

*На правах рукописи*

**ГРОМЕНКО Регина Ильдаровна**

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ И  
РОДИЛЬНИЦ**

**3.1.4. – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Уфа – 2023**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
**Сахаутдинова Индира Венеровна**

**Официальные оппоненты:**

**Кравченко Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1

**Синчихин Сергей Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_— часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

**Ученый секретарь**  
**диссертационного совета,**  
**доктор медицинских наук**

**М.М. Валеев**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 была впервые зарегистрирована 31 декабря 2019 г. в г. Ухань, Китай. Три месяца спустя Генеральный директор ВОЗ объявил COVID-19 глобальной пандемией. Нынешняя вспышка COVID-19 одновременно похожа и отличается от предыдущих вспышек особенностями тяжелого острого респираторного синдрома (SARS; 2002–2003 гг.) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS; 2012–настоящее время) (Pettirosso E. et al., 2020).

Известно, что в период гестации в организме беременной происходит ряд физиологических изменений. Одним из них является адаптационно-приспособительные механизмы в системе гемостаза. Эти процессы направлены на поддержание функции плаценты и на предупреждение кровотечения в родах. При этом наблюдается повышение уровня фибриногена и концентрации факторов свертывания (Перетятко Л.П. и др., 2019).

Новая инфекция коснулась уязвимых групп населения, в т.ч. беременных и лиц с хронической соматической патологией. НКВИ у беременных может вызвать системное воспаление и коагулопатию, а также повышает риски развития тромботических осложнений и ДВС-синдрома. Связанная с COVID-19, коагулопатия включает лабораторные изменения свертываемости крови, тромбоз и кровотечение. Значительное повышение Д-димера рассматривается медицинским сообществом как плохой прогностический признак (Surbek D. et al., 2020; Iba T. et al., 2021). На сегодняшний день имеются противоречивые данные о влиянии НКВИ на систему гемостаза у беременных с COVID-19. Международное общество по тромбозу и гемостазу подчеркивает необходимость определения протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, Д-димера, фибриногена, тромбоцитов у беременных для ранней диагностики и профилактики тромботических событий, которые могут привести как к материнской, так и неонатальной смертности вследствие развития осложнений беременности и инфекции (Ahmed S. et al., 2020; Martinelli I. et al., 2020; Mohammadi S. et al., 2020).

В связи с возникновением случаев кровотечений, тромбоза глубоких вен, изменения, происходящие в коагуляционном звене гемостаза у беременных при НКВИ COVID-19, требуют продолжения исследований.

**Цель исследования.** Улучшение акушерских и перинатальных исходов беременности при новой коронавирусной инфекции COVID-19 путем внедрения разработанного алгоритма

ведения беременных, инфицированных SARS-COV-2, с учетом оценки состояния системы гемостаза.

#### **Задачи исследования:**

- 1) Изучить особенности течения беременности и перинатальных исходов у женщин с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.
- 2) Оценить изменения отдельных параметров системы гемостаза и С-реактивного белка в динамике при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных и родильниц.
- 3) Выявить влияние дефицита уровня фолиевой кислоты, витамина Д, железа на частоту встречаемости у беременных новой коронавирусной инфекции COVID-19.
- 4) Разработать алгоритм ведения беременных пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от степени тяжести инфекции, оценить его эффективность и внедрить в акушерской практике.

#### **Методология и методы исследования**

Основой методологии исследования являлся системный подход: определялись этапы работы, методы исследования, выбирались объекты и предметы изучения, применялись общенаучные методы познания: наблюдение, сравнение, анализ полученных данных, обобщение с формулировкой выводов, описание в сочетании с методами доказательной медицины. Диссертационная работа проведена с 2021 по 2023 гг. на кафедре акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор академик РАН, д.м.н., профессор В.Н. Павлов). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 25.06.2021 г, протокол №10 и связана с планом научно-исследовательской работы университета.

#### **Степень достоверности, личный вклад автора**

Статистический анализ проведен с использованием возможностей пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016 с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Наряду со средним арифметическим (M) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней и верхней квартили [25;75%]. Так как размеры выборок находились в пределах  $8 < n < 99$ , для определения нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Для нормально распределенных количественных данных использовался двусторонний z-тест Фишера. Для количественных данных с распределением отличным от нормального использовался Хи-квадрат тест. Качественные данные попарно сравнивались с помощью пропорционального z-

теста Фишера, t-тест применялся для сравнения нормально распределенных средних значений. В работе используются следующие условные обозначения:  $M$  – среднее,  $\sigma$  – дисперсия выборки,  $n$  – размер выборки,  $p$  – статистическая значимость. Во всех критериях использовали общепринятый уровень значимости  $p < 0,05$ .

Степень достоверности подтверждается достаточным количеством исследуемого материала (328 пациенток), репрезентативными выборками сравниваемых групп, современными методами исследования. Все пациентки дали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Автор провел самостоятельно отбор пациенток для исследования, осуществил оценку анамнеза, клинической картины течения беременности и родов у женщин с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, произвел сравнение с группой здоровых пациенток. Полученные материалы проанализированы в соответствии с критериями, которые соискатель разработал самостоятельно для формирования базы исследования и для проведения статистической обработки материала. На основании проведенной аналитической и статистической обработки полученных данных автор лично сформировал выводы.

#### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации доложены на: Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Уфа, 6-7 апреля 2022 г.); II Медицинском форуме-выставке «Здоровье матери и ребенка» (г. Уфа 13-14 сентября 2022 г.); Региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов РБ» (г. Уфа, 2 ноября 2022 г.); VI Международном конгрессе «6th Pharmacy Updates Congress, 5th Ipharms Annual Conference» (г. Тегеран (Иран), 21-23 февраля, 2023 г.). По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, 5 из них в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Беременные женщины, страдающие железодефицитной анемией, с дефицитом витамина Д, фолиевой кислоты, подвержены риску более тяжелого течения инфекции COVID-19: увеличение выявления железодефицитных состояний при НКВИ во время гестации определяется чаще в 4 раза.

2. Для беременных женщин с НКВИ COVID-19 в сроке гестации 28 недель и более, характерно выраженное изменение параметров лабораторных тестов (тромбоцитопении, в сторону гиперкоагуляции: Д-димеров, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, тромбированного времени), повышения С-реактивного белка.

3. Индивидуально подобранная антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами беременных женщин с НКВИ COVID-19 в третьем триместре находит применение как противовоспалительная и профилактическая. Дефицит уровня витамина Д, при его снижении в 2,8 раза, влияет на параметры гемостаза, приводит к высокой вероятности инфицирования НКВИ; дефицит уровня фолатов в сыворотке крови, при ее снижении в 2 раза влияет на возможность инфицирования НКВИ.

4. Разработанный и внедренный алгоритм ведения беременных в период эпидемии с дополнительным обследованием системы гемостаза и С-реактивного белка в динамике, микронутриентов (железа) и витаминов (фолиевая кислота, витамин Д), и их дотацией при выявленном дефиците, является эффективным, снижает акушерские осложнения в 8-20 раз, число оперативных родов – в 3,2 раза, инфицирование НКВИ COVID-19 – в 2,4 раза.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые проведенное исследование особенностей изменений в системе гемостаза в организме беременной женщины при новой коронавирусной инфекции COVID-19 доказало роль дефицита витамина Д и фолиевой кислоты, железа в неблагоприятных акушерских и перинатальных исходах.

На основании изучения особенностей в системе гемостаза в организме беременной при новой коронавирусной инфекции Covid-19 установлена роль дотации витаминов (Д и фолиевой кислоты) и железа в улучшении акушерских и перинатальных исходов.

Разработан алгоритм ведения беременных пациенток в период эпидемии НКВИ COVID-19, включающий комплексный подход, основанный на диагностике ранних изменений лабораторных признаков (дефицит витамина Д, фолиевой кислоты, железа) и дальнейшей профилактике (дотация витамина Д, фолиевой кислоты, железа при их выявленном дефиците) акушерских и перинатальных осложнений.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Дополнены существующие теоретические знания о патогенезе в возникновении тяжелых форм НКВИ в период эпидемии, разработаны и предложены диагностические критерии и терапевтические возможности предикции перехода легкой формы течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в среднетяжелую путем определения уровня Д-димеров, С-реактивного белка, выявления дефицитов микронутриентов. Комплексный подход с использованием разработанного алгоритма, включающий обоснованное дополнительное обследование и назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических и лечебных дозах у беременных с легкой и средней формой течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 способствует улучшению перинатальных и акушерских исходов (в 8-20 раз).

Полученные результаты исследования и основные рекомендации внедрены в работу акушеров-гинекологов в женских консультациях и в инфекционном родильном отделении.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Полученные результаты исследования и основные рекомендации, включающие комплексный подход с использованием разработанного алгоритма, включающий обоснованное дополнительное обследование и назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических и лечебных дозах у беременных с легкой и средней формой течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 внедрены в работу акушеров-гинекологов в женских консультациях г Уфы и в инфекционном родильном отделении ГБУЗ Республики Башкортостан Республиканский клинический перинатальный центр, ООО «Медицинский центр Семья».

Материалы работы используются при проведении практических занятий и лекций для студентов VI курса лечебного факультета, клинических ординаторов, а также при обучении врачей акушеров-гинекологов в рамках непрерывного медицинского образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, 5 из них в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 рисунками и 30 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, пяти глав собственных исследований и обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, включающего 209 источников, 45 из которых отечественных, 164 зарубежных авторов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Основное содержание работы**

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе родильных отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан Городская клиническая больница Демского района города Уфы, Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан Республиканский клинический перинатальный центр, ООО

«Медицинский центр Семья». Инструментальные и лабораторные исследования проводились в клиничко-диагностических лабораториях ГБУЗ МЗ РБ ГКБ Демского района, ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, ГБУЗ Республиканский клинический перинатальный центр МЗ РБ, ООО «Медицинского центра Семья» г. Уфы, клиничко-диагностической лаборатории «Лорак».

Дизайн исследования определялся поставленной целью работы и вытекающими из этой цели задачами. В исследование вошли 355 беременных женщин за период с сентября 2020 по февраль 2022 гг. Дизайн исследования отображен на рисунке 1. Дизайн исследования утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России: протокол № 6 от 16 июня 2021 г.

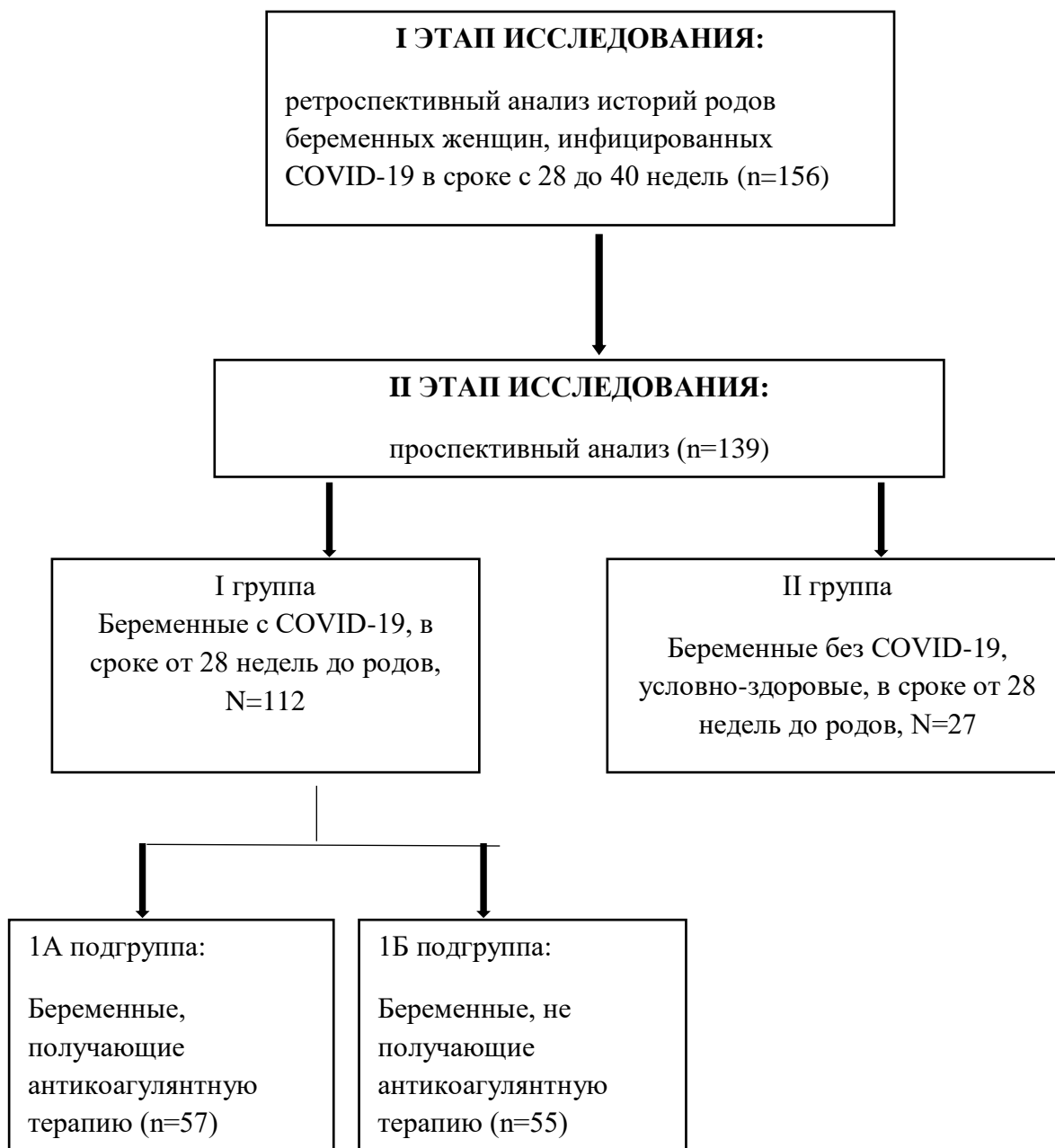


Рисунок 1 – Дизайн исследования 1 и 2 этапа.



На первом этапе было проанализировано ретроспективно 156 историй родов согласно критериям включения и исключения.

Критериями включения в ретроспективное исследование явились:

1. Одноплодная беременность.
2. Срок беременности от 28 недель до 40 недель.
3. Подтвержденный диагноз НКВИ методом ПЦР, код МКБ-Х U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус идентифицирован).
4. Одноплодная беременность.
5. Пациентки, подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения из ретроспективного исследования:

1. Многоплодная беременность.
2. Срок гестации менее 28 недель.
3. Наличие хронических соматических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации, наступившая с применением ВРТ.
4. Антенатальная, интранатальная гибель плода.
5. Пациентки, отказавшиеся участвовать в исследовании.

В ходе ретроспективного исследования были выявлены определенные особенности течения НКВИ у беременных женщин в третьем триместре.

На втором этапе в соответствии с критериями включения и критериями исключения для проведения исследования было отобрано 139 женщин. В зависимости от клинического течения НКВИ, срока беременности были распределены на 2 группы. В первую группу вошли 112 беременных с манифестацией НКВИ, во вторую – 27 беременных, условно-здоровых, наблюдавшихся по беременности амбулаторно. При этом первая группа была разделена на 2 подгруппы: IA - 57 беременных, получавших профилактику венозных тромбозов и эмболий низкомолекулярными гепаринами, IB – 55 беременных, не получавших НМГ. После оценки рисков по шкале для профилактики венозных тромбозов и эмболий пациентам IA подгруппы был назначен антикоагулянтный препарат прямого действия эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в сутки подкожно, согласно инструкции к препарату.

Этиотропную, симптоматическую, антибактериальную терапию новой коронавирусной инфекции беременные получали согласно методическим рекомендациям организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Версия 1 от 24.04.2020 г.).

Критерии включения в проспективное исследование:

1. Одноплодная беременность.

2. Срок гестации более 28 недель.
3. Подтвержденный диагноз НКВИ методом ПЦР, код МКБ-Х U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус идентифицирован).
4. Место жительства (Уфа, Уфимский район), для проведения динамического наблюдения.
5. Пациентки, подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения из проспективного исследования:

1. Многоплодная беременность.
2. Срок гестации менее 28 недель.
3. Наличие хронических соматических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации, наступившая с применением ВРТ.
4. Пациентки, отказавшиеся участвовать в исследовании.

На третьем этапе наблюдалось 60 женщин, разделенных на 2 группы. В группу А было включено 30 женщин, которые наблюдались с прегравидарного этапа в период эпидемии. Ведение женщин на прегравидарном этапе и беременных в период эпидемии НКВИ COVID-19 осуществлялось по созданному алгоритму (30 наблюдений). В группу Б включены беременные со стандартным наблюдением (30 наблюдений) в период эпидемии. Проводился сравнительный анализ акушерских и перинатальных исходов у беременных с НКВИ, проведенных в период эпидемии НКВИ по разработанному нами алгоритму со стандартным наблюдением.

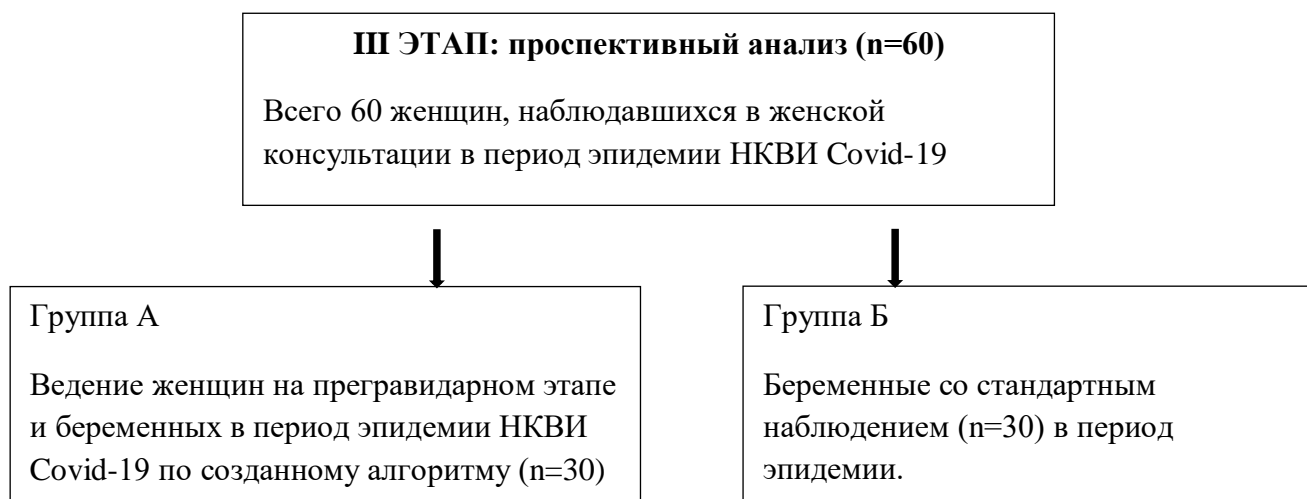


Рисунок 2 – Дизайн исследования 3 этапа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе было выявлено, что НКВИ может быть связана с увеличением частоты таких осложнений беременности как: преждевременные роды, преэклампсия, преждевременный разрыв плодных оболочек, синдром задержки внутриутробного развития плода ( $p < 0,05$ ). Железодефицитная анемия может рассматриваться как один из основных факторов риска инфицирования беременных COVID-19 и ухудшения акушерских и перинатальных исходов. Ведущим методом родоразрешения у пациенток из I группы было кесарево сечение. Данные ретроспективного анализа историй родов продемонстрировали необходимость изменения к подходу прегравидарной подготовки женщин и ведения беременности в период пандемии.

У беременных с НКВИ из 1А подгруппы, получающих антикоагулянтную терапию, средний возраст составил 34,0 [32-37], при этом 35 пациенток из них были старше 35 лет, а максимальный возраст в данной подгруппе составил 46 лет. У женщин из 1Б подгруппы средний возраст был 28 лет [25,5-34]. Статистически значимой была разница между пациентками из 1А подгруппы в возрасте старше 35 лет и 1Б подгруппой, а также женщины старшего репродуктивного возраста достоверно ( $p = 0,01$  между I и II группами) чаще инфицировались НКВИ. Медиана возраста беременных из второй группы – 29,2 лет [25-33]. Старший репродуктивный возраст и избыточная масса тела достоверно чаще встречались у беременных в группе инфицированных Sars-Cov-2, что может свидетельствовать о том, что эти факторы являются предрасполагающими для инфицирования беременных женщин новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Среди экстрагенитальных заболеваний в исследуемых подгруппах наиболее часто встречались железодефицитная анемия, артериальная гипертензия и ожирение. Данные нозологии можно рассматривать как значимый фактор риска инфицирования беременных НКВИ, т.к. статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Анемия в I группе пациенток встречалась в 4 раза чаще, чем у пациенток из II группы ( $p = 0,003$ ). Хроническая болезнь почек, варикозная болезнь вен нижних конечностей и заболевания органов слуха и зрения не показали статистически значимого риска инфицирования НКВИ у беременных и встречались с соизмеримой частотой в обеих группах. Ожирение, железодефицитная анемия и артериальная гипертензия достоверно чаще встречается в подгруппе 1А ( $p < 0,05$ ), что обусловило назначение НМГ в этой подгруппе (Таблица 1).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что в 1А подгруппе наиболее часто встречались гиперплазия эндометрия, ВЗОМТ, что имеет взаимосвязь с частотой ожирения 1 степени у пациенток данной подгруппы. Вышеперечисленные гинекологические заболевания статистически значимо могут повышать риски инфицирования у

беременных НКВИ ( $p=0,002$  и  $p=0,003$ , соответственно, при сравнении гиперплазии эндометрия и ВЗОМТ). Достоверных отличий по количеству предшествующих беременностей и родов в анамнезе выявлено не было. Повторнобеременные и повторнородящие встречались чаще в I группе исследуемых пациенток.

Таблица 1 - Структура экстрагенитальной патологии у беременных в группах

Параметр		Подгруппа IA, n=57	Подгруппа IB, n=55	Группа II, n=27	p*между IA и II	p*между IB и II	p*между I и II																																																																
Артериальная гипертензия	n	38	10	2	<b>0,00001</b>	0,19	<b>0,00056</b>																																																																
	%	66,7	18,2	7,4				Ожирение	n	21	5	4	<b>0,04</b>	0,43	0,34	%	36,8	9	14,8	Железодефицитная анемия	n	38	47	5	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	%	66,6	85,5	18,5	Хронический пиелонефрит	n	8	7	5	0,59	0,64	0,49	%	14	12,7	17,8	Варикозная болезнь нижних конечностей	n	16	4	3	0,08	0,07	0,39	%	28	7,3	11,1	Заболевания органов слуха и зрения	n	4	6	3	0,52	0,56	0,72	%	7	10,9	11,1	Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом			
Ожирение	n	21	5	4	<b>0,04</b>	0,43	0,34																																																																
	%	36,8	9	14,8				Железодефицитная анемия	n	38	47	5	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	%	66,6	85,5	18,5	Хронический пиелонефрит	n	8	7	5	0,59	0,64	0,49	%	14	12,7	17,8	Варикозная болезнь нижних конечностей	n	16	4	3	0,08	0,07	0,39	%	28	7,3	11,1	Заболевания органов слуха и зрения	n	4	6	3	0,52	0,56	0,72	%	7	10,9	11,1	Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом															
Железодефицитная анемия	n	38	47	5	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>																																																																
	%	66,6	85,5	18,5				Хронический пиелонефрит	n	8	7	5	0,59	0,64	0,49	%	14	12,7	17,8	Варикозная болезнь нижних конечностей	n	16	4	3	0,08	0,07	0,39	%	28	7,3	11,1	Заболевания органов слуха и зрения	n	4	6	3	0,52	0,56	0,72	%	7	10,9	11,1	Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом																											
Хронический пиелонефрит	n	8	7	5	0,59	0,64	0,49																																																																
	%	14	12,7	17,8				Варикозная болезнь нижних конечностей	n	16	4	3	0,08	0,07	0,39	%	28	7,3	11,1	Заболевания органов слуха и зрения	n	4	6	3	0,52	0,56	0,72	%	7	10,9	11,1	Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом																																							
Варикозная болезнь нижних конечностей	n	16	4	3	0,08	0,07	0,39																																																																
	%	28	7,3	11,1				Заболевания органов слуха и зрения	n	4	6	3	0,52	0,56	0,72	%	7	10,9	11,1	Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом																																																			
Заболевания органов слуха и зрения	n	4	6	3	0,52	0,56	0,72																																																																
	%	7	10,9	11,1																																																																			
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом																																																																							

Была проведена оценка осложнений данной беременности. У женщин с НКВИ, получавших НМГ (IA подгруппы) наиболее часто встречались хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), гипоксия плода, угроза прерывания во второй половине беременности, отеки, связанные с беременностью; у женщин с НКВИ, не получавших НМГ (IB подгруппы) наиболее часто встречались гипоксия плода, угроза прерывания беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек, неспецифические вагиниты. У беременных, не инфицированных НКВИ, осложнения беременности встречались реже, чем у беременных из первой группы, среди них: ХПН, угроза прерывания беременности.

При анализе операций в анамнезе пациенток статистической значимости не выявлено, но тубэктомии по поводу внематочной беременности встречалась в IA подгруппе, что, вероятнее всего, связано с наличием ВЗОМТ как фактора риска трубной беременности. Частота встречаемости кесарева сечения не является статистически значимой ( $p=0,78$ ).

Особый интерес представляет изучение клинического течения НКВИ у беременных. Большинство беременных из IA подгруппы – пациентки со среднетяжелым течением НКВИ (66,7%), тогда как в подгруппе IB чаще встречалась легкая степень тяжести НКВИ. Также стоит отметить факт преобладания наличия осложнений НКВИ пневмонией (71,9%) у пациенток,

которые в дальнейшем получали анти тромботическую профилактику НМГ. Картина классической ОРВИ с кашлем, повышением температуры, болью в горле и астеническим синдромом наблюдалась сопоставимо часто как в IA подгруппе, так и в IB подгруппе. Беременные из подгруппы IB, госпитализированные с легкой формой течения НКВИ, переживали переход инфекции в среднетяжелую степень тяжести (15%). Беременные с бессимптомным течением НКВИ были госпитализированы по акушерским причинам, но у них подтвердилась инфекция COVID-19 методом ПЦР. При дальнейшем наблюдении у данных пациенток развились признаки вирусной инфекции (появились симптомы интоксикации, кашель, повышение температуры, слабости, мышечной боли и боли в горле).

Был проведен анализ сроков родоразрешения в группах исследуемых пациенток. При анализе срока родоразрешения также были проанализированы сроки инфицирования и сроки родоразрешения. Выявлено, что в подгруппе IA 3 пациентки, инфицированные в сроке 38 и 39 недель беременности, были родоразрешены путем экстренного кесарева сечения по показаниям со стороны плода (нарастающая гипоксия плода) на фоне инфицирования. Большинство пациенток, инфицированных в доношенном сроке беременности из IA подгруппы, были родоразрешены в течение 1-3 недель путем естественных родов или КС в компенсированном состоянии, как со стороны матери, так и со стороны плода. Проведенная терапия способствовала пролонгированию беременности на 2 и более недель. При оценке акушерских и перинатальных исходов было выявлено, что экстренное кесарево сечение в 1,3 раза чаще проводилось у пациенток IB подгруппы. Случаи преждевременных родов и ранних преждевременных родов зарегистрированы только в подгруппе пациенток, не получающих НМГ. Медиана кровопотери при родоразрешении в IA и IB подгрупп статистически значимо не отличаются друг от друга, что может свидетельствовать о том, что назначение тромبو профилактики не влияет на изменение кровопотери в родах.

Лечение пациенток из подгруппы IA и IB принципиально отличалось, т.к. в подгруппах было разное соотношение тяжести течения НКВИ. В обеих подгруппах, согласно Методическим рекомендациям по COVID-19 у беременных и родильниц, были назначены антибиотики (ингибитор защищенные аминопенициллины и/или цефалоспорины III поколения в сочетании с макролидами, фторхинолоны в послеродовом периоде), симптоматическая терапия, восстановление водно-электролитного баланса и оксигенотерапия по показаниям. Вопрос о назначении НМГ с профилактической и лечебной целью разделил пациенток I группы на 2 подгруппы.

Для беременных IA подгруппы была показана профилактика тромботических событий назначением низкомолекулярных гепаринов (в основном, эноксапарин натрия). В связи со

значительным количеством пациенток с пневмонией, а значит и снижением дыхательной функции легких вследствие воспаления и интерстициального отека беременные нуждались в кислородной поддержке (24,6%). Однако, оказалось, что статистически значимо выше потребность в оксигенотерапии у пациенток из IB подгруппы, где изначально инфекция чаще протекала в легкой степени тяжести НКВИ ( $p < 0,005$  между подгруппами). А также обращает на себя внимание факт перехода на ИВЛ (9%) в этой же подгруппе беременных без НМГ в назначении.

Полученные данные стали одним из обоснований для назначения НМГ в профилактической дозе как для беременных с легкой формой НКВИ, так и со средней и тяжелой. При COVID-19 имеет место поражение сосудистой стенки и активация гемостаза и тромбообразование в сосудах мелкого калибра жизненно-важных органов, вследствие начинается респираторный дистресс-синдром.

Также были проанализированы перинатальные исходы. При оценке перинатальных исходов нельзя не сравнить сроки инфицирования, ведь именно этот факт влияет как на метод родоразрешения, так и на возможность досрочного родоразрешения. Несмотря на то, что большая часть пациенток из подгруппы IA была инфицирована в сроке до 37 недель, нам удалось пролонгировать беременность до доношенного срока у 91,2% и в половине случаев (50,8%) произошли вагинальные роды. Тогда как в подгруппе беременных, не получавших НМГ, сроки инфицирования чаще всего совпадали с доношенным сроком, роды через естественные родовые пути происходили реже (47,3%), а кесарево сечение по экстренным показаниям проводилось чаще – 32,7% против ЭКС 24,6% в подгруппе IA. В группе контроля доля оперативных родов не превышает 40%.

В структуре преждевременных родов в подгруппе IA чаще встречаются только поздние преждевременные роды (8,8%, срочное родоразрешение -91,2%), а в подгруппе IB встречаются роды как ранние преждевременные, преждевременные так и поздние преждевременные роды, что может стать причиной снижения качества перинатальных исходов в данной подгруппе. Было выявлено, что сроки родоразрешения, снижение доли экстренного кесарева сечения и возможный успех пролонгирования беременности до доношенного срока при инфицировании в недоношенном сроке в подгруппе IA связано с назначением низкомолекулярных гепаринов.

При анализе кровопотери в родах не было выявлено статистически значимой разницы между подгруппами. Средняя кровопотеря в родах в подгруппе IA составила 398 мл, а в подгруппе IB 376 мл, стоит заметить, что назначение НМГ не увеличило объем кровопотери.

Далее было оценено состояние новорожденных при рождении. При анализе роста-весовых показателей новорожденных было выявлено, что в подгруппе IB 7 новорожденных родились с

низкой массой тела (830-2430 г). Среди новорожденных из IA и B подгруппы 6-7 баллов по шкале Апгар на первой минуте встречалось в 82,4% и 83,6% случаях.

Следующим параметром для оценки стало гистологическое исследование плаценты. Случаи микротромбозов выявлены в пуповине во IB подгруппе (n=6), интервиллузит (n=14), острый хориоамнионит (n=13). В меньшем количестве встречались диффузная очаговая инфильтрация децидуальной оболочки, поражение створчатых ворсин, отложение солей кальция, фиброз. Хроническая плацентарная недостаточность выявлена в 17 наблюдениях (29,8%) подгруппы IA и 5 (9,1%) – подгруппы IB (p=0,006). Диффузная очаговая инфильтрация децидуальной оболочки выявлена в 14 наблюдениях (24,6%) подгруппы IA и 5 (9,1%) – подгруппы B (p=0,02). Микротромбозы в пуповине выявлены в 6 наблюдениях (11%) подгруппы IB, тогда как в подгруппе IA не было выявлено ни одного подобного случая (p=0,01). Фиброз в последе выявлен у 14 (24,6%) пациенток из подгруппы IA и 5 (9,1%) – в подгруппе IB (p=0,03). Частота встречаемости других структурных изменений в гистологическом исследовании последа не показала статистически значимой разницы. Обобщая выше сказанное, хроническая плацентарная недостаточность, диффузная очаговая инфильтрация децидуальной оболочки и фиброз ткани плаценты достоверно чаще встречались в последе у пациенток из подгруппы IA (p<0,05), тогда как микротромбозы в пуповине статистически значимо чаще встречались у пациенток IB подгруппы.

При госпитализации в инфекционный госпиталь всем беременным пациенткам выполнен стандартный перечень анализов. В развернутом анализе крови вновь обращает на себя внимание частота встречаемости снижения гемоглобина. В подгруппе IA была определена железодефицитная анемия у 66% (n=38) пациенток, преимущественно, легкой степени тяжести (n=23), при этом минимальный уровень гемоглобина достигал 75 г/л. У данной доли пациенток течение НКВИ имеет следующие особенности: пневмония (58,3%) с минимальным и средним объемом поражения, дыхательная недостаточность (25%); а среди осложнений беременности при инфицировании НКВИ на фоне анемии – ХПН (67%), гипоксия плода (67%), угроза прерывания беременности (67%), нарушение маточно-плацентарного кровотока (41,7%). В подгруппе IB определена железодефицитная анемия у 85,5% (n=47) пациенток. По степеням тяжести: легкая степень анемии у 52,7% (n=29), средней степени тяжести 29% (n=16), тяжелая степень – 3,6% (n=2). Беременность протекала на фоне гипоксии плода и ХПН (58,3%), угрозы прерывания беременности (66,7%), ПРПО (25%). НКВИ имела схожую картину с ОРВИ по клиническим проявлениям. У 100% пациенток наблюдался кашель, повышение температуры, симптомы интоксикации, однако, в отличие от IA подгруппы пневмония встречалась реже (25%).

Лимфопения (менее 18% или менее  $1,0 \times 10^9$  /л в абсолютном значении) имела распространенный характер у пациенток в исследуемых подгруппах: у 43,6% (n=25) пациенток из IA подгруппы 72,7% (n=40). Тромбоцитопения встречалась реже: 1 пациентка из подгруппы IA с уровнем тромбоцитов менее  $100 \times 10^9$ /л и 6 пациенток с уровнем тромбоцитов менее  $150 \times 10^9$ /л; 3 пациентки из подгруппы IB с уровнем тромбоцитов менее  $100 \times 10^9$ /л и 7 пациенток с уровнем тромбоцитов менее  $150 \times 10^9$ /л. Пациентки из обеих подгрупп с лимфопенией и тромбоцитопенией переносили НКВИ в средней степени тяжести с пневмонией, подтвержденной на КТ ОГК. В исследовании у пациенток как с легкой формой течения НКВИ, так и со среднетяжелой наблюдается уменьшение лимфоцитов в периферической крови. Однако, явления и лимфопении и тромбоцитопении наблюдались у беременных при среднетяжелой степени тяжести НКВИ с подтвержденной пневмонией. Однако уровень С-реактивного белка (СРБ) у беременных I группы увеличен по сравнению с беременными без НКВИ: повышение до 36 мг/л у пациенток IA подгруппы и до 48 мг/л у пациенток IB подгруппы. В IA подгруппе у большинства пациенток (63,2%) СРБ превышает значение 10 мг/л, что может свидетельствовать о наличии осложнений вирусной инфекции и стать предиктором тяжести течения НКВИ.

Изучение показателей коагулограммы являлось важной задачей диссертационного исследования. Учитывая, что COVID-19 ассоциирован с развитием коагулопатии и сама беременность – состояние физиологической гиперкоагуляции, усиливающееся с увеличением срока гестации, был задан вопрос, как влияет инфицирование новой коронавирусной инфекцией беременной женщины в третьем триместре? При НКВИ у беременных в показателях коагулограммы обращало внимание изменение уровня фибриногена, увеличение АЧТВ, МНО и протромбинового времени (ПВ). У пациенток из исследования замечена тенденция к увеличению уровня фибриногена у пациенток из IA подгруппы. У пациенток подгруппы IA диапазон значения фибриногена 2-6 г/л, при этом фибриноген выше 5 г/л наблюдался более чем у 20% пациенток. Стоит указать тот факт, что те пациентки, у которых уровень фибриногена выше 5 г/л, имели среднетяжелую степень течения НКВИ с пневмонией.

У беременных из подгруппы IB уровень фибриногена чаще снижался, при этом диапазон показателя колеблется от 1 до 5,2 г/л. Снижение фибриногена ниже 2 г/л может указывать на выраженную воспалительную реакцию организма. У пациенток со снижением уровня фибриногена (23,6%) из IB подгруппы НКВИ протекала в легкой или среднетяжелой степени тяжести, тем не менее течение инфекции отягощалось симптомами интоксикации и дыхательной недостаточности.



Наиболее интересным показателем свертывающей системы крови является Д-димер. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о прогностической ценности повышения Д-димера у пациентов с COVID-19. Был исследован Д-димер при поступлении в инфекционный госпиталь и в динамике (через 1 неделю) у всех пациенток из исследования. Оценивалось влияние проводимой антикоагулянтной терапии путем исследования динамического изменения Д-димера. Выявлено, что уровень Д-димера достоверно ( $p < 0,00001$ ) снижается в IA подгруппе при назначении профилактической дозы низкомолекулярных гепаринов (снижение Me в 5,5 раз через 1 неделю), тогда как в IB подгруппе динамика снижения уровня Д-димера произошла менее интенсивно (менее чем в 1,2 раза). Изменения Д-димеров в динамическом наблюдении у пациенток IA и IB подгрупп показали положительное влияние НМГ на коагуляционные механизмы у беременных с НКВИ (Таблица 2).

Таблица 2 - Уровни Д-димера в динамическом наблюдении у пациенток I группы

Показатель	IA подгруппа, n=57			IB подгруппа, n=55		
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75
В остром периоде при поступлении в стационар						
Д-димер, нг/мл	4531	3053,25	7015	3306	2310	4006
Через 1 неделю госпитализации						
Д-димер, нг/мл	831	550,25	1405,5	2772,5	2345,75	3467
р между динамическими показателями Me	$p < 0,00001$			$p < 0,00001$		

Дефицит витамина Д описан в некоторых публикациях как фактор риска инфицирования НКВИ на фоне приобретенной иммуносупрессии, т.к. витамин Д обладает свойством, подобным иммуномодулирующему. Был проанализирован уровень витамина Д у инфицированных и неинфицированных. У 70% пациенток исследуемых групп был определен уровень витамина Д. У пациенток из первой группы взят анализ на момент поступления в инфекционный госпиталь (в остром периоде), у пациенток из II группы - в сроке беременности выше 28 недель. Медиана [25;75] у беременных по группам распределилась следующим образом: у пациенток, инфицировавшихся НКВИ в третьем триместре наблюдался дефицит витамина Д, а у пациенток из II группы средний уровень витамина Д был в нормальном диапазоне. Статистически значимо влияние ( $p < 0,00001$ ) дефицита витамина Д на риск инфицирования. При активном опросе пациенток, было выявлено, что пациентки из группы неинфицированных НКВИ дополнительно принимали витамин Д в профилактических дозах на этапе планирования и в течение всей беременности, тогда как пациентки из I группы

проигнорировали данную рекомендацию своего лечащего врача из женской консультации (Таблица 3).

Таблица 3 - Уровень витамина Д у беременных в исследуемых группах

Витамин Д, нг/мл	I группа, n=78			II группа, n=18			p между I и II группами
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Количество витамина нг/мл	13	8,9	15,1	36	31,5	37,1	< 0,00001

Было проведено сравнение уровней фолиевой кислоты у инфицированных беременных и у здоровых беременных, которые так и не инфицировались в будущем НКВИ (Таблица 4). Медиана уровня фолиевой кислоты у пациенток из II группы в 2 раз выше, чем у пациенток из I группы ( $p < 0,00001$ ).

Таблица 4 - Уровень фолиевой кислоты в сыворотке у беременных в исследуемых группах

Фолиевая кислота, нг/мл	I группа, n=112			II группа, n=27			p между I и II группами
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Количество фолиевой кислоты, нг/мл	7	4	8,8	14	11	18	< 0,00001

Инструментальные данные продемонстрировали следующие изменения: ни у одной пациентки не было обнаружено КТ-4, что соответствует описанию клинических симптомов у пациенток исследования. Наиболее часто встречались минимальные и средние объемы поражения легочной ткани. Было выявлено, что в подгруппе IA в половине случаев встречался минимальный объем поражения легочной ткани (50,9%), у трети пациенток (29,8%) не было характерных для вирусной пневмонии изменений легочной ткани, у 15,5% пациенток наблюдался средний объем поражения и у 3,5% пациенток (n=2) был выявлен значительный объем поражения легочной ткани. При анализе результатов КТ ОГК у 22-х пациенток из IB подгруппы не было обнаружено значительного объема поражения легких, а в обеих подгруппах не выявлено критического объема поражения легких. В исследовании 14 пациенток (24,7%) нуждались в кислородной поддержке из IA подгруппы и 43 пациентки (78,2%) – из IB подгруппы. Показатели сатурации  $SpO_2 > 96\%$  наблюдались более чем у 94% пациенток из IA

подгруппы и у 92% у пациенток из IB подгруппы Пациентки из подгруппы IA отмечают меньшую встревоженность по поводу характера изменения шевелений плода после проведенного лечения. При оценке состояния плодов было выявлено, что зарегистрированные показатели (частота сердцебиения, вариабельность ритма) улучшаются в группе женщин, получавших НМГ. Так, в подгруппе А чаще наблюдался нормальный тип КТГ (61,4%), в подгруппе Б чаще наблюдался сомнительный и патологический тип КТГ (38,2% и 49,1%, соответственно), по данным доплерометрии сосудов матки и плода нарушения маточно-плацентарного кровотока достоверно чаще встречался в группе пациенток, без стартового применения НМГ ( $p=0,00194$ ,  $p=0,03156$  соответственно). В подгруппе IB нарушения кровотока носили более тяжелое течение. К примеру, НПК часто становились причиной досрочного родоразрешения экстренного характера.

На третьем этапе исследования был создан алгоритм, включающий дополнительные обследования на фоне дотации микронутриентов и витаминов на прегравидарном этапе. Далее оценивались уровни сывороточного железа, витамина Д и фолиевой кислоты в периферической крови у женщин в группах после ведения их согласно разработанному алгоритму, а также анализировались акушерские и перинатальные исходы. Группы наблюдений А и Б были однородны по антропометрическим данным, возрасту, паритету, количеству родов, соматических заболеваний, акушерскому анамнезу. У беременных из А группы средний возраст составил 31,0 [28-34]. У женщин из Б группы средний возраст 33 [28-34]. Статистически значимых различий по возрасту у женщин из групп наблюдения выявлено не было. Индекс массы тела в обеих группах беременных был сопоставимым, ИМТ женщин из группы А -  $24 \pm 0,9$ , из группы Б -  $23,2 \pm 0,6$ . Группы женщин по количеству беременностей и родов в анамнезе были однородными.

Распределение повторнобеременных и повторнородящих пациенток было практически одинаковым и не имело статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ). Среди акушерских осложнений в анамнезе у женщин встречались неспецифические вагиниты, угроза прерывания в первой половине беременности, отеки, вызванные беременностью, но значимого ухудшения перинатальных исходов не было выявлено. Средний уровень показателя сывороточного железа в сыворотке крови у женщин, получавших дотацию согласно алгоритму, составил 16,6 мкмоль/л, тогда как у женщин, не принимавших дополнительно препараты железа, этот показатель - 6,8 мкмоль/л, что в 2,4 раза ниже по сравнению с группой А ( $p < 0,05$ ). Уровень витамина Д в сыворотке крови у женщин с дотацией микронутриентов более чем в 4 раз выше, чем у группы Б (33 нг/мл против 8,7 нг/мл) ( $p < 0,05$ ). При сравнении средних показателей уровней фолиевой кислоты в сыворотке крови было выявлено, что у женщин, не получавших

дотацию данного микронутриента согласно разработанному алгоритму, снижение уровня в 5 раз по сравнению с группой А ( $p < 0,05$ ).

Оценивая акушерские и перинатальные исходы, были выявлены следующие особенности: железодефицитная анемия встречалась в одном наблюдении (3,3%) в А группе, тогда как в группе Б данное осложнение встречалось в 20 наблюдениях (66,7%;  $p < 0,00001$ ). Также чаще в группе Б встречались преждевременные роды ( $p = 0,04$ ). Такие осложнения, как преждевременный разрыв плодных оболочек ( $p = 0,07$ ), синдром задержки роста плода ( $p = 0,08$ ), отмечались в исследуемых группах одинаково часто, однако, статистическая разница стремилась к достоверным значениям.

Таким образом, анализ акушерских осложнений, операций и перинатальных исходов у беременных показал эффективность разработанного нами алгоритма. При достаточной дотации беременных женщин в период эпидемии витаминами и микроэлементами на прегравидарном этапе и в период гестации профилактуются осложнения беременности, такие как железодефицитная анемия, недонашивание, преэклампсия. Реже наблюдаются преждевременные роды, что значительно улучшает перинатальные исходы (Таблица 5).

Таблица 5 – Акушерские осложнения, операции и перинатальные исходы

Показатель		I группа, n=30	II группа, n=30	p* value
Преждевременные роды	n	1	8	<b>0,01</b>
	%	3,3	26,7	
Преэклампсия	n	0	4	<b>0,03</b>
	%	0	13,3	
Преждевременный разрыв плодных оболочек	n	1	7	<b>0,02</b>
	%	3,3	23,3	
Синдром задержки развития пл	n	0	3	0,08
	%	0	10	
Железодефицитная анемия	n	1	20	<b>0,00</b>
	%	3,3	66,7	
Кесарево сечение	n	4	13	<b>0,01</b>
	%	13,3	43,3	
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом				

Уровень сывороточного железа в группе женщин, проведенных по созданному алгоритму, был в 2,4 раза выше, уровень витамина Д – в 4,2 раза, уровень фолиевой кислоты – в 4,9 раз. При достаточной дотации беременных женщин в период эпидемии витаминами и микроэлементами на прегравидарном этапе и в период гестации снизились такие осложнения

беременности, как железодефицитная анемия, недонашивание, преэклампсия. Реже наблюдаются преждевременные роды, что значительно улучшает перинатальные исходы.

Железодефицитная анемия в группе женщин, пролеченных по созданному алгоритму, снизилась в 20 раз, преэклампсия – в 13, синдром задержки роста плода – в 10 раз, преждевременные роды – в 8 раз, что позволило уменьшить число кесарева сечения в 3,2 раза. Достоверно реже наблюдался переход новой коронавирусной инфекции COVID-19 в осложненные формы течения при достаточной дотации витаминов и микронутриентов на прегравидарном этапе в период пандемии.

Инфицирование НКВИ в группе женщин, проведенных по разработанному алгоритму, было ниже в 2,4 раза, чем в группе с традиционным подходом ведения беременных в период эпидемии. Легкая степень НКВИ Covid-19 в группе беременных, проведенных по разработанному алгоритму, диагностировалась в 1,4 раза реже, средняя степень – в 6,0 раз реже, чем в группе женщин, проведенных в соответствии с методическими рекомендациями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало высокую эффективность комплексного подхода с использованием разработанного алгоритма, включающего обоснованное дополнительное обследование и назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических и лечебных дозах у беременных с легкой и средней формой течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, способствующий улучшению перинатальных и акушерских исходов в 8-20 раз. Назначение НМГ может оказывать не только профилактический эффект с точки зрения тромботических событий, но и проявлять противовоспалительный механизм, выражающийся в нормализации С-реактивного белка и снижения потребности в оксигенотерапии.

Результаты проведенной работы дают основание сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

- 1) Особенности течения беременности у женщин с новой коронавирусной инфекцией является увеличение выявления железодефицитной анемии чаще в 4 раза, плацентарных нарушений – в 2,2 раза, гипоксии плода – в 7 раз.
- 2) Оценка системы гемостаза у беременных с НКВИ показала следующие изменения: преобладали гипо- и гиперфибриногенемия, повышение уровней МНО, АЧТВ, ПВ. Уменьшение Д-димеров у беременных происходило в 4,5 раза при назначении НМГ.
- 3) Дефицит уровня витамина Д является фактором, влияющим на параметры гемостаза, и при его снижении в 2,8 раза увеличивающим риск утяжеления течения НКВИ у беременных.

Дефицит уровня фолатов в сыворотке крови статистически значимо влияет на возможность инфицирования НКВИ при ее снижении в 2 раза по сравнению с группой контроля.

4) Разработанный и внедренный алгоритм ведения беременных пациенток с НКВИ Covid-19 является эффективным: железодефицитная анемия снижалась на 66,7%, преэклампсия – 13,3%, синдром задержки развития плода – 10%, преждевременные роды – 23,4%, число кесарева сечения – в 3,2 раза; инфицирование НКВИ Covid-19 было ниже в 2,4 раза, легкая степень диагностировалась в 1,4 раза реже, средняя степень – в 6,0 раз реже.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем женщинам на прегравидарном этапе с целью профилактики инфицирования Sars-Cov2 COVID-19 (а в случае инфицирования – для предупреждения перехода в осложненные формы) рекомендовано восполнить дефициты микронутриентов (железа, фолиевой кислоты и витамина Д), при наступлении беременности – продолжить дотацию витаминов и микроэлементов в профилактической дозе.
2. Всем беременным, инфицированным НКВИ, вне зависимости от степени тяжести течения заболевания, рекомендовано определять уровень Д-димеров и СРБ в динамике для своевременной предикции осложненного течения инфекции.
3. У всех беременных, инфицированных НКВИ, рекомендовано рассмотреть назначение низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики тромботических событий и улучшения перинатальных исходов.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Дальнейшее изучение роли дефицита микронутриентов на степени тяжести развития НКВИ у беременных, значение НКВИ в неблагоприятном влиянии на систему гемостаза, акушерские и перинатальные исходы.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **COVID-19 у беременной в третьем триместре с тотальным поражением легких / И.В. Сахаутдинова, Р.И. Громенко // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 136-139.**
2. Громенко, Р.И. Низкомолекулярные гепарины в лечении беременных с коронавирусной инфекцией / Р.И. Громенко // Оттовские чтения: тезисы IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов, Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2022 года. – СПб., 2022. – С. 12.
3. **Громенко, Р.И. Особенности течения COVID-19 у беременных женщин / Р.И. Громенко, И.В. Сахаутдинова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 11 (125). – С. 1-4.**

4. Громенко, Р.И. Профилактика коагулопатии при COVID-19 у беременных / Р.И. Громенко, И.В. Сахаутдинова // Передовые научно-технические и социально-гуманитарные проекты в современной науке: сборник статей V международной научно-практической конференции. – М., 2022. - С. 19-21.

5. Сахаутдинова, И.В. Клинические характеристики течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных / И.В. Сахаутдинова, Р.И. Громенко // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2022. – № 2 (89). – С. 29-34.

6. Сахаутдинова, И.В. Особенности течения беременности с манифестацией инфекции COVID-19 в третьем триместре / И.В. Сахаутдинова, Р.И. Громенко // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. – 2022. – Т. 24, № 11. – С. 87-94.

7. Течение беременности, роды и перинатальные исходы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / И.В. Сахаутдинова, И.М. Таюпова, И.С. Засядкин, Р.И. Громенко // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2021. – Т. 16, № 6 (96). – С. 47-50.

#### Список сокращений

АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВЗОМТ	Воспалительные заболевания органов малого таза
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖДА	Железодефицитная анемия
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
НКВИ	Новая коронавирусная инфекция
НМГ	Низкомолекулярный гепарин
НМППК	Нарушения маточно-плодово-плацентарного кровотока
ПВ	Протромбиновое время
ПРПО	Преждевременный разрыв плодных оболочек
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЦР	Полимеразно-цепная реакция
ТВ	Тромбиновое время
ХПН	Хроническая плацентарная недостаточность
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

