

Ocena obecności SARS-CoV-2 w jamie owodni i jamie otrzewnej, transmisji wertykalnej oraz porównanie przebiegu COVID-19 u kobiet ciężarnych i nieciężarnych.

III OPIS W JĘZYKU POLSKIM:

1. WPROWADZENIE

Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*) pandemią w dniu 11 marca 2020 roku, pozostawiając nieprzygotowane systemy opieki zdrowotnej w obliczu konieczności podjęcia odpowiednich działań. Drugi koronawirus zespołu ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2) jest przenoszony głównie drogą kropelkową (średnica cząstek kropelkowych > 5-10 μm). Możliwa jest również transmisja wirusa poprzez powierzchnie zanieczyszczone wydzielinami zakażonej osoby (tj. przez kontakt bezpośredni), a w szczególnych okolicznościach, po powstaniu cząstek aerozoli, także drogą powietrzną (średnica cząstek jest wówczas mniejsza niż 5 μm).

Laparoskopia jest metodą operacyjną wymagającą wytworzenia odmy otrzewnowej, co osiąga się poprzez napełnienie jamy brzusznej dwutlenkiem węgla. Zarówno w tym procesie, jak również podczas operacji otwartych wykonywanych z użyciem narzędzi wykorzystujących energię do cięcia tkanek lub zamykania naczyń krwionośnych, takich jak cięcie cesarskie, możliwa jest aerolizacja cząstek wirusowych i, w konsekwencji, skażenie sali operacyjnej. W celu ograniczenia ryzyka zakażeń wśród personelu medycznego, w czasie pandemii operacje planowe zostały początkowo odroczone, a w przypadku operacji nagłych i małoinwazyjnych wprowadzono dodatkowe środki mające zapobiegać transmisji zakażenia, takie jak stosowanie trokarów z wbudowanymi filtrami oraz oddymiaczy chirurgicznych.

Według dotychczasowych badań, SARS-CoV-2 jest obecny w płynie z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, plwocinie, wymazach z nosa i gardła, kale, krwi i moczu. Do tej pory nie ustalono jednak, czy SARS-COV-2 jest obecny w jamie otrzewnowej; niejasny pozostaje również mechanizm jego wydalania.

Łagodniejszy przebieg choroby i mniejsza śmiertelność (około 2%) niż w przypadku zespołu ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej (SARS) (9,5%) i zespołu oddechowego Bliskiego Wschodu (MERS) (35%), w połączeniu z wysoką zakaźnością, umożliwiły rozprzestrzenienie się tego patogenu na całym świecie.

Zakażenie SARS-CoV-2 dotyczy głównie dolnych dróg oddechowych, powodując w 85% przypadków łagodne lub umiarkowane objawy ze strony układu oddechowego. Zgłaszano również objawy sercowo-naczyniowe, nerkowe, neurologiczne, dermatologiczne i żołądkowo-jelitowe. Według dotychczasowych doniesień, starszy wiek, płeć męska, otyłość oraz współistniejące choroby przewlekłe, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i choroby układu krążenia, zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i konieczności leczenia w oddziale intensywnej terapii. Warto zauważyć, że procesy patofizjologiczne odpowiedzialne za rozwój nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy chorób układu krążenia nasilają się w drugim trymestrze i na początku trzeciego trymestru ciąży, co może predysponować kobiety ciężarne do ciężkiego przebiegu choroby. Ponadto ciąża zwiększa podatność na patogeny układu oddechowego ze względu na towarzyszące jej zmiany fizjologiczne (wyższe ustawienie przepony, zwiększone zapotrzebowanie na tlen, obrzęk dróg oddechowych związany z działaniem progesteronu), a także predysponuje kobiety do cięższego przebiegu infekcji układu oddechowego. Co więcej, w okresie tym dochodzi do modulacji

funkcjonowania układu immunologicznego w kierunku mechanizmów prozapalnych (sprzyjających procesom implantacji i placentacji) w pierwszym trymestrze, przeciwzapalnych (sprzyjających wzrostowi płodu) w drugim trymestrze, i wreszcie ponownie prozapalnych w trzecim trymestrze (w czasie przygotowania do porodu).

Różnorodność objawów klinicznych COVID-19 wynika ze wspomnianej zdolności SARS-CoV-2 do rozprzestrzeniania się do tkanek pozapłucnych, co z kolei związane jest z mechanizmem wiązania i wnikania wirusa do komórek gospodarza. Pierwszym etapem zakażenia SARS-CoV-2 jest rozpoznanie ludzkiego receptora enzymu konwertującego angiotensynę I 2 (ACEI2) na powierzchni komórek gospodarza. W fazie tej pośredniczy wirusowe białko kolca (S, ang. *spike protein*), niezbędne dla jego wirulencji. W kolejnej fazie dochodzi do aktywacji białka S, przy czym w procesie fuzji wirusa z błoną komórkową gospodarza pośredniczy przezbłonowa proteaza serynowa 2 (TMPRSS2, ang. *Transmembrane Serine Protease 2*).

Wirulencja SARS-CoV-2 obejmuje bezpośredni wirusowy efekt cytopatyczny oraz indukcję spontanicznej odpowiedzi immunologicznej gospodarza, charakteryzującej się nadmierną produkcją rozpuszczalnych mediatorów zapalnych. To zjawisko dysregulacji reakcji zapalnej, określane mianem "burzy cytokinowej", ma istotny udział w uszkodzeniu tkanek u pacjentów z COVID-19.

Transmisja wertykalna jest definiowana jako przechodzenie chorób zakaźnych lub patogenów z jednego pokolenia na drugie. Obejmuje ona przenoszenie zakażenia *in utero* w okresie przedporodowym, poprzez kontakt z krwią i wydzielinami w okresie śródporodowym oraz poprzez karmienie piersią i kontakt bezpośredni matki z dzieckiem w okresie poporodowym. Ze względu na opisany powyżej tropizm tkankowy i patomechanizm zakażenia SARS-CoV-2, istnieją obawy dotyczące możliwości transmisji wertykalnej tego wirusa.

2. CELE

1. Ocena bezpieczeństwa wykonywania laparoskopii i laparotomii u chorych z COVID-19.
2. Ocena ryzyka transmisji wertykalnej SARS-CoV-2 u kobiet z COVID-19.
3. Zbadanie różnic w przebiegu klinicznym, wynikach badań obrazowych i parametrach laboratoryjnych w przebiegu COVID-19 pomiędzy kobietami ciężarnymi i nieciężarnymi.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Materiał

3.1.1. Badanie oceny obecności SARS-CoV-2 w jamie otrzewnej, owodni oraz transmisji wertykalnej u ciężarnych w przebiegu COVID-19

Badanie oceny obecności SARS-CoV-2 w jamie otrzewnej, owodni oraz transmisji wertykalnej u ciężarnych w przebiegu COVID-19 przeprowadzono w Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie.

W okresie od 15 maja do 20 grudnia 2020 roku przyjęto do porodu lub ze wskazaniem do indukcji porodu 91 ciężarnych z zakażeniem SARS-CoV-2, które urodziły 92 dzieci. Kryterium włączenia do badania był dodatni wynik testu antygenowego lub testu RT-PCR (ang. *reverse-transcription polymerase chain reaction*) wykonanego co najwyżej 13 dni przed przyjęciem do szpitala. Brak zgody ciężarnej na udział w badaniu stanowił kryterium wyłączenia. W celu potwierdzenia

zakażenia SARS-CoV-2, u wszystkich ciężarnych kobiet w dniu przyjęcia wykonano badanie RT-PCR materiału uzyskanego z wymazu z części nosowej gardła. Wynik dodatni potwierdzono u 46 ciężarnych kobiet, które urodziły 47 noworodków.

Wymazy z części nosowej gardła u dzieci celem badania w kierunku SARS-CoV-2 pobierano dwukrotnie, podczas porodu oraz 24 godziny po porodzie (jeśli dzieci były izolowane) lub przy wypisie ze szpitala (w przypadku *rooming-in*).

W przypadku porodów przez cesarskie cięcie (n=74) z jamy owodni i jamy otrzewnej pobierano wymazy do badania SARS-CoV-2 metodą RT-PCR. Wymaz z jamy otrzewnej do badania w kierunku zakażenia SARS CoV-2 pobierany był bezpośrednio po otwarciu jamy brzusznej, przed nacięciem macicy, natomiast wymaz z jamy owodni pobierano bezpośrednio po nacięciu mięśnia macicy i przebicciu błon płodowych. Uzyskano 72 próbki płynu owodniowego i 69 próbek wymazu z płynu z jamy otrzewnej (w tym odpowiednio 39 i 37 próbek uzyskanych od ciężarnych z zakażeniem potwierdzonym w materiale z wymazu z części nosowej gardła w dzień operacji).

Amplifikację genów przeprowadzano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy z odwrotną transkryptazą w czasie rzeczywistym (RT-PCR), której celem było wykrycie następujących genów: N, E, oraz RdPd. Badanie przeprowadzono przy użyciu zestawu do wykrywania kwasu nukleinowego SARS-CoV-2 GeneProof SARS-CoV-2 PCR Kit zgodnie z protokołem Cormana.

Spośród szybkich testów antygenowych akceptowano jedynie testy uznane za odpowiednie dla celów diagnostycznych, charakteryzujące się czułością $\geq 80\%$ i swoistością $\geq 97\%$, to jest Panbio™ COVID-19 AG Rapid Test Device (Abbott) oraz Bioeasy 2019-nCoV Ag Fluorescence (Shenzhen Bioeasy Biotechnology). Wszystkie pacjentki wyraziły świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną CSK MSWiA w Warszawie.

3.1.2. Badanie porównania przebiegu klinicznego, wyników badań obrazowych i laboratoryjnych u ciężarnych i nieciężarnych z COVID-19

Do badania retrospektywnego, porównującego przebieg COVID-19 u kobiet ciężarnych i nieciężarnych włączono 52 pacjentki ciężarne hospitalizowane w Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie oraz 53 nieciężarne hospitalizowane w innych Klinikach w Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie w okresie od 15 maja 2020 roku do 26 kwietnia 2021 roku. Kryteriami włączenia do badania były: temperatura wyższa niż 39°C pomimo stosowania paracetamolu, tachypnoe z częstością oddechów przekraczającą 30 w ciągu minuty, saturacja krwi tlenem poniżej 95%, konieczność suplementacji tlenem lub krytyczny przebieg choroby. Warunkiem rozpoznania COVID-19 był dodatni wynik testu RT-PCR wykonanego w okresie nie dłuższym niż 13 dni przed przyjęciem do szpitala.

Kryterium wyłączenia stanowiła hospitalizacja ze wskazań niezwiązanych z przebiegiem COVID-19. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie.

3.2. Przebieg kliniczny choroby

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych chore zakwalifikowano do 1 z 4 grup pod względem nasilenia objawów i wyników badań: o przebiegu łagodnym (bezobjawowym lub z obecnością kaszlu, gorączki, duszności, zmęczenia, bólów mięśni głowy, nudności, wymiotów, biegunki), o przebiegu umiarkowanym (z klinicznymi i radiologicznymi cechami zajęcia płuc), o przebiegu ciężkim (z niewydolnością oddechową), lub o przebiegu krytycznym (u pacjentek z ARDS, objawami wstrząsu, niewydolnością wielonarządową lub utratą przytomności).

3.3. Postępowanie

3.3.1 Badanie oceny obecności SARS-CoV-2 w jamie otrzewnej, owodni oraz transmisji wertykalnej u ciężarnych w przebiegu COVID-19

W początkowym okresie pandemii, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, w przypadku zakażenia SARS-CoV-2 u rodzącej ciąży rozwiązywano cięciem cesarskim, z wyjątkiem sytuacji, gdy poród był zaawansowany, dynamiczny lub rokujący zakończenie w krótkim czasie. W miarę pojawiania się nowych danych, wskazania do cięcia cesarskiego rozszerzono o współwystępowanie ciężkich lub krytycznych objawów COVID-19 (takich jak nasilająca się duszność, niewydolność oddechowa skutkująca koniecznością wentylacji mechanicznej czy niewydolność wielonarządowa).

W trakcie pandemii wprowadzono ponadto zakaz uczestniczenia osoby bliskiej w porodzie i odwiedzin, zachęcając jednocześnie do wsparcia emocjonalnego z wykorzystaniem alternatywnych metod, takich jak wideorozmowy. Noworodki urodzone przez kobiety, u których przed porodem rozpoznano COVID-19, były traktowane jako podejrzane o zakażenie, a zatem niezwłocznie izolowane od matki i zdrowych niemowląt oraz badane w kierunku zakażenia SARS-CoV-2. Po dokładnej ocenie stanu zdrowia ciężarnych i noworodków, na życzenie pacjentki w miarę możliwości wprowadzano opcję *rooming-in* oraz karmienie piersią.

3.3.2 Badanie porównania przebiegu klinicznego, wyników badań obrazowych i laboratoryjnych u ciężarnych i nieciężarnych z COVID-19

Przy przyjęciu do szpitala u wszystkich kobiet wykonano badanie morfologii krwi obwodowej, badanie moczu, badanie układu krzepnięcia, biochemiczne badanie krwi, a w przypadku podejrzenia umiarkowanej, ciężkiej lub krytycznej postaci COVID-19 również tomografię komputerową klatki piersiowej bez podania środka kontrastowego.

3.4. Analiza danych

3.4.1 Badanie oceny obecności SARS-CoV-2 w jamie otrzewnej, owodni oraz transmisji wertykalnej u ciężarnych w przebiegu COVID-19

Analiza danych obejmowała:

- w przypadku ciężarnych: wiek, tydzień ukończenia ciąży, BMI, występowanie chorób współistniejących, przebieg choroby, wskazania do cięcia cesarskiego, śmierć ciężarnej lub położnicy;
- w przypadku noworodków: występowanie porodu przedwczesnego, punktację APGAR w 1 i 5 min, potrzebę przyjęcia do noworodkowego oddziału intensywnej terapii, występowanie masy urodzeniowej <2500g, objawy choroby COVID-19, sepsę, śmierć noworodka.

Oszacowanie częstości zakażeń w populacji i analiza statystyczna

Szacunkowe dane dotyczące zapadalności na COVID w okresie objętym badaniem uzyskano z oficjalnych danych dostępnych na stronach polskiego rządu. Dane analizowano przy użyciu programu Microsoft Excel.

3.4.2 Badanie porównania przebiegu klinicznego, wyników badań obrazowych i laboratoryjnych u ciężarnych i nieciężarnych z COVID-19

Analizie poddano następujące zmienne: wiek pacjentek, masę ciała, wzrost, wskaźnik masy ciała (BMI), istniejące wcześniej schorzenia (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy, astma), objawy, wyniki badania przedmiotowego, stan ciąży i wiek ciążowy w momencie zgłoszenia

się do szpitala.

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu programu statystycznego Statistica 13.1 (StatSoft Polska). Do opisu badanych grup użyto wartości średnich i odchyłeń standardowych, w przypadku rozkładów skośnych jako miarę tendencji centralnej obliczono medianę, a rozrzut przedstawiono za pomocą 25 i 75 percentyla rozkładu, w przypadku zmiennych jakościowych dane przedstawiono jako odsetek. Po ocenie normalności rozkładów zmiennych objaśniających przy pomocy testu Shapiro-Wilka wykonano analizę porównawczą poszczególnych grup. W przypadku zmiennych, które nie spełniały założenia o rozkładzie zbliżonym do normalnego do porównania grup użyto testu U Manna Whitneya, w przypadku zmiennych spełniających założenie rozkładu normalnego do porównania użyto testu t-Studenta. W przypadku zmiennych jakościowych do porównania częstości występowania badanych cech w grupach zastosowano test chi - kwadrat. W przypadkach gdy częstość oczekiwana w teście chi kwadrat była mniejsza niż 5, zastosowano test dokładny Fischera Różnice uznawano za istotne statystycznie przy $p < 0,05$.

4. WYNIKI

4.1. Badanie SARS-CoV-2 w jamie otrzewnej

Do badania włączono 69 pacjentek. Badanie w kierunku obecności SARS-CoV-2 RNA w materiale z wymazu z części nosowej gardła dało wynik dodatni u 37 chorych. W tej grupie, jak również u 32 pacjentek, u których nie potwierdzono obecności SARS-CoV-2 metodą RT-PCR w dniu operacji, w żadnej z próbek płynu otrzewnowego nie stwierdzono obecności RNA wirusa SARS-CoV-2. Badanie przeprowadzono w czasie, gdy częstość występowania zakażenia COVID w Polsce szacowana była na 0,006%.

4.2. Badanie transmisji wertykalnej

W okresie objętym badaniem przyjęto do szpitala łącznie 91 ciężarnych rodzących lub ze wskazaniami do indukcji porodu, które były zakażone SARS-CoV-2. U każdej z nich wykonano badanie potwierdzające status SARS-CoV-2 za pomocą dodatniego wyniku badania wymazu z nosogardła metodą rRT-PCR, a u 47 pacjentek potwierdzono rozpoznanie zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Te czterdzieści siedem ciężarnych kobiet zostało włączonych do badania i urodziło 48 noworodków. W przypadku porodu przez cięcie cesarskie ($n = 41$) z jamy owodni pobrano wymaz do badania SARS-CoV-2 rRT-PCR, uzyskując 39 próbek. Wszystkie wymazy, zarówno z jamy owodniowej, jak i z części nosowej gardła, w tym pobrane przy porodzie, 24 godziny po porodzie (gdy dzieci były izolowane) oraz przy wypisie (gdy stosowano *rooming-in*), dały wynik negatywny.

4.3 Badanie porównania przebiegu klinicznego, wyników badań obrazowych i laboratoryjnych u ciężarnych i nieciężarnych z COVID-19

Mediana wieku ciążowego wynosiła 30 tygodni i wahała się od 17 do 37 tygodni. Średni wiek pacjentek wynosił $31,9 \pm 4,79$ roku, mediana masy ciała 77 kg, zaś mediana BMI 28,36 kg/m². Głównymi objawami klinicznymi były duszność ($n=48, 92,31\%$), kaszel ($n=47, 90,38\%$), gorączka ($n=33, 63,46\%$), zmęczenie ($n=22, 42,31\%$) i bóle mięśni ($n=22, 42,31\%$). W grupie ciężarnych częściej występowała duszność i kaszel, a rzadziej biegunka. Choroby współistniejące obejmowały cukrzycę ($n=9, 17,65\%$), nadciśnienie tętnicze ($n=5, 10,00\%$), astmę ($n=2, 3,85\%$) i niedoczynność tarczycy ($n=18, 35,29\%$), przy czym ta ostatnia występowała częściej w grupie ciężarnych. Dziewięć (17,31%) przypadków zakwalifikowano jako łagodny przebieg COVID-19. Umiarkowany, ciężki i krytyczny przebieg COVID-19 obserwowano odpowiednio w 25 (48,08%), 17 (32,69%) i 1 (1,92%)

przypadków. Mediana czasu od wystąpienia objawów COVID-19 do przyjęcia do szpitala wynosiła 7 dni, zaś mediana czasu hospitalizacji wynosiła 8 dni. Mediana odsetka zajęcia płuc w badaniu CT wynosiła 20%. Czterdzieści dwie (80,77%) ciężarne pacjentki z grupy COVID-19 wymagały suplementacji tlenem, a 9 (17,31%) wymagało terapii wysokoprzepływowej. Mediana przepływu tlenu wynosiła 4 l/min i była istotnie wyższa niż w grupie nieciążarnych. Przyjęcie na OIT było konieczne w 2 (3,85%) przypadkach. Żadna z analizowanych pacjentek nie wymagała wentylacji mechanicznej. W sześciu (11,5%) przypadkach poród nastąpił w 29, 32, 35, 36, 36 i 37 tygodniu ciąży. Porównując wyniki badań laboratoryjnych z grupą nieciążarną, u ciężarnych stwierdzono wyższe wartości leukocytów, neutrofilów, CRP, prokalcytoniny, IL-6, D-dimerów i fibrynogenu oraz istotnie niższe wartości hemoglobiny, limfocytów, płytek krwi, NT pro-BNP, wapnia, ferrytyny, kreatyniny, mocznika, magnezu, sodu i czasu protrombinowego.

5. WNIOSKI

1. Na podstawie przeprowadzonego badania można wnioskować, że zarówno laparoscopia i laparotomia u chorych zakażonych SARS-CoV-2 wiąże się z małym prawdopodobieństwem przeniesienia wirusa na pracowników ochrony zdrowia w warunkach sali operacyjnej.
2. Wydaje się, iż wyniki tego badania można ekstrapolować na inne niż kobiety ciężarne grupy pacjentów wymagających leczenia operacyjnego w trakcie pandemii COVID-19, być może również na inne typy zakażeń wirusowych przenoszonych drogą oddechową.
3. W przeprowadzonym badaniu nie wykazano żadnego prawdopodobnego ani potwierdzonego przypadku transmisji wertykalnej SARS-CoV-2.
4. Wyniki okołoporodowe zarówno matek zakażonych SARS-CoV-2, jak i urodzonych dzieci były dobre, co mogło wiązać się z przyjętym przez nas postępowaniem.
5. Dyskusja na temat przyszłych kierunków postępowania z pacjentkami z COVID-19 w celu zminimalizowania okołoporodowej transmisji wertykalnej nadal jest otwarta, a ze względu na pojawianie się nowych mutacji wirusa SARS-CoV-2, niezbędne może być przyjęcie polityki ścisłej kontroli zakażeń nawet w przypadku pacjentów bezobjawowych.
6. Jako, że konieczność hospitalizacji ciężarnych zakażonych SARS-CoV-2 obserwuje się najczęściej w trzecim trymestrze ciąży, wszystkie kobiety ciężarne powinny być zaszczepione przed 30 tygodniem ciąży.
7. U kobiet ciężarnych, u których rozpoznano COVID-19, nie obserwowano cięższego przebiegu choroby niż u wśród pacjentek nieciążarnych, co jednak mogło wynikać z małej liczebności próby i niedoskonałości metod pomiarowych.
8. Objawy kliniczne COVID-19 były podobne w obu kohortach, a niektóre z nich, takie jak duszność czy zmęczenie, mogły pokrywać się z objawami prawidłowej ciąży.
9. Wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych są podobne w grupie ciężarnych i nieciążarnych.
10. Obserwowane odchylenia w badaniach laboratoryjnych, takich jak parametry układu krzepnięcia, morfologia krwi obwodowej oraz parametry biochemiczne, mogą wynikać z procesów fizjologicznych związanych z ciążą.
11. Umiarkowany i ciężki przebieg kliniczny COVID-19 u kobiet ciężarnych wiąże się z wyższym poziomem markerów stanu zapalnego, poza ferrytyną w surowicy, niż u kobiet nieciążarnych, co może być częściowo tłumaczone nałożeniem się zachodzących w ciąży zmian w układzie immunologicznym i niedokrwistości z niedoboru żelaza.
12. Biomarkery uszkodzenia serca i mięśni, a także funkcji nerek mierzone w momencie przyjęcia do szpitala mogą nie być dobrymi predyktorami przebiegu klinicznego COVID-19 u ciężarnych, jednak konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w tym kierunku.

IV OPIS W JĘZYKU ANGIELSKIM

1. INTRODUCTION

The World Health Organization declared coronavirus disease 2019 (COVID-19) as a pandemic on March 11, 2020, and the unprepared healthcare systems were left struggling to mount an adequate response. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is primarily transmitted through respiratory droplets (droplet particles being $> 5\text{--}10\ \mu\text{m}$ in diameter). It can also be transmitted through surfaces contaminated with the secretions of an infected person (i.e., via direct contact). Airborne transmission ($< 5\ \mu\text{m}$ in diameter droplet nuclei) may take place in specific circumstances, where aerosol particles are produced.

Laparoscopic surgery is a method that requires creating a pneumoperitoneum by inflating the abdominal compartment with carbon dioxide. In this process, as well as during open surgeries, such as cesarean section, using energy-based tools for cutting tissue or sealing blood vessels, there exists the potential for the aerosolization of viral particles and contamination of the operating theater. Because of the pandemic, all scheduled surgeries were initially postponed, and special approaches for emergency and minimally invasive surgery such as the use of built-in-filter trocars or surgical smoke evacuators were introduced to reduce virus transmission to health personnel. However, it is not yet known whether the SARS-COV-2 virus is present in the peritoneal cavity, and its excretory mechanism remains unclear.

SARS-CoV-2 is present in bronchoalveolar lavage fluid, sputum, nasal and pharyngeal swabs, faeces, blood, and urine. Its less severe course of illness and lower fatality rate (of approximately 2%) than severe acute respiratory syndrome (SARS) (9.5%) and Middle East respiratory syndrome (MERS) (35%), combined with its high infectivity, has enabled the pathogen to spread worldwide. Infection with SARS-CoV-2 mainly affects the lower respiratory tract, causing mild to moderate respiratory symptoms in 85% of cases. Cardiovascular, renal, neurologic, dermatologic, and gastrointestinal manifestations have also been reported. Increasing age, male sex, obesity, and other comorbidities such as hypertension, diabetes, and cardiovascular diseases, all increase the frequency of disease progression toward greater clinical severity and intensive care unit admission. Pathophysiological processes responsible for developing hypertension, diabetes, or cardiovascular diseases escalate during the second trimester and the beginning of the third trimester and may predispose pregnant women to a severe course of illness. Pregnancy enhances susceptibility to respiratory pathogens because of physiologic changes (higher diaphragm position, increased oxygen demand, and progesterone-related edema of the respiratory tract) and predispose women to complications from respiratory infections leading to maternal and fetal mortality and morbidity. In addition, an immunologic modulation occurs, from a pro-inflammatory state (favorable to the implantation and placentation process) during the first trimester to an anti-inflammatory condition (favorable for fetal growth) during the second trimester, finally reaching a second pro-inflammatory state during the third trimester (in preparation for delivery).

The fact that SARS-CoV-2 has the potential to spread to different extrapulmonary tissues, based on the mechanisms of infection and virus tropism to various determinants, has an impact on the clinical outcomes. The first step of SARS-CoV-2 infection is recognition of the human receptor angiotensin I-converting enzyme 2 (ACE2) on the surface of host cells. This phase is mediated by the viral spike (S) protein which is essential for its virulence. Secondly, activation of the S protein

takes place. Fusion of the viral and cellular membranes is mediated by transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2).

SARS-CoV-2 virulence involves a direct viral cytopathic effect and the induction of a spontaneous immune response characterized by excessive production of soluble inflammatory mediators. This phenomenon has been termed the "cytokine storm" and as a dysregulated inflammatory response is involved in tissue damage in COVID-19 patients.

Vertical transmission is defined as the passage of infectious diseases or pathogens from one generation to another. It includes transmission in utero during the antepartum period, the intrapartum period by exposure to blood and secretions, and the postpartum period via breastfeeding and direct contact. There is concern over vertical transmission due to the known tissue tropism and infection pathomechanism of SARS-CoV-2.

2. AIMS

1. To evaluate the safety of performing laparoscopy and laparotomy in patients with COVID-19.
2. To assess the risk of vertical transmission of SARS-CoV-2 in women with COVID-19.
3. To investigate the differences in clinical course, imaging findings and laboratory parameters in COVID-19 between pregnant and non-pregnant women.

3. METHODS

3.1 Material

3.1.1 Study to evaluate the presence of SARS-CoV-2 in the peritoneal cavity, amniotic cavity, and vertical transmission in pregnant women in the course of COVID-19

A study to evaluate the presence of SARS-CoV-2 in the peritoneal cavity, amniotic cavity, and vertical transmission in pregnant women with COVID-19 was conducted at the Department of Obstetrics, Women's Diseases, and Gynecologic Oncology of the Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw.

Between May 15 and December 20, 2020, 91 pregnant women with SARS-CoV-2 infection were admitted for labor or with indication for labor induction and delivered 92 infants. Inclusion criteria were a positive antigen test or reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test performed at most 13 days before admission. Failure of the pregnant woman to consent to participate in the study was an exclusion criterion. To confirm SARS-CoV-2 infection, RT-PCR of material obtained from a nasopharyngeal swab was performed in all pregnant women on the day of admission. A positive result was confirmed in 46 pregnant women who delivered 47 newborns. Nasopharyngeal swabs from infants for SARS-CoV-2 were collected twice during delivery and 24 hours after delivery (if infants were isolated) or at hospital discharge (in case of rooming-in). For deliveries by cesarean section (n=74), swabs were collected from the amniotic cavity and peritoneal cavity for SARS-CoV-2 RT-PCR test. The peritoneal cavity swab for SARS-CoV-2 infection was collected immediately after opening the abdominal cavity, before uterine incision. Swab from the amniotic cavity was collected immediately after the uterine muscle incision and puncture of the fetal membranes. All samples were collected in viral transport medium. Seventy-two amniotic fluid samples and 69 peritoneal cavity fluid swab samples were obtained (including 39 and 37 samples, respectively, obtained from pregnant women with infection confirmed by nasopharyngeal swab material on the day of surgery).

Gene amplification was performed by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) to detect the following genes: N, E, and RdP. The assay was performed using the GeneProof SARS-CoV-2 Nucleic Acid Detection Kit according to the Corman protocol. Among the

rapid antigen tests, only tests considered suitable for diagnostic purposes with sensitivity $\geq 80\%$ and specificity $\geq 97\%$ were accepted, that is, Panbio™ COVID-19 AG Rapid Test Device (Abbott) and Bioeasy 2019-nCoV Ag Fluorescence (Shenzhen Bioeasy Biotechnology). All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was approved by the Bioethics Committee of the CSK MSWiA in Warsaw.

3.1.2 Study comparing the clinical course, imaging and laboratory findings in pregnant and non-pregnant women with COVID-19

For the retrospective study comparing the course of COVID-19 in pregnant and non-pregnant women, pregnant patients hospitalized in the Department of Obstetrics, Women's Diseases and Gynecological Oncology at the Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw and non-pregnant patients hospitalized in other Clinics at the Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw were included. A total of 52 pregnant and 53 non-pregnant women with SARS-CoV-2 infection were enrolled from May 15, 2020 to April 26, 2021. Inclusion criteria were temperature $>39^{\circ}\text{C}$ despite paracetamol, tachypnoea $>30/\text{min}$, $\text{SaO}_2 <95\%$, oxygen requirement or critical illness. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by a positive RT-PCR test performed no more than 13 days before hospital admission.

Exclusion criteria were hospital admissions for indications other than those reflecting worsening COVID-19. Approval for the study was obtained from the Bioethics Committee at the Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw.

3.2 Clinical course of the disease

According to the guidelines of the Polish Society of Epidemiologists and Infectious Disease Physicians, patients were classified into 1 of 4 groups according to the severity of symptoms and examination results: mild course (asymptomatic or with the presence of cough, fever, dyspnea, fatigue, myalgia, headache, nausea, vomiting, diarrhea), moderate course (with clinical and radiological features of lung involvement), severe course (with respiratory failure), or critical course (in patients with ARDS, symptoms of shock, multi-organ failure, or loss of consciousness).

3.3 Procedures

3.3.1 Study to assess the presence of SARS-CoV-2 in the peritoneal cavity, amniotic cavity, and vertical transmission in pregnant women during COVID-19

In the early stages of the pandemic, according to the recommendations of the Polish Society of Gynecology, pregnant women with COVID-19 infections during labour, except for situations where the infection was either advanced or dynamic, or the labour was coming to an end, underwent caesarean section. As new data emerged, premature delivery and caesarean section were indicated for patients with severe or critical symptoms (such as worsening dyspnea, respiratory failure resulting in the need for mechanical ventilation, or multiple organ failure). Visitors were prohibited during labour and delivery. Emotional support and patient–visitor interactions used non-contact alternatives, and video-calls were encouraged. Newborns born to women diagnosed with COVID-19 were treated as suspected infected and therefore immediately isolated from the mother and healthy infants and tested for SARS-CoV-2 infection. After careful assessment of the health status of the pregnant women and newborns, rooming-in and breastfeeding options were introduced if requested by the patient.

3.3.2 Study of comparison of clinical course, imaging and laboratory findings in pregnant and non-pregnant women with COVID-19

On admission, all women underwent blood test, urine test, coagulation test, biochemical blood test and CT scan (without contrast) for suspected moderate, severe or critical COVID-19.

3.4 Data analysis

3.4.1 Study to evaluate the presence of SARS-CoV-2 in the peritoneal cavity, amniotic cavity and vertical transmission in pregnant women in COVID-19.

Data analysis includes:

-for pregnant women: age, week of gestational completion, BMI, presence of comorbidities, course of illness, indication for caesarean section, death of pregnant or postpartum woman;
-for newborns: occurrence of preterm delivery, APGAR score at 1 and 5 min, need for neonatal intensive care unit admission, occurrence of birth weight <2500g, COVID-19 symptoms, sepsis, neonatal death.

Estimates of COVID incidence during the study period were obtained from official Polish government website. Data were analyzed using Microsoft Excel.

3.4.2 Study of comparison of clinical course, imaging and laboratory findings in pregnant and non-pregnant women with COVID-19

At admission, all the women underwent blood test, urine test, coagulation test, biochemical blood test, and computed tomography (without contrast) in cases where moderate, severe, or critical forms of COVID-19 were suspected.

The following variables were analyzed: patient age, weight, height, body mass index (BMI), pre-existing medical conditions (diabetes mellitus, hypertension, hypothyroidism, asthma), symptoms, physical examination results, pregnancy status, and gestational age at the initial presentation. Statistical analysis was performed using Statistica 13.1 statistical software (StatSoft Poland). Mean values and standard deviations were used to describe the study groups; in case of skewed distributions the median was calculated as a measure of central tendency, and the scatter was presented using the 25th and 75th percentile of the distribution; and in case of qualitative variables the data were presented as a percentage. After assessing the normality of the distributions of the explanatory variables using the Shapiro-Wilk test, a comparative analysis of each group was performed. For variables that did not meet the assumption of near normal distribution, the Mann Whitney U test was used to compare groups; and for variables that met the assumption of normal distribution, the Student's t test was used for comparison. In case of qualitative variables, the chi-squared test was used to compare the frequencies of the studied characteristics in groups. Fisher's exact test was applied when the expected number of frequencies in the chi-square test was less than 5. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$

4. RESULTS

4.1 Peritoneal SARS-CoV-2 study

Sixty-nine female patients were included in the study. Testing for SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal swab specimens was positive in 37 patients. In this group, as well as in 32 patients in whom SARS-CoV-2 was not confirmed by RT-PCR on the day of surgery, all peritoneal fluid samples were negative for SARS-CoV-2 RNA. This study was conducted at a time when the prevalence of COVID infection in Poland was estimated at 0.006%.

4.2 Vertical transmission study

During the study period, a total of 91 pregnant women in labor or with indications for induction of

labor who were infected with SARS-CoV-2 were admitted to the hospital. Each of them was screened to confirm SARS-CoV-2 status by positive nasopharyngeal swab by rRT-PCR, and 47 patients were confirmed to have a diagnosis of SARS-CoV-2 infection. These forty-seven pregnant women were included in the study and delivered 48 newborns. For cesarean delivery (n = 41), swabs were collected from the amniotic cavity for SARS-CoV-2 rRT-PCR, yielding 39 samples. All swabs from the amniotic cavity, as well as all swabs from the nasopharyngeal cavity, both taken at birth and 24 hours after birth (when babies were isolated) or at discharge (when they were rooming-in) were negative.

4.3 Study comparing clinical course, imaging and laboratory findings in pregnant and non-pregnant women with COVID-19

The median gestational age was 30 (IQR=7) weeks and ranged from 17 to 37 weeks. The mean age of patients was 31.9 ± 4.79 years, median body weight was 77 kg, and median BMI was 28.36 kg/m². The main clinical manifestations were dyspnea (n=48, 92.31%), cough (n=47, 90.38%), fever (n=33, 63.46%), fatigue (n=22, 42.31%), and myalgia (n=22, 42.31%). Dyspnea and cough were more common in the pregnant group, and diarrhea was less common. Comorbidities included diabetes (n=9, 17.65%), hypertension (n=5, 10.00%), asthma (n=2, 3.85%), and hypothyroidism (n=18, 35.29%), the latter being more common in the pregnant cohort. Nine (17.31%) cases were classified as mild COVID-19, with moderate, severe, and critical COVID-19 accounting for 25 (48.08%), 17 (32.69%), and 1 (1.92%) cases, respectively. The median duration of hospitalization was 8 (range 2-23) days. The median time from onset of SARS-CoV-2 symptoms was 7 (range 1-23) days. The median percentage of lung involvement on CT scan was 20%. Forty-two (80.77%) pregnant patients in the COVID-19 group required oxygen supplementation, and 9 (17.31%) required high-flow therapy. The median oxygen flow rate was 4 (IQR=4.5) L/min, which was significantly higher than that of the non-pregnant group. ICU admission was necessary in 2 (3.85%) cases, None of the analyzed patients required mechanical ventilation. In six (11.5%) cases, delivery occurred at 29, 32, 35, 36, 36 and 37 weeks of gestation. Comparing the laboratory results with the non-pregnant group, higher levels of leukocytes, neutrophils, CRP, procalcitonin, IL-6, D-dimers and fibrinogen and significantly lower levels of hemoglobin, lymphocytes, platelets, NT pro-BNP, calcium, ferritin, creatinine, urea, magnesium, sodium and prothrombin time were found in the pregnant cohort.

5. CONCLUSIONS

1. It can be concluded from this study that both laparoscopy and laparotomy in patients infected with SARS-CoV-2 are associated with a low likelihood of virus transmission to health care workers in the operating room setting.
2. It appears that the findings of this study can be extrapolated to groups of patients other than pregnant women requiring surgery during the COVID-19 pandemic, possibly including other types of respiratory viral infections.
3. There was no probable or confirmed case of SARS-CoV-2 vertical transmission in this study.
4. The perinatal outcomes of both the SARS-CoV-2 infected mothers and the babies born were good, which may have been related to the management we adopted.
5. The future management of patients with COVID-19 to minimise perinatal vertical transmission is still open to debate and that a policy of strict infection control even in asymptomatic patients may be necessary given the emergence of new mutations of SARS-CoV-2.
6. The majority of pregnant women infected with SARS-CoV-2 require medical surveillance during the third trimester of pregnancy, so all pregnant women should be vaccinated before 30 weeks of

gestation.

7. Pregnant women diagnosed with COVID-19 did not have a more severe course of disease than their non-pregnant counterparts, likely due to a small sample of patients and imperfect measurement methods.

8. The clinical manifestations of COVID-19 disease were similar in both cohorts, and some of them, such as dyspnea and fatigue, may have overlapped with symptoms of normal pregnancy.

9. Laboratory and imaging findings were similar in the pregnant and nonpregnant groups.

10. Laboratory results of coagulation, morphology or serum ion levels may be explained by physiological processes related to pregnancy.

11. The moderate to severe clinical course of COVID-19 in pregnant women is associated with higher levels of inflammatory markers, except serum ferritin, than in non-pregnant women, which may be partly explained by the superimposition of immunological features and iron deficiency anemia.

12. Biomarkers of cardiac and muscle damage, as well as renal function, may not be good predictors of the clinical course of COVID-19 in pregnant women on admission, but further studies are needed.