительных беременных, рожениц и родильниц, которые были экстубированы после проведения ИВЛ	68,5%	50%



ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Набор реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (SARS-CoV2/SARS-CoV) по ТУ 21.20.23-116-46482062-2020 – ООО "ДНК-Технология ТС"



За 2020 г. было выполнено > 166 000 исследований, из них > 22 000 в срочном режиме

За I-III квартал 2021 г. было выполнено > 120 000 исследований из них > 20 000 в срочном режиме

Наименование исследования	Результат
Выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19) методом ПЦР	
• SARS-CoV-2, ген E	выявлено
• SARS-CoV-2, ген N	выявлено
• SARS-like	выявлено



Использование новой тест-системы для определения коронавирусной инфекции COVID-19

- Соответствует всем требованиям ВОЗ
- Высокая специфичность и устойчивость к мутациям, благодаря тестированию трех мишеней вирусных генов
- Контроль адекватности клинического материала



ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ: ОЦЕНКА Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА к SARS-CoV-2

ELISPOT – проверенная технология обнаружения активных Т-клеток, реагирующих на инфекционный антиген (впервые была применена для диагностики туберкулеза, Oxford Immunotec)

Компания ГЕНЕРИУМ (РФ) на платформе ELISPOT разработала тест-систему **ТиграТест® SARS-CoV-2** (T-Interferon Gamma Release Assay, Enzyme-Linked SPOT analysis), которая предназначена для выявления Т-клеток, отвечающих выработкой интерферона-гамма на стимуляцию специфическими для SARS-CoV-2 антигенами, что позволяет подсчитать отдельные активированные Т-клетки в виде спотов (пятен)

Краткая схема работы ТиграТест® SARS-CoV-2

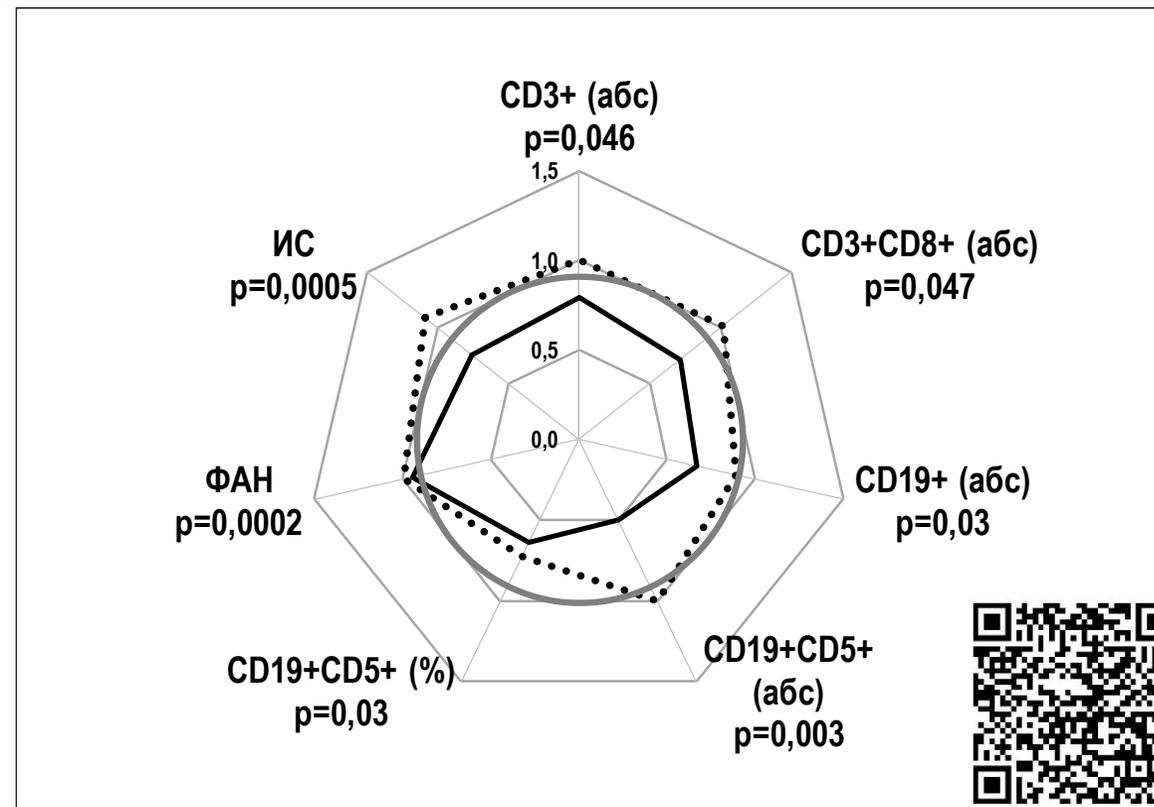
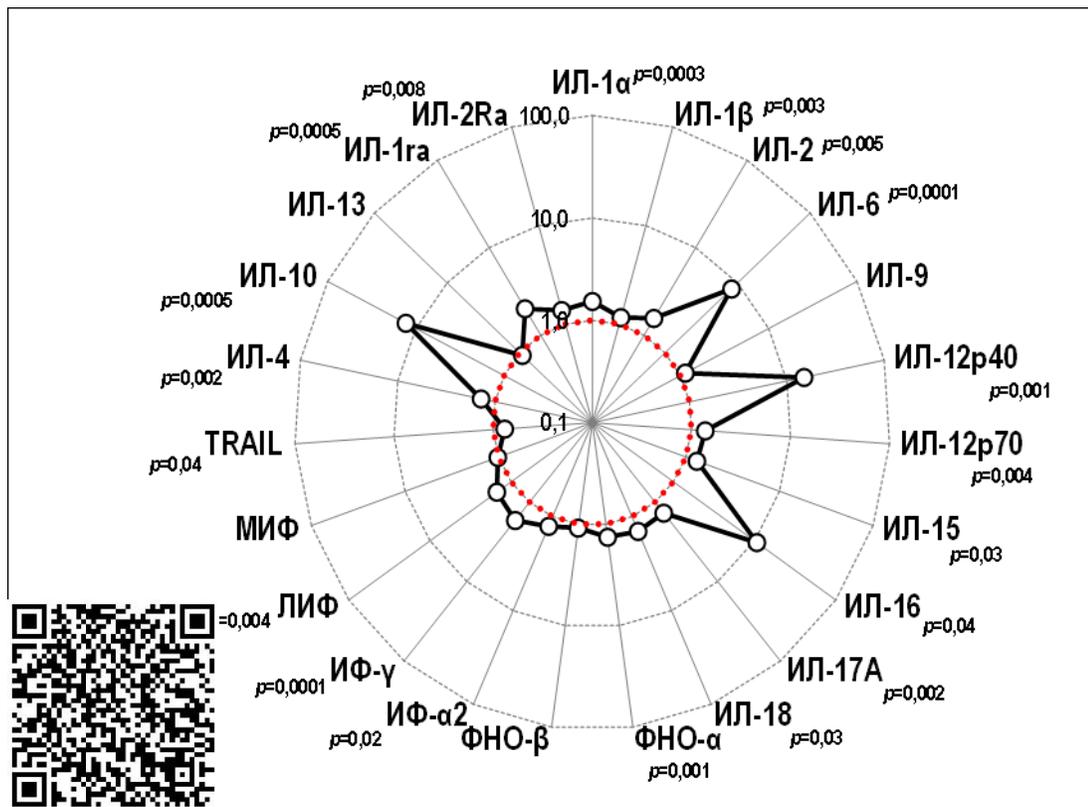


Пример результата исследования образца крови через месяц после вакцинации «Гам-КОВИД-Вак»

Отрицательный контроль	Положительный контроль	Панель антигенов 1	Панель антигенов 2
1	Более 300	55	10



ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ: ПРЕДИКЦИЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19



Цитокиновый профиль плазмы периферической крови в группе больных с тяжелой формой COVID-19

Параметры иммунограммы у больных с различной степенью тяжести COVID-19

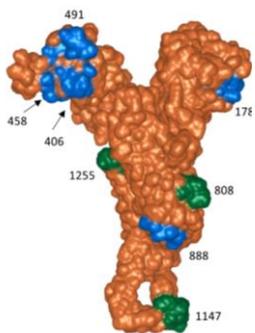
Кречетова Л.В., Инвиева Е.В., Садыков В.Ф., Вторушина В.В., Иванец Т.Ю., Силачев Д.Н., Пырегов А.В., Долгушина Н.В., Сухих Г.Т. *Акушерство и гинекология* 2021;8:75-85.

Долгушина Н.В., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Вторушина В.В., Инвиева Е.В., Климов В.А., Сухих Г.Т. *Акушерство и гинекология* 2020; 9:129-137.



ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ: ПЕПТИДНЫЕ ЭПИТОПЫ при COVID-19

Разработана тест-система для определения антител на основе агглютинации кодецитов с пептидами S-белка

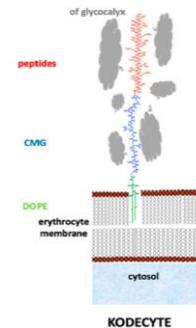


Расчетные пептидные
эпитопы S-белка

TABLE 1 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) peptide sequences selected for construction into function-spacer-lipid (FSL) constructs

FSL SARS-CoV-2 peptides		
ID ^a	SARS-CoV-n ^b	Peptide sequence ^c
178	2	DLEGKQGNFKNLR[C]
406	2	EVRQIAPGQTGKIAD[C]
458	2	KSNLKPFRDITTEI[C]
491	2	PLQSYGFPTNGVGY[C]
491H	2	PLQSYGFPTNGVGY[H][H][H][C]
808	2	DPSKPSKRSFIEDLL[C]
888	2	FGAGAAIQIPFAMQM[C]
888H	2	FGAGAAIQIPFAMQM[H][H][H][C]
1147	1,2	[C]SFKELDKYFKNHTS
1255	1,2	[C]KFDDESDSEPVLEKGVK

^aID is based on the initial amino acid in the SARS-CoV-2 consensus sequence and includes an H if the sequence has an additional histidine tail sequence appended.
^bSARS-CoV-n indicates if specific to SARS-CoV-2 (2) or common to both SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 (1,2).



Химический синтез
расчетных пептидов S-белка

Получение пептидо-
липидных
конъюгатов, встраивание их
в мембрану кодецитов

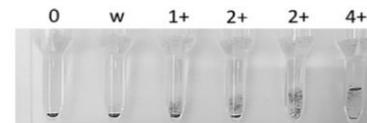


FIGURE 3 Typical agglutination reactions observed with C19-kodecytes in column agglutination technology. Shown are results of healthy donor sample (negative control) and 5 convalescent COVID-19 recovered plasma donor samples in the ID-micro typing system, anti-IgG card. Serologic grades assigned to the reactions are indicated above the microwells. Positive samples were selected and arranged as examples of observed increasing reactivity. Related images for Bio-Rad ID-system and the Grifols DG Gel system are shown in Figure S1

Тест-система, оценивающая
количество специфических антител к
пептидам S-белка по степени
агглютинации кодецитов

Transfusion, 2021



Разработана тест-система для определения антител к пептидам S-белка SARS-CoV-2 на основе ИФА с модифицированной пептидо-липидной подложкой

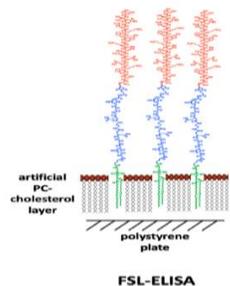
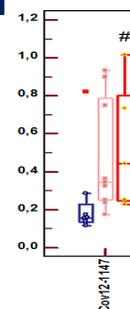


Table 2. OD Values in FSL-EIA, Plasma Dilution 1:4⁴⁴

Sample, #	Severity of the disease	EIA optical densities			
		Peptide 1147	Peptide 1255	3% BSA	Delta 1147-control*
TO	severe	2.88	0.44	0.36	2.52
BRCODskZBII 850	severe	2.33	0.75	0.50	1.83
BRCODskZBII 190	severe	1.78	NT	NT	1.28**
BRCODskZBII 198	mild/asymp	1.29	0.45	0.19	1.1
BRCODskZBII 192	mild/asymp	0.88	0.42	0.47	0.41
BRCODskZBII 187	severe	0.46	0.48	0.23	0.23
20	control	0.26	0.32	0.26	0
11	control	0.25	0.12	0.25	0



diagnosis
 ● health patients
 ■ recovered patients from COVID-19 (group 1)
 ■ recovered patients from COVID-19 (group 2)



Исследования группы Зиганшиной М.М. совместно с ИБХ РАН и Технологическим университетом Окленда, НЗ

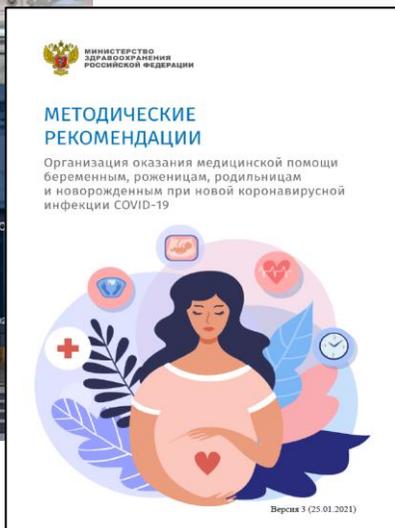
Ryzhov IM, Tuzikov AB, Nizovtsev AV, Baidakova LK, Galanina OE, Shilova NV, Ziganshina MM, Dolgushina NV, Bayramova GR, Sukhikh GT, Williams EC, Nagappan R, Henry SM, Bovin NV. SARS-CoV-2 Peptide Bioconjugates Designed for Antibody Diagnostics. *Bioconjug Chem.* 2021 Jun 28. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.1c00186. Epub ahead of print. PMID: 34181851.



КООРДИНИРУЮЩАЯ РОЛЬ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ В ПЕРИОД COVID-19



Версия 13



Версия 4 (01.07. 2021)



На 12.12.2021	
Всего пациенток состоит под наблюдением	135
Количество новых случаев за прошедшие сутки	54
Всего пациенток с КАС	7423
Завершение случая КАС	7288

С марта 2020 г. по декабрь 2021 г. **проведено >15 тыс.ТМК** пациенток из субъектов РФ
Максимальное число консультаций за сутки - **98**



ПУБЛИКАЦИИ по ВЛИЯНИЮ SARS-COV-2 на РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ/ФЕРТИЛЬНОСТЬ МУЖЧИН и ЖЕНЩИН

ВЛИЯНИЕ SARS-COV-2 И COVID-19

НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ **У ЖЕНЩИН**

«(COVID OR SARS-CoV-2) AND (Female fertility OR ovary OR oocyte OR ovarian reserve)»

250 публикаций
(на 12.12.2021 г.).

ВЛИЯНИЕ SARS-COV-2 И COVID-19

НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ **У МУЖЧИН**

«(COVID OR SARS-CoV-2) AND (Semen OR men fertility OR male fertility OR orchitis)»

280 публикаций
(на 12.12.2021 г.).

Значительное число публикаций посвящено социо-экономическому влиянию COVID-19 на различные сферы здравоохранения, включая особенности проведения программ ВРТ в условиях пандемии.



ВЛИЯНИЕ COVID-19 на РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ: НАЛИЧИЕ РЕЦЕПТОРОВ к SARS-CoV-2 в ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

<https://www.genecards.org/>
<https://bgee.org/>

АПФ2 (ACE2):

- Пневмоциты II типа
- Энтероциты
- Эндотелий артерий и вен
- Клетки головного мозга
- Щитовидная железа
- Надпочечники
- Жировая ткань
- **Яички**
- **Яичники**
- **Ооциты**
- **Эндо метрий**
- **Плацента**

Коэкспрессия TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза) и ACE2

- Пневмоциты II типа
- Энтероциты
- Кардиомиоциты
- Почечный эпителий
- **Яички**
- **Эндо метрий**
- **Плацента**

Wang X, et al. Transcriptional inhibition of host viral entry proteins as a therapeutic strategy for SARSCoV- 2. Available at: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0360/v1>; Qi J, et al. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to COVID-19 infection.

CD147 - экспрессируется большим числом клеток организма, включая:

- Пневмоциты II типа
- Макрофаги
- **Эпителий яичников**
- **Клетки теки и гранулезы**
- **Эндо метрий**
- **Плацента**

Li M-Y, et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis poverty. 2020;9(1):45; Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. Cells. 2020;9(4); Vaz-Silva J, et al. The Vasoactive Peptide Angiotensin-(1–7), Its Receptor Mas and the Angiotensin-converting Enzyme Type 2 are Expressed in the Human Endometrium. Reprod Sci. 2009;16(3):247–56; Valdés G, et al. Distribution of Angiotensin-(1-7) and ACE2 in Human Placentas of Normal and Pathological Pregnancies. Placenta. 2006;27(2–3):200–7.

Guillot S, et al. Increased extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression in pulmonary fibrosis. Exp Lung Res. 32(3–4):81–97. Smedts AM, Lele SM, Modesitt SC, Curry TE. Expression of an extracellular matrix metalloproteinase inducer (basigin) in the human ovary and ovarian endometriosis. Fertil Steril. 2006;86(3):535–42; Li K, Nowak RA. The role of basigin in reproduction. Reproduction. 2019;Sep 1;REP-. doi:10.1530/REP-19-0268.



ВЛИЯНИЕ COVID-19 на РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ : НАЛИЧИЕ РЕЦЕПТОРОВ к SARS-CoV-2 в ТКАНЯХ ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

На основании проведенных экспериментальных исследований можно предположить следующие вероятные пути поражения женской репродуктивной системы:

- (i) поражение SARS-CoV-2 **тканей яичников**, что может способствовать нарушению овуляторной функции или получению инфицированных ооцитов со сниженным потенциалом фертилизации;
- (ii) поражение SARS-CoV-2 **ооцитов**, что может способствовать получению инфицированных анеуплоидных ооцитов или ооцитов с метаболическими нарушениями, также не способными к фертилизации;
- (iii) инфицирование ранних **эмбрионов**;
- (iv) поражение SARS-CoV-2 **клеток эндометрия**, что может приводить к нарушению имплантации эмбрионов.

В клетках кумулюса человека из 18 образцов экспрессия **ACE2** и **CD147** наблюдалась во всех образцах, **TMPRSS2** – всего лишь в 3 из 18 образцов в очень низкой концентрации. У приматов: выявлена **коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2**, которая усиливалась по мере созревания фолликулов.

Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. Fertil Steril. 2020;114(1):33–43.

Выявлена коэкспрессия **ACE2 и TMPRSS2** в ТФЭ **бластоцист** и в **синцитиотрофобласте** в 8 недель гестации.

Chen W, et al. SARS-CoV-2 Entry Factors: ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in Peri-Implantation Embryos and the Maternal-Fetal Interface. Engineering (Beijing). 2020 Aug 17.

Выявлена коэкспрессия **ACE2 и TMPRSS2** в МII, зиготах и ТФЭ **бластоцист**.

Rajput SK, et al. F S Sci. 2021 Feb;2(1):33-42.

В эндометрии экспрессия **TMPRSS4, CTSL, CTSB, FURIN, MX1** и **BSG** была высокой, экспрессия **TMPRSS2** и **ACE2** - низкой. Экспрессия **ACE2, TMPRSS4, CTSB, CTSL** и **MX1** **повысилась в период окна имплантации**.

Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, Pellicer A, DiazGimeno P, SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: Viral infection-related gene expression across the menstrual cycle, Fertility and Sterility (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.026>.



ВЛИЯНИЕ COVID-19 на РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ : ПЕРЕДАЧА РНК SARS-CoV-2 в ООЦИТЫ и ЭМБРИОНЫ ЧЕЛОВЕКА

► [Reprod Sci. 2021 Feb 22;1-3. doi: 10.1007/s43032-021-00502-9. Online ahead of print.](#)

Failure to Detect Viral RNA in Follicular Fluid Aspirates from a SARS-CoV-2-Positive Woman

Cem Demirel ¹, Firat Tulek ¹, Hale Goksever Celik ², Ersan Donmez ³, Gulsum Tuysuz ³, Bilgi Gökcan ¹

Affiliations + expand

PMID: 33616884 PMID: PMC7899067 DOI: 10.1007/s43032-021-00502-9

Case Reports ► [Hum Reprod. 2021 Jan 25;36\(2\):390-394. doi: 10.1093/humrep/deaa284.](#)

Undetectable viral RNA in oocytes from SARS-CoV-2 positive women

M Barragan ¹, J J Guillén ¹, N Martin-Palomino ¹, A Rodriguez ¹, R Vassena ¹

Affiliations + expand

PMID: 32998162 PMID: PMC7543480 DOI: 10.1093/humrep/deaa284

На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы однозначно доказать или исключить непосредственную вертикальную передачу вирусной РНК SARS-CoV-2 в ооциты и эмбрионы человека.

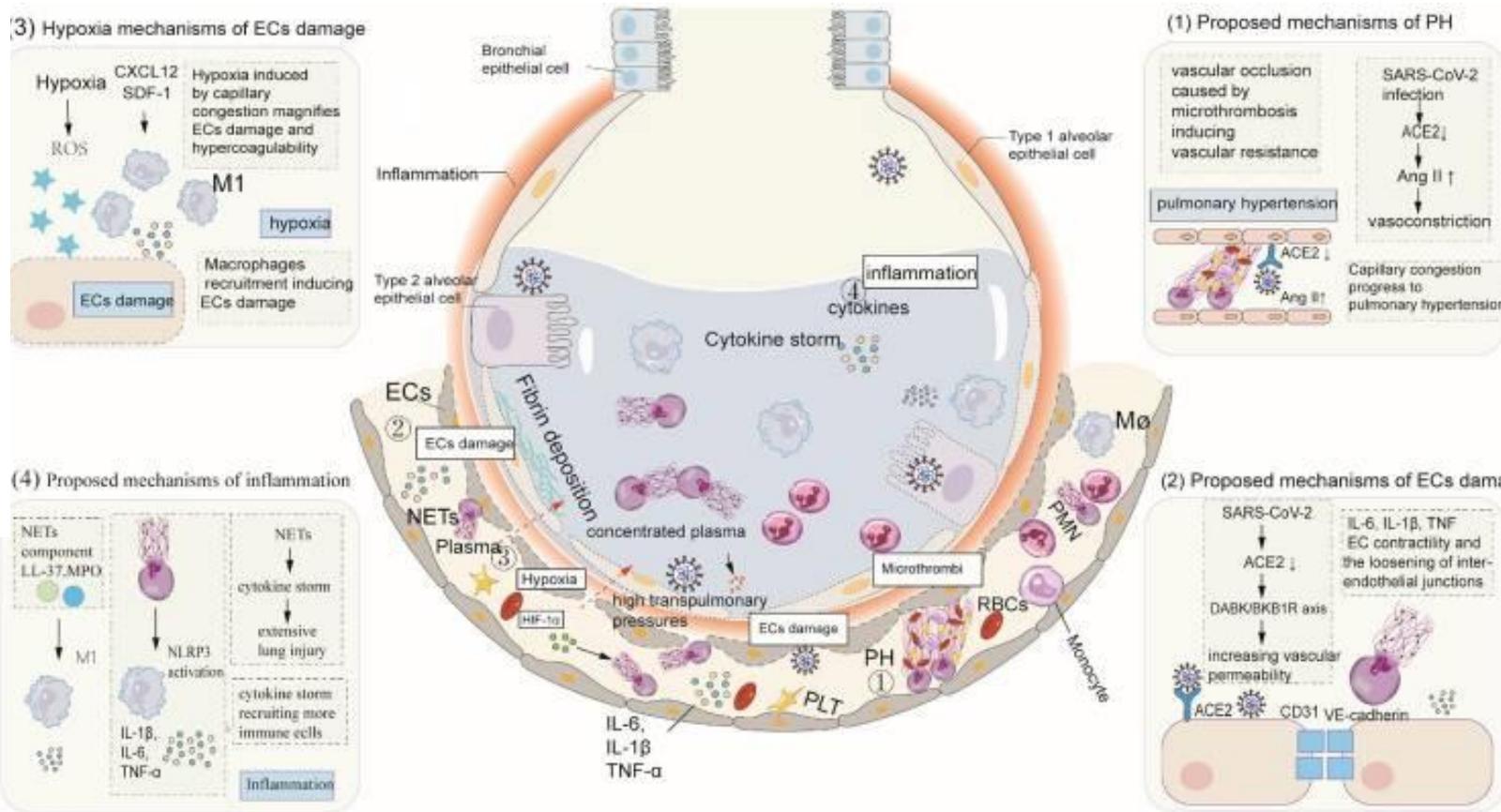
МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Повреждение клеток эндотелия под действием гипоксии:

увеличение вязкости крови, ROS и активация HIF-1 α , \uparrow SDF-1 (CXCL12) и миграцию моноцитов путем связывания с рецептором CXCR4, дифференцировка моноцитов в M1 макрофаги и синтез провоспалительных цитокинов

Воспаление

NETs и макрофаги способствуют выработке цитокинов и привлечению клеток-эффекторов воспаления в легкие и другие органы



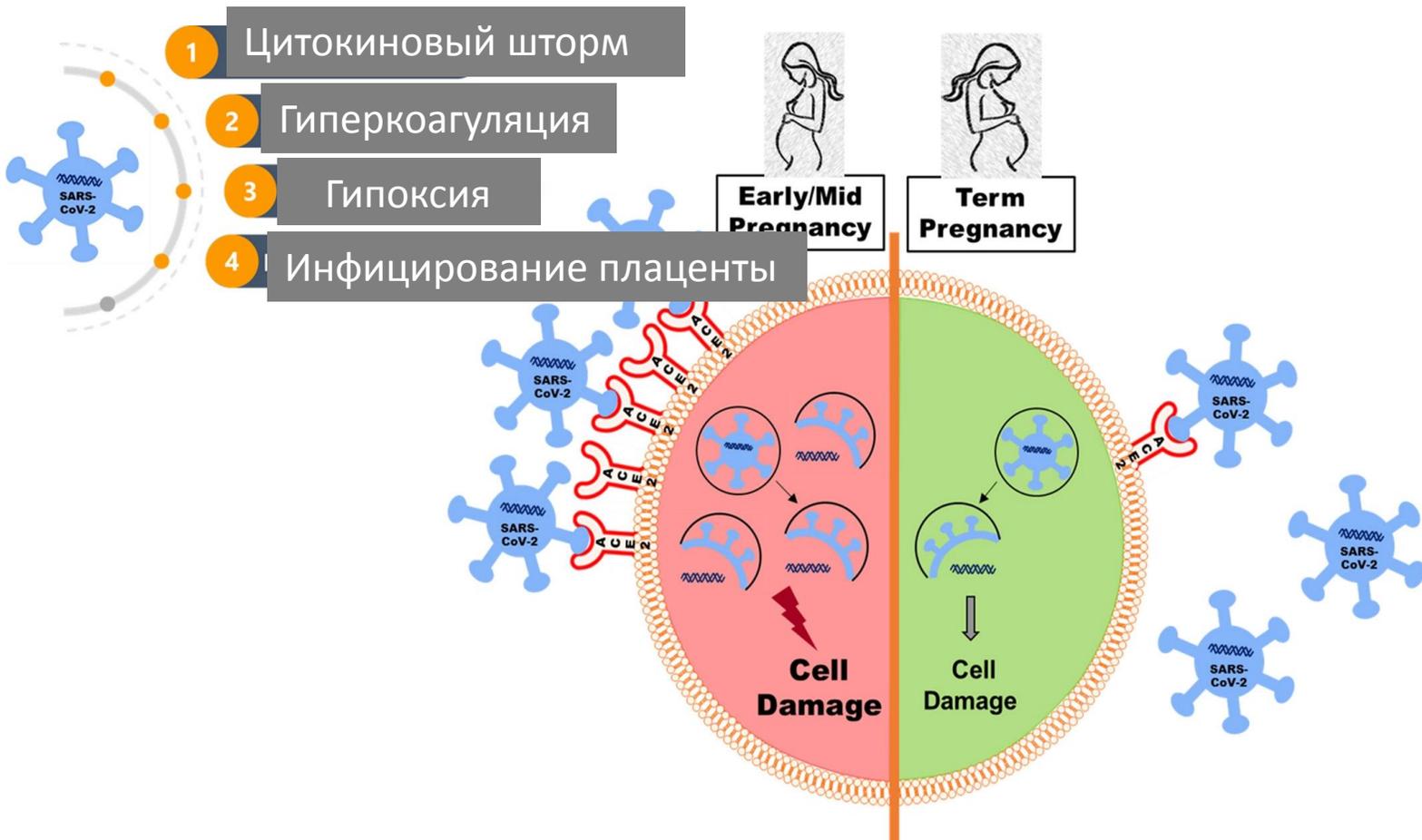
Развитие легочной гипертензии:

SARS-CoV-2 \downarrow экспрессию ACE2, что \uparrow ангиотензин II, вазоконстрикцию путем связывания с рецептором ангиотензина II 1 типа

Повреждение клеток эндотелия под действием SARS-CoV-2:

активация DABK/BKB1R, увеличение сосудистой проницаемости, высокие уровни цитокинов, NETs снижает экспрессию внутриклеточных протеинов CD31 и VE-кадгерина, что нарушает целостность слоя эндотелия

COVID-19 И ЭКСПРЕССИЯ ACE2 В ПЛАЦЕНТЕ



SARS-CoV-2 может вызывать дисфункцию плаценты:

- системное воспаление (цитокиновый шторм),
- нарушение оксигенации в межворсинчатом пространстве (коагулопатия, связанная с COVID 19, тромботический шторм),
- прямое инфицирование плаценты.

Так как экспрессия ACE2 более выражена на ранних сроках беременности по сравнению с поздними сроками, проникновение вируса и повреждение клеток трофобласта, возможно, более выражено на ранних сроках беременности по сравнению с поздними сроками



ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ: ВЕТИКАЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА ВИРУСА



Case Report

Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in Second Trimester Associated with Severe Neonatal Pathology

Gennady Sukhikh ^{1,2}, Ulyana Petrova ¹, Andrey Prikhodko ¹, Natalia Starodubtseva ^{1,3}, Konstantin Chingin ⁴, Huanwen Chen ⁴, Anna Bugrova ^{1,5}, Alexey Kononikhin ^{1,6}, Olga Bourmenskaya ¹, Alexander Brzhozovskiy ^{1,6}, Evgeniya Polushkina ^{1,*}, Galina Kulikova ¹, Alexander Shchegolev ¹, Dmitry Trofimov ¹, Vladimir Frankevich ¹, Evgeny Nikolaev ⁶ and Roman G. Shmakov ¹

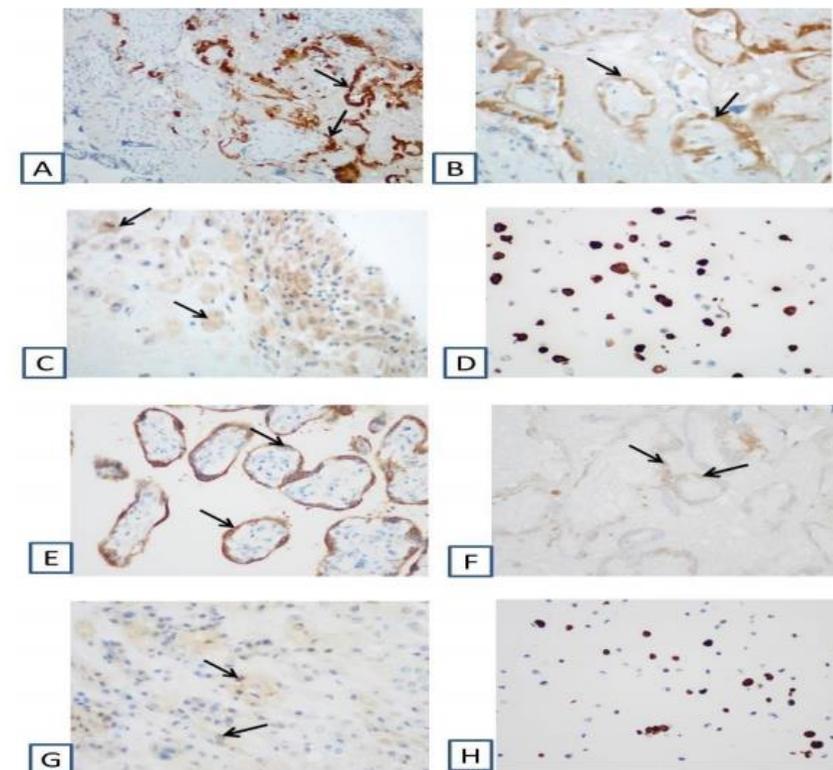


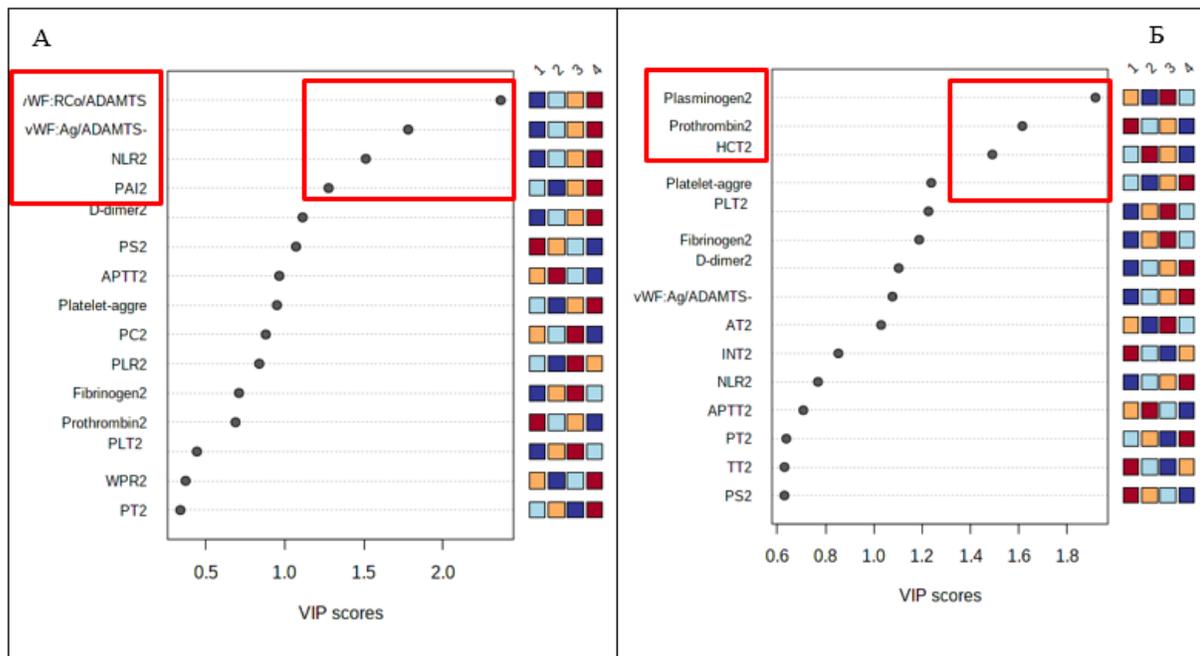
Figure 1. Ultrasound fetal heart scans at the 25th week of gestation: (A) intraventricular hemorrhage; (B) myocardial hypertrophy.

УЗ-признаки внутриутробной инфекции

Иммуногистохимическое исследование тканей плаценты



ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ: ВЛИЯНИЕ COVID-19 на СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА



Анализ по выявлению конкретных параметров, различающих группы с различной тяжестью COVID-19 и различным риском ТЭО по главной компоненте 1 (А) и главной компоненте 2 (Б) с помощью метода частичных наименьших квадратов с дискриминантным ортогональным анализом (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA):

- ↑ vWF-антиген/ADAMTS13-антиген
- ↑ vWF-ристоцетин-кофакторная активность /ADAMTS13-активность
- ↑ NLR - отношение нейтрофилов к лимфоцитам
- ↑ PAI – ингибитор активатора плазминогена
- ↑ активности плазминогена

Маркелов М.И., Безнощенко О.С., Иванец Т.Ю., Пырегов А.В., Есяян Р.М., Гаврилова Т.Ю., Кречетова Л.В. *Акушерство и гинекология* 2020. № 9 С. 138-144. Уровень антифосфолипидных антител у больных с различной степенью тяжести COVID-19





ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК с COVID-19 в ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ и ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

ТОЦИЛИЗУМАБ (блокатор рецептора ИЛ-6)

RECOVERY-study по назначению тоцилизумаба пациентам с COVID-19

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СООБЩЕСТВ МИРА

- Обязательно проводить профилактику НМГ с момента выявления заболевания до 7-14 дней после выздоровления
- Расширение времени профилактики НМГ по индивидуальным показаниям

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

Междисциплинарный консилиум для оценки состояния беременной и плода, и решения вопроса о сроках, виде и экстренности родоразрешения

АНТИБИОТИКИ

Подтвержденная инфекция COVID-19 не является показанием для назначения рутинной антибактериальной терапии

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Снижают смертность в течение 28 дней у пациенток, нуждающихся в кислородной поддержке / ИВЛ

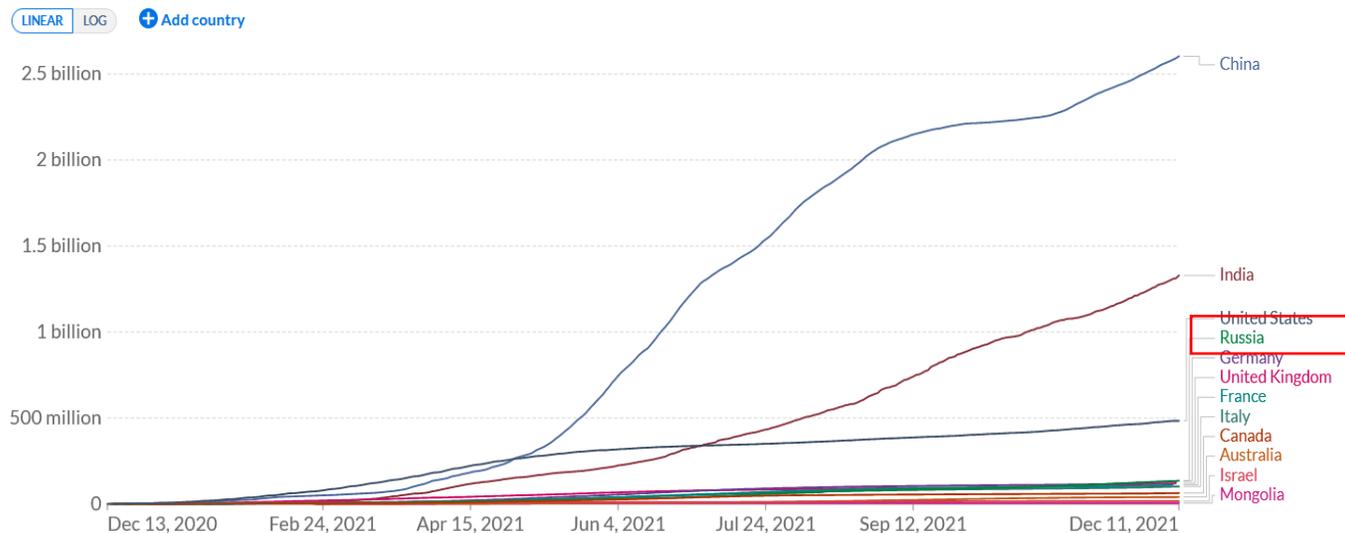
МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА: Сотровимаб, Бамланивимаб

Применение препаратов на основе МКА рекомендуется в стационарных условиях, а также в условиях дневного стационара в срок не позднее 7 дня от начала болезни беременным и женщинам в послеродовом периоде, имеющие хотя бы один фактор риска тяжелого течения COVID-19

СТАТИСТИКА ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19

COVID-19 vaccine doses administered

Total number of doses administered. All doses, including boosters, are counted individually.



На сегодня (12.12.21):

69 992 739 чел. (47.9% от населения, 60.4% взрослого) - привито хотя бы одним компонентом вакцины

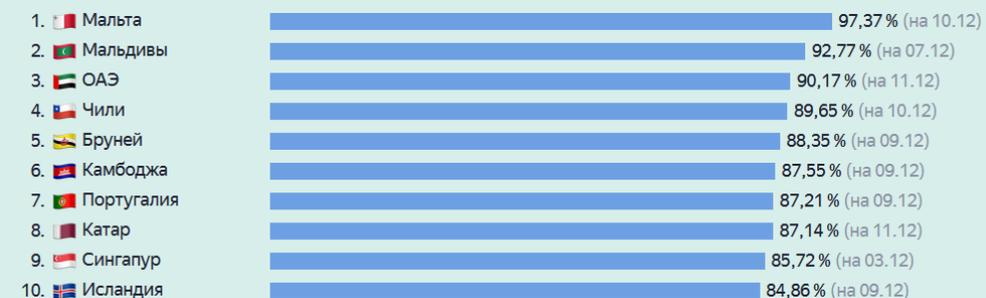
61 320 204 чел. (42.0% от населения, 52.9% взрослого) - полностью привито

135 780 820 шт. - всего прививок сделано ?

5 650 288 чел. - прошли ревакцинацию, 14 287 434 чел. - подлежит ревакцинации ?

Доля вакцинированного населения в разных странах

Показана доля людей, сделавших достаточное число прививок для полной вакцинации.



Доля вакцинированных лиц в РФ растет, но низкими темпами

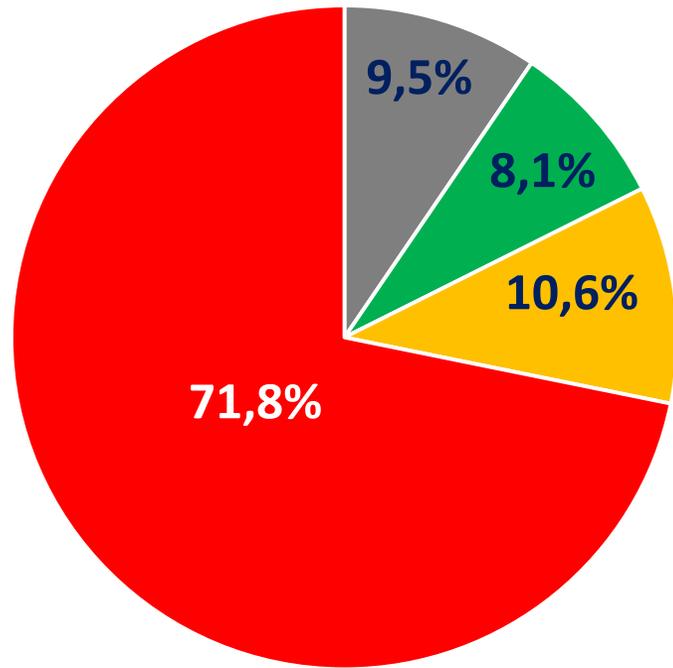
91. 🇷🇺 Россия 41,50 % (на 11.12)

97. 🇷🇺 Россия 36,82 % (на 23.11)

97. 🇷🇺 Россия 34,33 % (на 11.11)

87. 🇷🇺 Россия 32,18 % (на 16.10)

СТАТИСТИКА ВАКЦИНАЦИИ от COVID-19 БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН



- Перенесли COVID-19
- Вакцинировались до беременности
- Вакцинировались во время беременности
- ВСЕГО: не болели и не вакцинированы

Оперативные данные
НМИЦ АГП им. Кулакова
на 12.12.2021

NEJM, June 2021

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons

Tom T. Shihabuddin, M.D., Shu Y. Kim, M.P.H., Tanya R. Morris, Ph.D., Pedro L. Moran, M.D., Tildesko Oliveira, M.D., Lakshmi Prasadakrishnan, M.D., Paige L. Mazerus, M.S.P.H., Christine S. Olson, M.D., Huijun Liu, Ph.D., Karen T. Chang, Ph.D., Saichee R. Edgington, Ph.D., Vanessa K. Butler, M.P.H., Ashley N. Simons, M.P.H., Cately J. Green, M.P.H., Charles Luiza, Ph.D., Richard C. Zhang, M.S., Meghna Alimchandani, M.D., Adelmira MdeJana, M.D., Shany W. Martin, M.S., Julianne M. Gao, M.P.H., and Chitra M. Mehandru, M.D., for the CDC vsa19 COVID-19 Pregnancy Registry Team*

ABSTRACT
Many pregnant persons in the United States are receiving messenger RNA (mRNA) coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines, but data are limited on their safety in pregnancy.

From December 14, 2020, to February 28, 2021, we used data from the “safe after vaccination health checker” surveillance system, the v-safe pregnancy register, and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) to characterize the initial safety of mRNA COVID-19 vaccines in pregnant persons.

Results
A total of 7549 mRNA-vaccine participants 16 to 54 years of age identified as pregnant. Infection-site pain was reported most frequently among pregnant persons than among nonpregnant women, whereas headache, fatigue, chills, and fever were reported less frequently. Among 1938 participants enrolled in the v-safe pregnancy registry, 827 had a completed pregnancy, of which 115 (13.9%) resulted in a pregnancy loss and 712 (86.1%) resulted in a live birth (mostly among participants with vaccination in the third trimester). Adverse neonatal outcomes included preterm birth (in 14%), and small size for gestational age (in 12%), but neonatal deaths were rare. Although not directly comparable, calculated proportions of adverse pregnancy and neonatal outcomes in persons vaccinated against COVID-19 who had a completed pregnancy were similar to incidences reported in studies involving pregnant women that were conducted before the COVID-19 pandemic. Among 221 pregnancy-related adverse events reported to the VAERS, the most frequently reported event was spontaneous abortion (66 cases).

Conclusion
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

INTRODUCTION
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

CONCLUSIONS
Preliminary findings did not show obvious safety signals among pregnant persons who received mRNA COVID-19 vaccines. However, long longitudinal follow-up, including follow-up of large numbers of women vaccinated earlier in pregnancy, is necessary to inform maternal, pregnancy, and infant outcomes.

АиГ, Ноябрь 2021

ПРЕСС-РЕЛИЗ

17 СЕНТЯБРЯ НА ДОПУЩЕНИЯ Р. ШАМОВ, В.А. КАМЫОВ, С.А. АРСЕНОВА, В.А. ПЕТРОВА

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ОТ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

COVID-19 является опасной инфекцией во время беременности. Установлено, что заболеваемость COVID-19 выше, чем в популяции [1]. Многочисленные исследования свидетельствуют о неблагоприятных исходах беременности и высокой летальности у пациенток с COVID-19 [2–4]. Существенная сложность состоит в оценке профилактики заболевания является вакцинация.

Исход из клинической практики с помощью анализа COVID-19 на акушерские и перинатальные исходы. Мы делимся с тем, что достигнуто в последние месяцы.

Материалы и методы
Исследования включали беременных женщин или их семьи (5 беременных женщин).

Результаты
Всего было включено 10 беременных женщин. 7 из них были вакцинированы от COVID-19 во время беременности. 3 женщины не были вакцинированы.

Выводы
Исследования включали беременных женщин или их семьи (5 беременных женщин). 7 из них были вакцинированы от COVID-19 во время беременности. 3 женщины не были вакцинированы.

Выводы
Исследования включали беременных женщин или их семьи (5 беременных женщин). 7 из них были вакцинированы от COVID-19 во время беременности. 3 женщины не были вакцинированы.

Выводы
Исследования включали беременных женщин или их семьи (5 беременных женщин). 7 из них были вакцинированы от COVID-19 во время беременности. 3 женщины не были вакцинированы.

Выводы
Исследования включали беременных женщин или их семьи (5 беременных женщин). 7 из них были вакцинированы от COVID-19 во время беременности. 3 женщины не были вакцинированы.

827 беременных женщин, вакцинированных BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) и mRNA1273 (Moderna). Доля акушерских и перинатальных осложнений у женщин, вакцинированных от COVID-19 во время беременности, соответствовала показателям у невакцинированных беременных женщин.

773 беременных женщин, вакцинированных отечественными вакцинами (91,6% - Гам-КОВИД-Вак). Доля акушерских и перинатальных осложнений у женщин, вакцинированных от COVID-19 во время беременности, соответствовала показателям у невакцинированных беременных женщин.



ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЛИЯНИЮ ВАКЦИНЫ от COVID-19 на РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА

Observational Study > [Reprod Biol Endocrinol](#). 2021 May 13;19(1):69.

doi: 10.1186/s12958-021-00757-6.

Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle?

Raoul Orvieto ^{1 2 3}, Meirav Noach-Hirsh ^{4 5}, Aliza Segev-Zahav ^{4 5}, Jigal Haas ^{4 5}, Ravit Nahum ^{4 5}, Adva Aizer ^{4 5}

Affiliations + expand

PMID: 33985514 PMCID: PMC8116639 DOI: 10.1186/s12958-021-00757-6

[Free PMC article](#)

В исследование включены 36 пар пациентов, прошедших овариальную стимуляцию дважды, до и после вакцинации.

Значимых различий в исходах в овариальной стимуляции и параметрах спермограммы между группами выявлено не было.

> [Hum Reprod](#). 2021 Aug 18;36(9):2506-2513. doi: 10.1093/humrep/deab182.

Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination

Y Bentov ^{1 2 3}, O Beharier ^{1 2 3}, A Moav-Zafir ^{1 2 3}, M Kabessa ^{1 2 3}, M Godin ^{1 2 3}, C S Greenfield ^{1 2 3}, M Ketzinel-Gilad ^{1 2 3}, E Ash Broder ^{1 2 3}, H E G Holzer ^{2 3}, D Wolf ^{3 4}, E Oiknine-Djian ^{3 4}, I Barghouti ^{3 5}, D Goldman-Wohl ^{1 2 3}, S Yagel ^{1 2 3}, A Walfisch ^{1 2 3}, A Hersko Klement ^{1 2 3}

Affiliations + expand

PMID: 34364311 PMCID: PMC8385874 DOI: 10.1093/humrep/deab182

[Free PMC article](#)

В исследование включены пациентки, переболевшие COVID-19, вакцинированные от COVID-19 и не болевшие COVID-19.

Значимых различий в исходах овариальной стимуляции, овариальной функции, включая стероидогенез, и биомаркеры качества ооцитов выявлено не было.

> [Reprod Biomed Online](#). 2021 Oct 4;S1472-6483(21)00480-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.09.021.

Online ahead of print.

Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine detrimentally affect male fertility, as reflected by semen analysis?

Dror Lifshitz ¹, Jigal Haas ², Oshrit Lebovitz ², Gil Raviv ³, Raoul Orvieto ⁴, Adva Aizer ²

Affiliations + expand

PMID: 34815157 PMCID: PMC8489287 DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.09.021

В исследование включены 75 пациентов, сдавших сперму после вакцинации вакциной Pfizer.

Средняя концентрация сперматозоидов составляла $63,2 \pm 33,6 \times 10^6 / \text{мл}$, только у одного участника (1,3%) отмечалась одигоспермия по критериям ВОЗ.

Средний процент подвижности сперматозоидов составил $64,5 \pm 16,7\%$, при этом только один мужчина (1,3%) продемонстрировал снижение подвижности.

Заметных морфологических отклонений в спермограмме не было.



ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЛИЯНИЮ ВАКЦИНЫ от COVID-19 на РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА

› [JAMA](#). 2021 Jul 20;326(3):273-274. doi: 10.1001/jama.2021.9976.

Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination

Daniel C Gonzalez ¹, Daniel E Nassau ¹, Kajal Khodamoradi ¹, Emad Ibrahim ¹, Ruben Blachman-Braun ¹, Jesse Ory ¹, Ranjith Ramasamy ¹

Affiliations + expand

PMID: 34137808 PMID: PMC8293015 (available on 2021-12-17) DOI: [10.1001/jama.2021.9976](#)

В исследование включены 45 пациентов, сдавших сперму дважды, до и после вакцинации.

Параметры спермограммы после вакцинации улучшились.

› [Andrologia](#). 2021 Oct 20;e14281. doi: 10.1111/and.14281. Online ahead of print.

COVID-19 vaccination is associated with a decreased risk of orchitis and/or epididymitis in men

Chase Carto ¹, Sirpi Nackeeran ¹, Ranjith Ramasamy ¹

Affiliations + expand

PMID: 34672002 DOI: [10.1111/and.14281](#)

В исследование включены 663 774 пациентов, получивших хотя бы 1 дозу вакцины, и 9 985 154 невакцинированных мужчин (данные регистра).

В группе вакцинированных частота орхита была ниже: у 340 (0,051%) мужчин, в группе невакцинированных – у 8257 (0,083%) мужчин. ОШ = 0,568; 95% ДИ: 0,497–0,649; $p < 0,0001$.



ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ: ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНЫ от COVID-19 на РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

© Коллектив авторов, 2021

Ю.С. ДРАПКИНА, И.В. ДОЛГУШИНА, Т.В. ШАТЫАКОВ, М.А. НИКОЛАЕВА,
И.В. МЕНЖИНСКАЯ, Т.Ю. ИВАНЕЦ, А.В. КРЕЧЕТОВА,
А.М. КРАСНЫЙ, С.И. ГАМИДОВ, Г.Р. БАЙРАМОВА, Г.Т. СУХИХ

ВАКЦИНА ГАМ-КОВИД-ВАК (СПУТНИК V) НЕ ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ У МУЖЧИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. В период пандемии и масштабной вакцинации от COVID-19 особо важное значение приобретают исследования влияния различных видов вакцины на репродуктивную функцию человека. Предлагается возможность негативного воздействия вакцинации на репродуктивные органы и ткани в результате развития аутоиммунного процесса, вовлекающего гонады. В настоящее время проводятся исследования по влиянию вакцинации от коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на репродуктивную функцию мужчин и женщин. Опубликованы результаты трех исследований, в которых не было выявлено негативного влияния вакцинации на сперматогенез у мужчин.

Цель. Оценить влияние вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) на сперматогенез, гормональный профиль и уровень антифосфолипидных антител у мужчин.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 45 мужчин, которым была проведена вакцинация от COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 55 лет, отсутствие в анамнезе заболевания COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на IgG-антитела к SARS-CoV-2 перед вакцинацией, отсутствие тяжелых соматических заболеваний. Обследование пациентов проводилось дважды – непосредственно перед вакцинацией и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины. Оценивались спермограмма, проводилось определение уровня ФСТ, ЛГ, ТТГ и тестостерона общими, исследование крови с помощью иммуноферментного анализа на антифосфолипидные антитела (АФА) классов M и G к кардиолипину (аКЛ), β₂-гликопротеину-1 (β₂-ГП-1), аннексину V (aAn V), фосфатидилсерину (аФС), а также на IgG-антитела к SARS-CoV-2.

Результаты. Не было отмечено значимого изменения параметров спермограммы и уровня гормонов до и после вакцинации, в том числе у мужчин с умеренной патоспермией (олигоастено- или тератозоспермией). Уровень АФА после вакцинации не повышался по сравнению с исходным уровнем. Также не было отмечено связи динамики уровня антиспермальных антител, АФА и параметров спермограммы, что косвенно свидетельствует об отсутствии изменений репродуктивной функции, связанных с этим аутоиммунным фактором, после вакцинации у мужчин.

Заключение. Проведенное исследование является одним из первых, посвященных изучению влияния отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак на сперматогенез, гормональный профиль и уровень АФА у мужчин. Полученные результаты свидетельствуют о том, что примененные вакцины Гам-КОВИД-Вак не оказывают негативного влияния на репродуктивную функцию у мужчин.

Ключевые слова: оекторная вакцина, COVID-19, SARS-CoV-2, Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), сперматогенез, тестостерон, аутоиммунные состояния, антифосфолипидные антитела.

Вклад авторов. Долгушина И.В.: сбор и анализ анкетных данных, написание статьи, статистическая обработка данных; Драпкина Ю.С.: набор клинического материала; Гамидов С.И., Шатыков Т.В.: сбор выписок, подготовка первичной медицинской документации; Менжинская И.В.: измерение уровня аутоантител до/после вакцинации; Иванец Т.Ю.: оценка гормонального профиля до/после вакцинации; Николаева М.А.: исследование спермограммы, антиспермальных антител; Красный А.М.: исследование ДНК-фрагментации сперматозоидов; Кречетова Л.В.: оценка уровня антител к классу IgG к SARS-CoV-2; Шатыков Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р.: редактирование рукописи статьи; Сухих Г.Т.: редактирование и утверждение рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена при поддержке Благотворительного фонда «Вклад в будущее» в рамках программы-акции «Остановим коронавирус вместе».

Для цитирования: Драпкина Ю.С., Долгушина И.В., Шатыков Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 88-94 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.88-94>



© Коллектив авторов, 2021

И.В. ДОЛГУШИНА, Ю.С. ДРАПКИНА, А.В. КРЕЧЕТОВА, Т.Ю. ИВАНЕЦ,
И.В. МЕНЖИНСКАЯ, А.И. ГУС, Г.Р. БАЙРАМОВА, Г.Т. СУХИХ

ВАКЦИНА ГАМ-КОВИД-ВАК (СПУТНИК V) НЕ ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ НА ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. В литературе пока накоплено мало данных о влиянии различных видов вакцины на репродуктивную функцию человека. Возможное негативное влияние вакцины на репродуктивные органы и ткани связывают с развитием аутоиммунного процесса с вовлечением гонад. На данный момент на стадии проведения находится несколько исследований по влиянию вакцин от COVID-19 на репродуктивную функцию мужчин и женщин. Опубликованы результаты единственного исследования, в котором не было выявлено негативного влияния вакцины от COVID-19 на исход программы вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель. Оценить влияние вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) на овариальный резерв и уровень антифосфолипидных антител у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В проспективное исследование была включена 51 женщина, которой была проведена вакцинация от COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 45 лет, сохраненная менструальная функция, нормальный овариальный резерв, отсутствие в анамнезе COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на антитела IgG к SARS-CoV-2 перед вакцинацией, отсутствие беременности и серьезных соматических заболеваний. Обследование пациентов проводилось дважды – непосредственно перед вакцинацией и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины. Оценивались количество антральных фолликулов (КАФ) при УЗИ органов малого таза, проводилось определение уровня АМГ, ФСТ, ТТГ и эстродиола в крови, исследование свотворки крови на антифосфолипидные антитела (АФА) классов M и G; к кардиолипину (аКЛ), β₂-гликопротеину-1 (β₂-ГП-1), аннексину V (aAn V), фосфатидилсерину (аФС), а также IgG антитела к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Не было отмечено значимого изменения уровня гормонов и КАФ до и после вакцинации, в том числе у пациенток позднего репродуктивного возраста (>37 лет). Уровень АФА после вакцинации не отличался от исходного уровня. Также не было отмечено связи динамики уровня АФА, ФСТ и АМГ, что косвенно свидетельствует об отсутствии изменения репродуктивной функции аутоиммунного генеза под влиянием вакцинации.

Заключение. Данное исследование является первым, посвященным изучению влияния отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак на овариальный резерв и уровень АФА у женщин. Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что вакцинация женщин репродуктивного возраста вакциной Гам-КОВИД-Вак не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин.

Ключевые слова: оекторная вакцина, COVID-19, SARS-CoV-2, Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), овариальный резерв, антимюллеров гормон, фолликулоstimулирующий гормон, антифосфолипидные антитела.

Вклад авторов. Долгушина И.В.: сбор и анализ литературных данных, написание статьи, статистическая обработка данных; Драпкина Ю.С.: набор клинического материала; Менжинская И.В.: измерение уровня аутоантител до/после вакцинации; Иванец Т.Ю.: оценка гормонального профиля до/после вакцинации; Кречетова Л.В.: оценка уровня антител к классу IgG к SARS-CoV-2; Гус А.И.: анализ данных ультразвукового исследования фолликулов; Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Байрамова Г.Р.: редактирование рукописи статьи; Сухих Г.Т.: редактирование и утверждение публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена при поддержке Благотворительного фонда «Вклад в будущее» в рамках программы-акции «Остановим коронавирус вместе».

Для цитирования: Долгушина И.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Менжинская И.В., Гус А.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2021; 7: 81-86 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7.81-86>



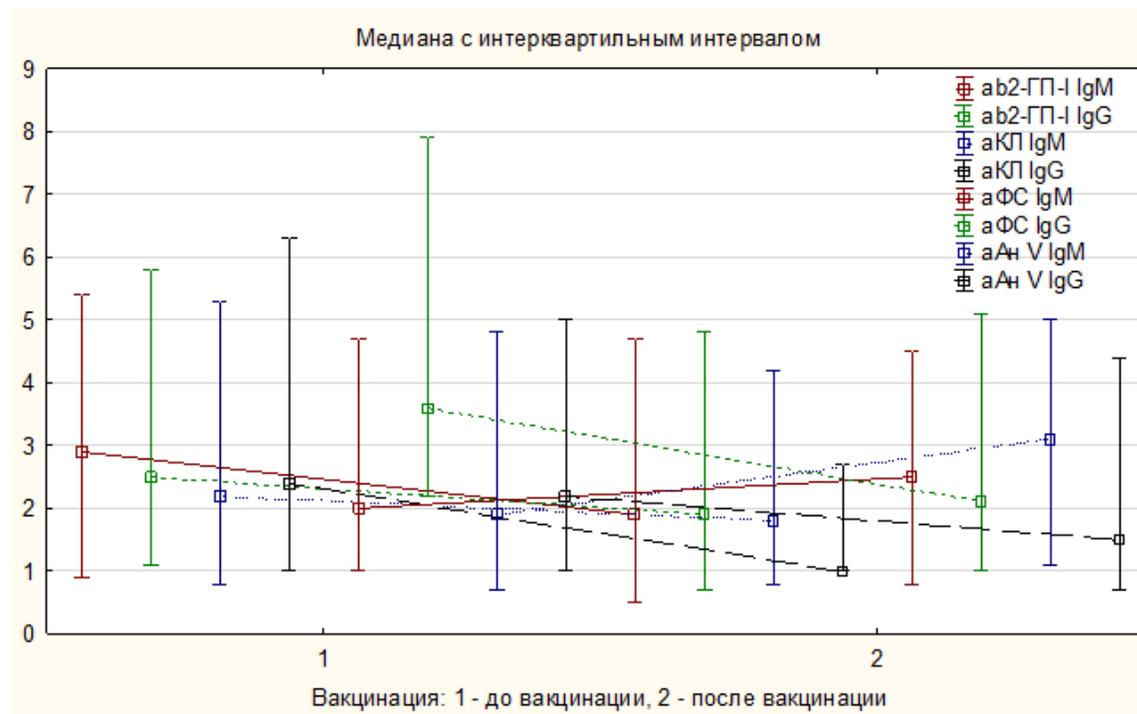


ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ: ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНЫ от COVID-19 на ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ



Это 1-е исследование, посвященное изучению влияния отечественной вакцины **Гам-КОВИД-Вак** на овариальную функцию и уровень АФА, как маркера аутоиммунных процессов, у женщин.

Вакцина **Гам-КОВИД-Вак** **НЕ оказывает негативного влияния на овариальный резерв** у женщин, в том числе у пациенток позднего репродуктивного возраста. Кроме того, не отмечается повышение уровня АФА, а также связи изменения уровня ФСГ, АМГ и АФА, что косвенно свидетельствует об **отсутствии изменения репродуктивной функции аутоиммунного генеза** под влиянием вакцины.



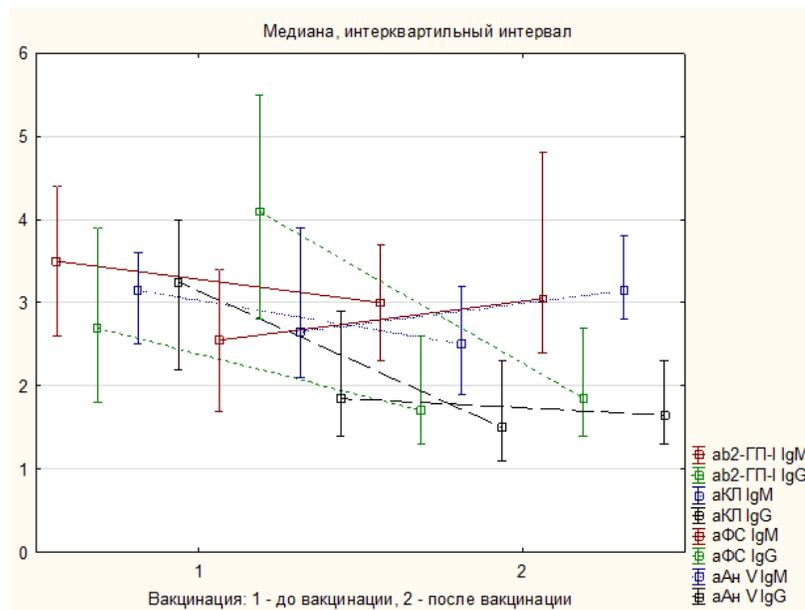
Параметр	До вакцинации	Через 90 дней после вакцинации	Парный t-критерий Вилкоксона, p-
АМГ, нг/мл	3,20 (1,89-5,00)	3,30 (2,10-4,99)	0,798
ФСГ, МЕ/л	6,60 (4,70-7,80)	6,20 (4,90-8,00)	0,542
ТТГ, МЕ/л	2,10 (1,30-2,80)	1,90 (1,60-2,80)	0,967
<u>Эстрадиол, пмоль/л</u>	169,5 (105,0-283,1)	185,0 (121,0-384,0)	0,505
КАФ	8 (6-10)	8 (5-10)	0,633



ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ: ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНЫ от COVID-19 на СПЕРМАТОГЕНЕЗ



Это 1-е исследование, посвященное изучению влияния отечественной вакцины **Гам-КОВИД-Вак** на сперматогенез, гормональный профиль и уровень АФА у мужчин.



Вакцина **Гам-КОВИД-Вак** **НЕ** оказывает **негативного** влияния на сперматогенез и гормональный профиль у **мужчин**, в том числе у мужчин с умеренной патоспермией. Вакцинация не вызывает повышения уровня АФА, а также антиспермальных антител, что косвенно может свидетельствовать об **отсутствии изменений репродуктивной функции аутоиммунного генеза** под влиянием вакцины.

Параметры спермограммы пациентов до и после вакцинации

Параметр	До вакцинации	Через 90 дней после вакцинации	Парный t-критерий <u>Вилкоксона</u> , p-
Общее количество сперматозондов в <u>эякуляте</u> (10^6 на <u>эякулят</u>)	125,4 (88,0-280,2)	178,2 (107,0-288,0)	0,131
Концентрация сперматозондов в 1 мл <u>эякулята</u> (10^6 на мл)	45,0 (25,0-83,0)	53,5 (32,0-79,0)	0,702
Общая подвижность (%)	53,5 (43,5-66,5)	54,0 (41,0-65,0)	0,339
Прогрессивная подвижность (%)	46,0 (32,5-58,0)	45,5 (28,0-60,0)	0,349
Жизнеспособность (живые сперматозонды, %)	83,0 (74,0-87,5)	83,0 (79,0-87,0)	0,144
Нормальные формы (%)	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,789
Дефект головки	40,0 (33,0-45,0)	42,0 (40,0-48,0)	0,113
<u>MAR IgG</u> %	3,0 (0,0 – 5,0)	3,0 (1,0 – 8,0)	0,161
<u>ДНК-фрагментация</u> сперматозондов, %	13,9 (11,5-17,5)	11,9 (8,6-16,8)	0,125

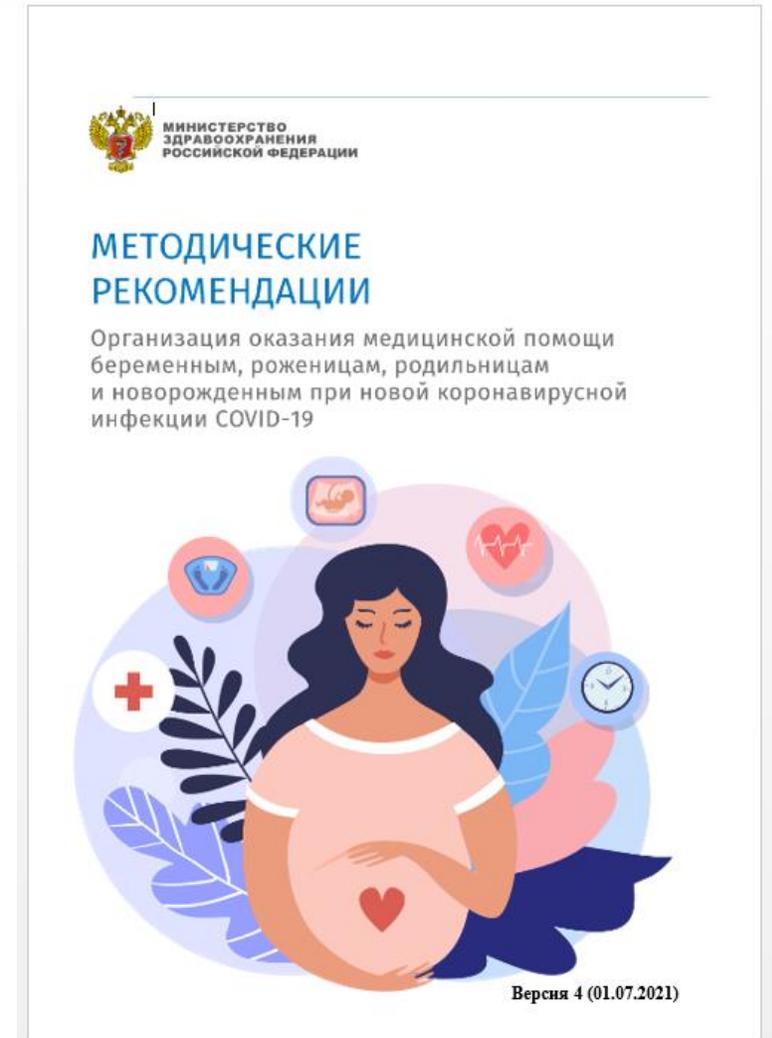
Гормональный профиль пациентов до и после вакцинации

Параметр	До вакцинации	Через 90 дней после вакцинации	Парный t-критерий <u>Вилкоксона</u> , p-
ФСГ, МЕ/л	4,80 (3,10-6,40)	4,80 (3,20-7,00)	0,323
ЛГ, МЕ/л	3,20 (2,10-4,36)	4,30 (2,60-5,50)	0,322
ТТГ, МЕ/л	2,10 (1,50-2,70)	2,30 (1,60-2,70)	0,590
Тестостерон, <u>нмоль/л</u>	9,60 (8,30-12,80)	11,80 (9,40-13,20)	0,105

ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЗ РФ по ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ, РОДИЛЬНИЦ И НОВОРОЖДЕННЫХ при COVID-19 (версия 4, 01.07.2021)

«В связи с высокой вероятностью инфицирования SARS-CoV-2 во время беременности при отсутствии достаточного титра противовирусных антител рекомендовано проведение вакцинации от COVID-19 мужчинам и женщинам репродуктивного возраста на этапе планирования рождения детей. В пользу этого свидетельствует то, что на сегодняшний день нет данных о негативном влиянии вакцин от COVID-19 на репродуктивную функцию мужчин и женщин. Также в отношении данных вакцин не описаны механизмы, которые могут снизить овариальный резерв у женщин или вызвать нарушение сперматогенеза у мужчин.

В то же время влияние перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на репродуктивную функцию человека, может быть негативной...»



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ

ФГБУ "НИЦЭМ им.
Н.Ф. ГАМАЛЕИ"
МИНЗДРАВА РОССИИ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гам-КОВИД-Вак

Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2

▼ Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инструкция подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных. Применение препарата возможно только в условиях медицинских организаций, имеющих право осуществлять вакцинопрофилактику населения в установленном порядке.

Регистрационный номер: ЛП-006395

Торговое наименование: Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2

Международное непатентованное или группировочное наименование: Вакцина для профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения

Состав на 1 дозу

Компонент I содержит:

Действующее вещество: рекомбинантные аденовирусные частицы 26 серотипа, содержащие ген белка S вируса SARS-CoV-2, в количестве $(1,0 \pm 0,5) \times 10^{11}$ частиц.

Вспомогательные вещества: три(гидроксиметил)аминметан – 1,21 мг, натрия хлорид – 2,19 мг, сахараза – 25,0 мг, полисорбат 80 – 250 мкг, магния хлорида гексагидрат – 102,0 мкг, ЭДТА динатриевая соль дигидрат – 19,0 мкг, этанол 95% – 2,5 мкл, вода для инъекций – до 0,5 мл.

Компонент II содержит:

Действующее вещество: рекомбинантные аденовирусные частицы 5 серотипа, содержащие ген белка S вируса SARS-CoV-2, в количестве $(1,0 \pm 0,5) \times 10^{11}$ частиц.

Вспомогательные вещества: три(гидроксиметил)аминметан – 1,21 мг, натрия хлорид – 2,19 мг, сахараза – 25,0 мг, полисорбат 80 – 250 мкг, магния хлорида гексагидрат – 102,0 мкг, ЭДТА динатриевая соль дигидрат – 19,0 мкг, этанол 95% – 2,5 мкл, вода для инъекций – до 0,5 мл.

Описание

Замороженный препарат

Компонент I. Раствор замороженный – плотная затвердевшая беловатого цвета масса. После размораживания: однородный бесцветный или с желтоватым оттенком слегка опалесцирующий раствор.

Показания к применению

Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых старше 18 лет.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины или вакцине, содержащей аналогичные компоненты;
 - тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
 - острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний – вакцинацию проводят через 2-4 недели после выздоровления или наступления ремиссии. При тяжелых ОРВИ, острых инфекционных заболеваниях ЖКТ – вакцинацию проводят после нормализации температуры;
 - возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности).
- Противопоказания для введения компонента II:
- тяжелые поствакцинальные осложнения (анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, судорожный синдром, температура тела выше 40 °С и т.п.) на введение компонента I вакцины.

С осторожностью

Применять вакцину с осторожностью при хронических заболеваниях печени и почек, эндокринных заболеваниях (выраженных нарушениях функции щитовидной железы и сахарном диабете в стадии декомпенсации), тяжелых заболеваниях системы кровообращения, эпилепсии и других заболеваниях ЦНС, остром коронарном синдроме и остром нарушении мозгового кровообращения, миокардитах, эндокардитах, перикардитах.

Вследствие недостатка информации вакцинация может представлять риск для следующих групп пациентов:

- аутоиммунными заболеваниями (стимуляция иммунной системы может привести к обострению заболевания, особенно следует с осторожностью относиться к пациентам с аутоиммунной патологией, имеющей тенденцию к развитию тяжелых и жизнеугрожающих состояний);
- со злокачественными новообразованиями.

Принятие решения о вакцинации должно основываться на оценке соотношения пользы и риска в каждой конкретной ситуации.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

По результатам исследований на животных, репродуктивная токсичность и тератогенность отсутствуют. Клинические исследования Гам-КОВИД-Вак при беременности не проводились. В связи с этим применять препарат Гам-КОВИД-Вак при беременности следует в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода с 22 недели беременности.

Клинические данные по применению препарата Гам-КОВИД-Вак у женщин, кормящих грудью, и младенцев отсутствуют. В настоящее время неизвестно, способны ли действующие вещества, входящие в состав вакцины, проникать в грудное молоко. Перед принятием решения о вакцинации кормящей женщины необходимо оценить риски и пользу данной вакцинации.

Способ применения и дозы

Вакцина предназначена только для внутримышечного введения. Строго запрещено внутривенное введение препарата. Вакцину вводят в дельтовидную мышцу (верхнюю треть наружной поверхности плеча). При невозможности введения в дельтовидную мышцу – препарат вводят в латеральную широкую мышцу бедра. Вакцинацию проводят в два этапа: вначале компонентом I в дозе 0,5 мл, затем, через 3 недели – компонентом II в дозе 0,5 мл.

Разрешена вакцинация препаратом Гам-КОВИД-Вак с 22-х недель беременности и в период грудного вскармливания

Successful vertical transmission of SARS-CoV-2 antibodies after maternal vaccination

1 | INTRODUCTION

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic has resulted in over 120 million cases and nearly 3 million deaths worldwide.¹ The Pfizer-BioNTech (BNT162b2) (Pfizer, Inc) mRNA vaccine was the first to be approved in the United States and received Emergency Use Authorization (EUA) from the Food and Drug Administration (FDA) on December 11, 2020.² Health care workers were prioritized to receive the vaccine, and several women who were pregnant or considering becoming pregnant were faced with the difficult decision to receive the potentially lifesaving vaccine with little data about potential effects to their fetus. The American College of Obstetrics and Gynecology and the Society for Maternal-Fetal Medicine issued a joint statement in December advocating pregnant individuals at high risk for contracting the virus should be able to decide whether they will receive the vaccination during pregnancy.³ Although there remains limited data about adverse effects to the fetus, we report a case of vertical transmission of IgG SARS-CoV-2 antibodies from a vaccinated mother to her son with no evidence of prior infection.

2 | CASE

This is a report of a 33-year-old physician who received both doses of the BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine at 29 0/7 weeks' and 32 0/7 weeks' gestation, respectively. She tolerated both doses well with only mild injection site soreness and general malaise with each. She had spontaneous labor at 38 5/7 weeks and delivered a healthy male infant with positive IgG SARS-CoV-2 antibodies in the umbilical

vein blood sample at the time of birth. The mother also had IgG SARS-CoV-2 antibodies confirmed at the time of birth. She is healthy with no prior medical conditions and one prior term birth. There was no evidence of prior SARS-CoV-2 infection in the mother who had a negative SARS-CoV-2 IgG antibody test before vaccination, and two negative nasal swab PCR tests including one prenatally and at the time of delivery (Table 1).

3 | DISCUSSION

This report of vertical transmission of SARS-CoV-2 antibodies after maternal vaccination is the second known case providing anecdotal evidence supporting the safety and benefit of maternal vaccination.⁴ Several studies have evaluated the potential of vertical transmission of SARS-CoV-2 antibodies after maternal infection.⁵⁻⁷ This includes a recent case series of 6 infants born to mothers with recent SARS-CoV-2 infection demonstrating all children had SARS-CoV-2 IgG and IgM antibodies with no adverse effects noted to date.⁷ This was further described in a recent paper in JAMA Pediatrics demonstrating neonatal titers correlate with maternal titers and timing of infection.⁸ Furthermore, a recent JAMA article demonstrated the SARS-CoV-2 mRNA vaccines were immunogenic in pregnant patients with positive titers in cord blood and breast milk and T-cell responses to SARS-CoV-2 variants of concern.⁹ Unfortunately, antibody titers were not available for the present case.

Pregnant women contracting SARS-CoV-2 infection are at increased risk of intensive care unit admission, mechanical ventilation, and death compared with age-matched non-pregnant patients.¹⁰ Furthermore, the maternal response to

TABLE 1 SARS-CoV-2 testing

Timing	Sample	Test	Result
4 weeks' prenatal	Maternal nasal swab	SARS-CoV-2 PCR	Negative
12 weeks' gestation	Maternal venous	SARS-CoV-2 IgG	Negative
38 weeks' gestation	Maternal nasal swab	SARS-CoV-2 PCR	Negative
Delivery	Umbilical vein	SARS-CoV-2 IgG	Positive
Delivery	Maternal venous	SARS-CoV-2 IgG	Positive



Case Report

Vertical transmission of maternal COVID-19 antibodies after CoronaVac vaccine: A case report

Bruno Thizon Menegali^{1(1,2)}, Fabiana Schuelter-Treviso^{1(1,2)}, Alexandre Naime Barbosa³⁽¹⁾, Talita Menegali Izidoro²⁽²⁾, Otto Henrique May Feurschuetter²⁽²⁾, Chaiana Esmeraldino Mendes Marcon^{1(1,2)} and Daisson José Treviso^{1(1,2)}

¹ Universidade do Sul de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Tubarão, SC, Brasil.

² Universidade do Sul de Santa Catarina, Faculdade de Medicina, Tubarão, SC, Brasil.

³ Universidade do Estado de São Paulo, Departamento de Doenças Infecciosas, Botucatu, SP, Brasil.

Abstract

The use of coronavirus disease 2019 RNA vaccines in pregnant women led to reports on the first cases of newborns with antibodies to sudden acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a phenomenon that was unknown when using immunizations with inactivated viruses. Thus, this study aimed to report a case of passive anti-SARS-CoV-2 immunity in a newborn through immunoprophylaxis of a pregnant woman who received the CoronaVac® vaccine in the third trimester of pregnancy. Twenty-four hours after delivery, samples were collected from the newborn and screened by enzyme immunoassays, which revealed antibodies to SARS-CoV-2.

Keywords: Coronavirus infections. Immunization passive. Vaccine.

INTRODUCTION

The novel coronavirus disease (COVID-19) is an extremely contagious respiratory transmissible disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which in adults may lead to severe viral pneumonia requiring hospitalization in about 10–15% of infected patients and a general lethality rate of 2–3%.¹ Pregnant and postpartum women are more vulnerable to severe COVID-19 infections than their non-pregnant counterparts with the same baseline characteristics.^{1,2}

The effects of COVID-19 on pregnant women and their babies are still being studied. Pregnancy alters various functions of the human body, leaving women more vulnerable to infectious diseases, including SARS-CoV-2 and its vertical transmission to the fetus; the latter has not yet been ruled out.³

SARS-CoV-2 infections present a very heterogeneous clinical scenario that may depend on the viral load and vulnerability of an infected person. Symptoms may include cough, runny nose,

fever, sore throat, and dyspnea that can vary from asymptomatic to severe respiratory failure.⁴ Although elderly people and adults with comorbidities are the most vulnerable group for aggravation and death, pregnant women and infants aged 0–1 year are also vulnerable to COVID-19 complications.^{5,6}

There are limited data regarding the safety of vaccines against COVID-19 during pregnancy. Clinical trials on their efficacy and safety did not include pregnant women; therefore, the decision to vaccinate pregnant women against COVID-19 is based on a risk–benefit ratio. In Brazil, pregnant healthcare professionals working on the frontline of the COVID-19 outbreak were immunized with CoronaVac® because this vaccine uses a known and safe technology for pregnancy as long as its use is recommended by a woman's obstetrician.⁷

This study aimed to report a case of passive transmission of anti-SARS-CoV-2 antibodies through immunoprophylaxis in pregnant women during the third trimester of pregnancy.

CASE REPORT

T.M.I, a 33-year-old physician, was multiparous. On February 23, 2021, at 34 weeks of gestation, she received the first 0.5 mL dose of the CoronaVac® vaccine (Instituto Butantan, São Paulo, Brazil) containing 600 SU of the inactivated virus antigen to SARS-CoV-2. A second dose of equal volume and composition

Антитела после
вакцинации
передаются
трансплацентарно
плоду



ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. COVID-19 неоднозначно влияет на репродуктивную функцию/фертильность мужчин и женщин. Требуется оценка отдаленных результатов.
2. COVID-19 влияет негативно на течение беременности, увеличивая риск акушерских и перинатальных осложнений и материнскую смертность.
3. Вакцинация от COVID-19 способствует снижению смертности, в том числе в группе беременных и родильниц.
4. Не доказано негативного влияния вакцинации от COVID-19 на репродуктивную функцию/фертильность мужчин и женщин.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

В подготовке доклада участвовали:

Долгушина Н.В., Павлович С.В., Шмаков Р.Г., Зиганшина М.М., Трофимов Д.Ю., Драпкина Ю.С., Романов А.Ю.