

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор И.В. Сахаутдинова

Уфа – 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ОБ ОЦЕНКЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Научные представления о вирусе SARS-CoV-2	11
1.2 Патогенетические механизмы COVID-19, связанные с инфицированием беременных.....	13
1.3 Влияние инфекции COVID-19 на гемостаз во время беременности	16
1.4 Влияние дефицита витаминов и микронутриентов на факт инфицирования беременных новой коронавирусной инфекцией COVID-19	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ....	31
2.1 Описание этапов, материалы и дизайн исследования	31
2.2 Дизайн исследования	31
2.3 Методы исследования	36
2.3.1 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования	36
2.3.2 Клинические методы исследования	37
2.3.3 Лабораторные методы исследования	38
2.3.3.1 Определения С-реактивного белка.....	39
2.3.3.2 Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбированное время, фибриноген, Д-димер.....	40
2.3.3.3 Определение витамина D и фолиевой кислоты в сыворотке крови	41
2.3.3.4 Прямая этиологическая диагностика COVID-19 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией	42
2.3.4 Инструментальные методы исследования	43

2.3.4.1	Ультразвуковое и доплерографическое исследование фетоплацентарного комплекса	44
2.3.4.2	Пульсоксиметрия	44
2.3.4.3	Компьютерная томография органов грудной клетки	46
2.3.5	Статистический анализ	47
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		49
3.1	Ретроспективный анализ особенностей течения беременности	49
3.2	Проспективный анализ медико-социальных данных пациенток.....	50
3.3	Структура экстрагенитальных заболеваний	53
3.4	Данные акушерско-гинекологического анамнеза	56
3.5	Осложнения данной беременности	60
3.6	Анамнез по новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	62
3.7	Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19	64
3.8	Анализ гистологического исследования последа	69
3.9	Анализ данных лабораторных исследований в остром периоде новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	72
3.10	Анализ данных инструментальных исследований в остром периоде новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	80
3.11	Оценка состояния плодов в остром периоде новой коронавирусной инфекции у пациенток в I группе.....	81
3.12	Оценка эффективности терапии низкомолекулярными гепаринами беременных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с помощью пульсоксиметра	85

ГЛАВА 4 АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	87
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКВИ) была впервые зарегистрирована 31 декабря 2019 г. в г. Ухань, Китай. Три месяца спустя Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения объявил COVID-19 глобальной пандемией. Нынешняя вспышка COVID-19 одновременно похожа и отличается от предыдущих вспышек 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 (Ворошилина Е.С. и др., 2015; Перетятко Л.П. и др., 2019).

Новая инфекция коснулась уязвимых групп населения, в т.ч. беременных и лиц с хронической соматической патологией. Коронавирусная инфекция 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 (Katz D., Veilin Y., 2015; Surbek D. et al., 2020; Iba T. et al., 2021).

На сегодняшний день имеются противоречивые данные о влиянии новой инфекции 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, что может привести как к материнской, так и неонатальной смертности вследствие развития осложнений и 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 в коагуляционном гемостазе беременных при COVID-19 требует 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.

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.

Научно-практическая значимость

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.

Степень достоверности и апробация результатов

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

1. XXXIV Межрегиональной конференции РОАГ «Женское здоровье» (г. Уфа, 11 апреля 2021 г.)
2. Научно-практической конференции акушеров-гинекологов Республики Башкортостан «Акушерские кровотечения» (г. Уфа, 21 мая 2021 г.)
3. Межрегиональной научно-практической конференции «Connexio. Здоровье женщины — здоровье нации» (г. Уфа, 25–26 июня 2021 г.)
4. Конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Уфа, 6-7 апреля 2022 г.)
5. II Медицинский форум-выставка «Здоровье матери и ребенка» (г. Уфа, 13-14 сентября 2022 г.)
6. Региональная общественная организация «Ассоциация акушеров-гинекологов РБ» (г. Уфа, 2 ноября 2022 г.)
7. VI Международный конгресс «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, Д-димеров, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, тромбированного времени в сторону гиперкоагуляции), 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, влияющий на параметры гемостаза, приводит к высокой вероятности инфицирования НКВИ при его снижении в 2,8 раза, дефицит уровня фолатов в сыворотке крови влияет на возможность инфицирования НКВИ при ее снижении в 2 раза.

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.

Личное участие автора в получении результатов

Автор лично участвовал в отборе пациентов для исследования, планировании диссертационного исследования, его выполнении: проведении обзора отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, анализе и статистической обработке материалов. Участвовал в проведении лечения и

профилактики, проводил динамическое наблюдение за пациентами, занимался коррекцией дефицита микронутриентов. Написание статей диссертационного исследования и автореферата выполнены автором.

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.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ОБ ОЦЕНКЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Научные представления о вирусе SARS-CoV-2

Изучая новую коронавирусную инфекцию, стоит отметить, что коронавирус SARS-CoV-2 является оболочечным РНК-вирусом, который относится к роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus* и виду *SARS*. К данному роду также относятся вирусы SARS-CoV и MERS-CoV, явившиеся причинами вспышек соответственно тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) в 2003 г. и ближневосточного респираторного синдрома (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) в 2013–2015 гг. А путями передачи НКВИ являются воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактный [68,142,179,199].

Накопленные данные показывают, что при COVID-19 часто наблюдается нарушение свертывания крови [183]. Поскольку информация о коагулопатии COVID-19 все еще ограничена, необходимо обобщить информацию об инфекциях, вызванных аналогичными РНК-вирусами, которые часто вызывают коагулопатию, такими как вирус Эбола (филовирин), вирус Ласса (аденовирус) и вирус лихорадки Денге (флавивирус) [155]. Считается, что при этих вирусных геморрагических лихорадках неконтролируемая репликация вируса и воспалительные реакции способствуют повреждению сосудов и коагулопатии [153], при этом от 30% до 50% случаев демонстрируют геморрагические симптомы при инфекции, вызванной вирусом Эбола [123]. Напротив, хотя коронавирус относится к семейству оболочечных одноцепочечных РНК-вирусов, он не вызывает геморрагических осложнений. Например, сообщалось, что коронавирус, вызвавший тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) в 2002 году (SARS-CoV-1), был связан с

тромбоцитопенией (55%), тромбоцитозом (49%) и удлинением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). (63%), но частота кровотечений была невысокой [47,55]. Также сообщалось, что у 20,5% пациентов был тромбоз глубоких вен, а у 11,4% были клинические признаки легочной эмболии при инфекции SARS-CoV-1 [199]. SARS-CoV-2, вирус, вызывающий COVID-19, является родственным вирусу SARS-CoV-1 и, возможно, вызывает аналогичные тромботические осложнения [113]. В связи с этим, специалисты из Китая отмечают, что в тяжелых случаях у пациентов может развиваться острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с коагулопатией [49]. М. Тан и соавт. [133] сообщили, что 71,4% невыживших пациентов с COVID-19 имели симптомы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), тогда как из числа выживших пациентов только 0,6% из них имели признаки ДВС-синдрома. Следует отметить, что нарушение коагуляции и фибринолиза в малом круге кровообращения и бронхоальвеолярном пространстве, вероятно, являются важными факторами в патогенезе ОРДС при COVID-19 [175].

Считается, что женщины в период гестации, подвержены высокому риску заражения вирусными респираторными инфекциями с переходом в пневмонию ввиду физиологических изменений в иммунной и сердечно-легочной системе [8,74,208]. Многие исследователи считают, что вирусные заболевания, такие как коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), а также грипп весомо повышают риски неблагоприятных исходов, таких как госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и смерть у беременных женщин [71,78,122]. В одном из крупномасштабных исследований, метаанализ М. Jafari [74], по изучению особенностей течения COVID-19 у беременных говорится о наиболее характерных симптомах инфекции - кашель, общая слабость и лихорадка. Несмотря на то, что более чем у двух третей беременных с НКВИ бессимптомное течение болезни, оставшаяся треть беременных, которые переносят НКВИ в среднетяжелой форме,

имеют крайне высокие степени риска осложнений и перехода в тяжелую форму, заканчивающиеся летальным исходом [27,88,135].

На сегодняшний день достоверным методом диагностики вирусной пневмонии для беременных считается компьютерная томография без введения контрастного вещества. Если сравнить инструментальную диагностику НКВИ, то при лучевой диагностике у беременных женщин чаще наблюдается непрозрачность «матового стекла» (57%), тогда как у небеременных пациенток – «уплотнение легочной ткани» (76%). Американский колледж радиологии и Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG) предоставляют информацию о том, что доза облучения плода составляет 0,01–0,66 миллигрей (мГр). В то время как 1 Гр является пороговым значением для проявления влияния на эмбриогенез, а минимальная доза облучения, которая может вызвать задержку развития плода, составляет > 610 мГр). Принимая во внимание соотношение риска и пользы, КТ может использоваться в клинических условиях у беременных с подозрением или подтверждением симптомов COVID-19 с использованием «рентгенозащитной юбки» для снижения радиоволнового воздействия на плод [74,112,116].

1.2 Патогенетические механизмы COVID-19, связанные с инфицированием беременных

В начальной ранней легкой фазе инфекции (стадия I) вирус остается ограниченным верхними дыхательными путями (полость носа, хоаны, некоторые области глотки и гортани), что вызывает низкий уровень врожденного иммунного ответа. Это бессимптомное состояние обычно длится 1-2 дня, прежде чем вирус распространится на проводящие и терминальные дыхательные пути (стадия II). На этой стадии болезни формируется контролируемый адаптивный и врожденный иммунный ответ, который оказывает влияние на инфекцию. В ряде научных публикаций говорится об успешной элиминации вируса у выздоровевших пациентов [200,208]. Однако нарушение адаптивного иммунного ответа на этом

этапе с сопутствующей сверхактивацией врожденной иммунной системы (воспалительных макрофагов и нейтрофилов) может привести к тяжелым симптомам заболевания примерно у 20% пациентов с COVID-19 [197]. Тяжесть заболевания положительно коррелировала с повышенным уровнем провоспалительного интерлейкина-6 (ИЛ-6) и увеличением соотношения нейтрофилов/лимфоцитов [63,64,65]. От 3 до 17% пациентов с COVID-19 получили острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) в результате гиперответа воспалением (чрезмерная инфильтрация активированными клетками врожденного иммунитета и синдром высвобождения цитокинов) и лимфоцитопении (снижение уровней CD4+, CD8+ и В-летки) [208]. За этими изменениями следует гибель клеток и разрушение тканей, что в конечном итоге приводит к коллапсу дыхательных путей, полиорганной недостаточности и смерти у 67–85% пациентов в отделениях интенсивной терапии [127,156,208].

Основными мишенями SARS-CoV-2 являются эпителиальные клетки легких, лимфоциты и эндотелиальные клетки сосудов, и эти результаты могут объяснить, что клиническая картина тяжелой формы COVID-19 характеризуется ОРДС, шоком и коагулопатией. Патологические проявления ОРДС, ассоциированного с бактериальным сепсисом, охарактеризованы как выраженный альвеолярный и интерстициальный отек с большим количеством нейтрофильной инфильтрации наряду с повышенной проницаемостью сосудов. Исследования показали, что инфильтрация нейтрофилов в альвеолы, нейтрофильные внеклеточные «ловушки» и образование тромбов в микроциркуляторном русле легких способствуют повреждению альвеол и интерстициальному отеку, а также усилению повреждения сосудов при сепсис-ассоциированном ОРДС. В сообщении W. Luo и соавт. [80] также указывается о заметных повреждениях сосудистой системы, включая утолщение стенки, стеноз просвета сосуда и образование микротромбов, сопровождающих признаки ОРДС [1,75,81].

Стало известно, что SARS-CoV-2 имеет тропность к клеткам, экспрессирующим ангиотензинпревращающий фермент-2 АПФ-2 (angiotensin

converting enzyme, ACE2) [50,58,84,158]. А значит, возможными органами-мишенями у человека при инфицировании НКВИ являются такие органы как: легкие, желудочно-кишечный тракт, кровеносные сосуды, мозг, печень, почки, селезенка, кожа. При этом проникновение SARS-CoV-2 в клетки происходит при помощи его структурного S-белка, упомянутого выше, и мембраносвязанной сериновой протеазы TMPRSS2, способствующих слиянию вирусной и клеточной мембран. Кроме того, SARS-CoV-2 способен использовать и другой путь проникновения в клетку – трансмембранный гликопротеин базигин (Basigin, BSG, EMMPRIN, CD147), входящий в суперсемейство иммуноглобулинов [182,189,203].

В нескольких публикациях из мировой литературы имеются данные о том, что с помощью молекулярно-биологических и иммуногистохимических методов установлен факт наличия вышеуказанных рецепторов и в структурах плаценты. ACE-2 локализовался в синцитиотрофобласте, ворсинковом и вневорсинковом цитотрофобласте, эндотелиоцитах и миоцитах сосудов ворсин, децидуальных клетках. Закономерно, что наличие вируса и его рецепторов в клетках плаценты указывает на возможность его проникновения в клетки с последующей репликацией и соответствующими изменениями структуры и функции, что может быть связано с наличием сосудистых нарушений у плода и, как следствие, нарушение плодово-плацентарного кровотока [104,106,129,164,178,180,193,198,209].

Патогенетические изменения, происходящие в плаценте при инфицировании НКВИ, описаны в виде массивного повреждения плаценты за счет микротромбоза, массивные отложения фибрина, межворсинчатые тромбы, очаги некроза синцитиотрофобласта. Массивное повреждение плаценты напрямую связано вирусом, рецепторы которого экспрессируются на трофобласте, что приводит к некрозу трофобласта и воспалению в полости ворсинок, аналогично диффузному повреждению альвеол у взрослых, инфицированных SARS-Cov-2. В плаценте инфицированных пациенток обнаружены элементы мононуклеарного клеточного воспаления межворсинчатого пространства, или так называемого хронического

гистиоцитарного интервиллозита. Вероятно, эти изменения отражают системное воспалительное состояние или состояние гиперкоагуляции, влияющие на функцию плаценты и, как следствие, нарушение маточно-плацентарного кровотока [63,90,146,161,162,184]. В отдельных исследованиях показана зависимость вероятности вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 от тяжести материнского заболевания [42,100].

НКВИ связана с высоким риском развития преждевременных родов. По данным систематического обзора и мета-анализа J. Allotey и соавт. [78] общее количество преждевременных родов - 17%, при этом спонтанно наступивших преждевременных родов – 6%. Тогда как в общей популяции показатель спонтанных преждевременных родов у неинфицированных НКВИ беременных достигает 7,8 %, что свидетельствует о некоей ятрогении в отношении решения о досрочном родоразрешении инфицированных беременных. Доля оперативного родоразрешения, где НКВИ стало главным иницирующим показанием, - 16%, тогда как кесарево сечение по акушерским причинам (например, слабость родовой деятельности, рубец на матке и т.д.) – 44%. В то же время преждевременное родоразрешение проведено в 26% случаев, и 80% преждевременных родов случились без развития спонтанной родовой деятельности. Тем не менее Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO), и Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG) заявляют, что на способ родоразрешения не должно влиять наличие подтвержденной НКВИ (исключение составляют случаи тяжелой респираторной недостаточности) [71,78,88].

1.3 Влияние инфекции COVID-19 на гемостаз во время беременности

При естественно протекающей беременности в системе гемостаза наблюдаются изменения на всех ее основных элементах. Для гемостазиологического профиля беременной женщины характерно смещение коагуляционного потенциала крови в сторону гиперкоагуляции с изменением всех

трех фаз плазменно-коагуляционного гемостаза. Физиологической основой данных изменений является предотвращение кровотечения в момент инвазии ворсин хориона в децидуальную оболочку и спиральные артерии во время формирования плаценты, а также остановки кровотечения в родах из сосудов плаценты, утративших способность к вазоконстрикции в результате ремоделирования спиральных артерий [7,30,70].

На сегодняшний день доказано, что начало трансформации системы гемостаза соответствует ранним срокам беременности (момент инвазии синцитиотрофобласта в децидуально-трансформированный эндометрий). А сама трансформация продолжается в течение всей беременности для гемохориального типа плацентации. Для данного типа плацентации характерен контакт ворсин хориона с материнской кровью, а также лакунарное строение и замещение мышечно-эластичных структур артерий фибриноидом. Ранее упомянутые факторы стимулируют активацию сложных эндотелиально-гемостазиологических реакций со сложной регуляцией. Именно этот контакт материнской крови с ворсинами трофобласта запускает изменения системы гемостаза в организме беременной, а именно: активирует экспрессию естественных антикоагулянтов (протеина С и S); усиливает продукцию ингибитора тканевого фактора; в то же время способствует постоянному нахождению в структуре трофобласта высокоактивного тканевого фактора, способного запускать процесс тромбообразования и иные механизмы [30,70,204].

Коронавирусная болезнь 2019 года может вызывать значительную легочную патологию, системное воспаление и связанную с COVID-19 коагулопатию [60,76]. Связанная с COVID-19 коагулопатия включает лабораторные изменения свертываемости крови, тромбоз и кровотечение [168].

Было высказано предположение, что коагулопатии ассоциированные с COVID-19 возникают вторично по отношению к чрезмерной стимуляции воспалительного каскада, приводя к активации эндотелия и тромбоцитов, аналогичной тому, что наблюдается при диссеминированном внутрисосудистом

свертывании крови [59,121,168]. Важно отметить, что у беременных женщин риск венозной тромбоэмболии в четыре раза выше по сравнению с контролем, соответствующим по возрасту, из-за изменений в системе гемостаза при подготовке к родам [149].

В источниках литературы встречаются единичные сообщения о связанной с COVID-19 коагулопатии. Исследование К.Е. Vlachodimitropoulou и соавт. [86] представляет собой единый отчет о двух случаях коагулопатии, связанной с COVID-19, наблюдаемых в третьем триместре беременности. В этом отчете документируется быстро прогрессирующая тромбоцитопения, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), низкий уровень фибриногена и повышение D-димера (с 17-ти и 12-ти кратным превышением верхнего диапазона нормы для беременности в обоих случаях соответственно), которое улучшилось в течение 48 часов после родов в обоих случаях. Первая пациентка страдала семейной нейтропенией, диагностированной в младенчестве, с неосложненным течением во взрослом возрасте. Беременность осложнилась гестационным диабетом, нейтропенией ($0,1-0,3 \times 10^9/\text{л}$) и легкими респираторными инфекциями, которые лечили антибиотиками. Пациентке применялся гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). После экстренно выполненного кесарева сечения у нее развилось послеродовое кровотечение объемом 1,5 л, контролируемое перевязкой маточной артерии. Вторая, двадцатитрехлетняя пациентка поступила в периферийную больницу на сроке беременности 35 +2 недели с кашлем и повышением температуры ($38,6^\circ\text{C}$). В истории болезни отмечалась астма и индекс массы тела (ИМТ) 32.

Коагулопатия возникает в результате одновременной активации коагуляционного и фибринолитического каскадов, что, вероятно, вызвано сепсисом, вызывающим потребление фактора свертывания крови. Проявления могут быть как тромботическими, так и геморрагическими. Беременность добавляет еще больше сложностей, учитывая ее физиологически гиперкоагулируемое состояние, с повышением факторов свертывания, включая

фибриноген и D-димеры, до 50 % выше исходного уровня к третьему триместру [48]. На поздних сроках беременности происходят изменения профиля свертывания крови, в том числе увеличение факторов свертывания, снижение естественных антикоагулянтов и снижение активности фибринолитического фермента. Эти изменения связаны с состоянием гиперкоагуляции, вследствие чего беременные женщины склонны к потенциальному риску тромбоза и ДВС-синдрома [141,157].

Значительное повышение D-димеров вызывает озабоченность медицинской общественности в связи с тем, что в недавних сообщениях повышенные уровни D-димеров рассматриваются как плохой прогностический показатель. С. Huang с соавт. [77] отметили более высокие уровни D-димеров у пациентов, поступивших при госпитализации в отделение интенсивной терапии, а N. Tang с соавт. [49] наблюдали более высокие уровни D-димеров у не выживших пациентов по сравнению с выжившими (2,12 мкг/мл [диапазон 0,8-5,3 мкг/мл] против 0,6 мкг/мл [0,4-1,3 мкг/мл]).

Ряд авторов подчеркивают протромботический риск COVID-19 у молодых беременных женщин, госпитализированных с инфекцией COVID-19, без тромбоза в личном или семейном анамнезе [53,152,169]. В первом из этих случаев у женщины с повышенным индексом массы тела (ИМТ) развилась сегментарная тромбоэмболия легочной артерии во время ее болезни COVID-19 [169]. Во втором случае описана женщина с положительной реакцией на SARS-CoV-2, у которой при поступлении в стационар отмечались боли в животе и рвота, а при проведении МРТ диагностики поставлен диагноз тромбоз яичниковых вен [152]. В третьем отчете было представлено заболевание COVID-19 во время беременности у молодой женщины с ИМТ 35 кг/м² и плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа, которое осложнилось инсультом базилярной артерии, тромбоэмболией легочной артерии и в итоге материнской смертностью [53]. Еще один случай ишемического инсульта с ламинарным некрозом коры, а также внутримозговой гематомой головного мозга у беременной 35 лет с

подтвержденным COVID-19 описывает M.D.P. Gama с соавт. [117]. Всем пациентам требовалась кислородная поддержка и либо неинвазивная, либо инвазивная вентиляция легких.

Подкомитет ISTH по вопросам женского здоровья при тромбозе и гемостазе разработал онлайн-анкету, включающую исследование 122 элементов, распространение которой было организовано по электронной почте через специализированные общества, включая ISTH, Канадское общество медицины матери и плода и Британское общество медицины матери и плода. Для распространения информации также использовались платформы социальных сетей. Данные исследования были собраны и обработаны с помощью платформы RedCap, размещенной на сайте ISTH [126]. Связанная с COVID-19 коагулопатия была диагностирована в общей сложности у 14 участников, большинству пациентов требовалась интенсивная терапия. Эти результаты свидетельствуют о связи между критическим течением COVID-19 и коагулопатией во время беременности, что указывает на необходимость повышения бдительности к этой группе женщин [126]. У большинства респондентов выявили тромбоцитопению, повышенный уровень СРБ и повышенный уровень D-димера в популяции с коагулопатией, связанной с COVID-19. Встречались как гиперфибриногенемия, так и гипофибриногенемия. Высокая распространенность повышенного уровня СРБ и D-димера у этих пациентов свидетельствует о том, что воспалительная среда, наблюдаемая в популяции COVID-19, отмечается и у беременных [148,197]. Эти данные повышают вероятность того, что противовоспалительные препараты, такие как дексаметазон и тоцилизумаб, которые показали преимущества у небеременных госпитализированных пациентов COVID-19 [101,173] могут распространяться на пациентов с коагулопатией во время беременности.

По данным J. Zhou с соавт. [195] уровни D-димера и продукты деградации фибрина (Fibrinogen-Degradation Products – FDP) у беременных женщин с COVID-19 составляли 3,32 мг/л (IQR, 2,18–4,21) и 9,6 мг/л (IQR, 5,9–12,4), что было намного выше, чем у здоровых беременных женщин. Инфекция COVID-19, по

мнению авторов, увеличивала риск развития гиперкоагуляции и гиперфибринолиза, даже потенциального ДВС-синдрома на поздних сроках беременности. Беременным пациенткам с COVID-19 и высоким риском гиперкоагуляции и гиперфибринолиза в перинатальный период вводили низкомолекулярный гепарин - НМГ [195].

По данным Подкомитета ISTH по вопросам женского здоровья при тромбозе и гемостазе результаты онлайн-анкетирования показали, что большинство клиницистов сообщили о назначении НМГ во время беременности с инфекцией COVID-19. В основном это были пациенты с умеренным или тяжелым течением заболевания и в одном случае назначение было сделано при легком течении заболевания [126]. Стандартное профилактическое дозирование было предпочтительным при легкой форме заболевания, с ухудшением тяжести заболевания применялись профилактические и терапевтические дозы на основе веса. Продолжительность терапии НМГ так же варьировалась в зависимости от тяжести: 7 дней использовалось при легкой форме заболевания, в то время как более длительные сроки были предпочтительны при средней и тяжелой форме заболевания. При тяжелом заболевании осуществлялся индивидуальный подход к антикоагуляции, что включало применение антикоагулянтов в течение 6-12 недель после родов, пока показатели гемостаза не нормализуются [126].

Таким образом, данные весьма немногочисленных литературных источников показывают, что расстройства коагуляции, ассоциированные с инфекцией COVID-19, встречаются относительно редко во время беременности и сопровождаются более тяжелым течением заболеванием [124]. Несмотря на стандартную профилактическую антикоагулянтную терапию, вызывает беспокойство и требует продолжения исследований коагуляционного гемостаза беременных при COVID-19, в связи с возникновением случаев кровотечений, тромбоза глубоких вен. Следует отметить значительную вариабельность практики измерения биомаркеров и применения антикоагулянтов, как во время госпитализации, так и после выписки, что подчеркивает острую необходимость в проспективных исследованиях,

посвященных коагулопатии и антикоагуляции при беременности на фоне поражения COVID-19.

Международное общество по тромбозу и гемостазу подчеркивает необходимость определения следующих параметров: протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), Д-димера, фибриногена, тромбоцитов. Это связано с важностью ранней диагностики и профилактики тромботических осложнений, коагулопатий, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и летальных исходов. Клиническим проявлением коагулопатии, связанной с COVID-19, является в первую очередь органная дисфункция, тогда как геморрагические явления встречаются реже. Изменения гемостатических биомаркеров, представленные повышением уровня Д-димера и продуктов деградации фибрина, указывают на происходящее массивное фибринообразование, проявляющееся коагулопатией. Однако механизмы коагулопатии до конца не выяснены. Предполагается, что в этом участвуют нерегулируемые иммунные реакции, организованные воспалительными цитокинами, гибелью лимфоцитов, гипоксией и повреждением эндотелия. Склонность к кровотечениям встречается редко, но частота тромбозов при COVID-19 и адекватность текущих рекомендаций в отношении снижения рисков венозных тромбоемболов не ясны [124].

Уровень тромбоцитов и лимфоцитов могут указывать на степень поражения и прогноз заболевания. Тромбоцитоз распознается в случаях средней тяжести, а пациенты с заметно повышенным количеством тромбоцитов и лимфопенией дольше остаются в стационаре [89,168].

Результаты лабораторных исследований в многоцентровом исследовании, проводимом в Саудовской Аравии А. Al-Matary и соавт. [79], показывают, что лейкопения, нейтропения, и тромбоцитопения встречались реже среди беременных женщин, в то время как лимфопения, снижение уровня гемоглобина, пониженный уровень альбумина были наиболее частыми среди них [15].

Уровень D-димера прогрессивно повышается во время беременности и достигает пика в третьем триместре. Однако повышенный D-димер является одним из предикторов смертности у небеременных пациентов с COVID-19. Учитывая наличие связи между повышением D-димера и коагулопатией и смертностью при COVID-19 у небеременных, значительное повышение D-димера можно рассматривать для прогнозирования возможного ухудшения состояния и беременных пациенток, инфицированных НКВИ. Необходимы дополнительные данные, прежде чем можно будет предложить пороговое значение D-димера у беременных женщин в настоящее время [48,95,98,111,205].

Пролонгирование ПВ и АЧТВ в третьем триместре у беременных с НКВИ ассоциировано с коагулопатиями и повышенным риском послеродового кровотечения. На сегодняшний день предлагается оценивать соотношение ПВ к АЧТВ для прогноза развития осложнений, связанных с системой гемостаза [86,145].

При физиологически протекающей беременности уровень фибриногена повышается к третьему триместру, при этом гиперфибриногемия определяется при остром воспалительном процессе. Особое внимание уделяется гипофибриногемии в акушерских ситуациях, т.к. снижение уровня фибриногена до 2 г/л и меньше чаще встречается при коагулопатии, ДВС-синдроме и послеродовом кровотечении [48].

Низкомолекулярный гепарин (НМГ) может быть выбран при повышении уровня Т-клеток, В-клеток, воспалительных цитокинов и D-димера. Н. Tang и соавт. [61] сравнили 28-дневную смертность между пациентами, получавшими гепарин (в основном НМГ в течение 7 дней или дольше) и без гепарина у стратифицированных пациентов, и сообщили, что смертность у пациентов с D-димером $>3,0$ была ниже. мкг/мл (32,8% против 52,4%, $p=0,017$) или сепсис-индуцированная коагулопатия, определенная по критериям Международного общества по тромбозам и гемостазу (40,0% против 64,2%, $p=0,029$) НМГ потенциально могут улучшить исход не только за счет предотвращения ВТЭ, но и

за счет подавления микротромбоза. L. Lin с соавт. [129] также рекомендовали применение НМГ у пациентов со значением D-димера в 4 раза выше верхней границы нормы. Однако рекомендуемая доза НМГ еще не определена [76,102].

Возвращаясь к важности повышенного уровня D-димера при COVID-19, стоит упомянуть, что это связано с неблагоприятными исходами, повышенной смертностью и ВТЭ. Пороги для подтверждения ВТЭ были определены в диапазоне от 1,0 до 2,3 мг/л для небеременных. Профилактические дозы НМГ повышают выживаемость пациентов с уровнем D-димера более чем в 6 раз выше нормы. Американский венозный форум предложил терапевтическую антикоагулянтную терапию для пациентов с уровнем D-димера, превышающим референс в 3 раза. В то же время любой уровень D-димера выше нормы улучшал предсказуемость и специфичность исходной оценки при подсчете при поступлении [52,61,83,99,166,177,196].

Касательно вопросов осложнений при НКВИ остается высоким риск венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) у инфицированных беременных. «Золотым стандартом» является профилактика ВТЭО низкомолекулярными гепаринами. RCOG рекомендует в течение 10 дней после выписки беременных и родильниц из стационара применение низкомолекулярных гепаринов, вопросы о показаниях и схемах назначения решаются индивидуально [8].

Госпитализация беременных женщин в стационар связана с 18-кратным увеличением риска ВТЭО, который сохраняется и после выписки, особенно у женщин старше 35 лет [124]. Беременным женщинам при госпитализации в третьем триместре на 3 дня и более Руководство RCOG рекомендует проводить тромбопрофилактику с помощью НМГ, если нет особых противопоказаний, в числе которых кровотечение и уровень тромбоцитов менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$. При этом увеличенные показатели ПВ и АЧТВ не должны влиять на тромбопрофилактику. Пациентам с тяжелым течением COVID-19, высокими уровнями D-димера может быть назначена тромбопрофилактика НМГ на протяжении всей беременности и

после родов от двух до шести недель в зависимости от индивидуальных рисков ВТЭО. В систематическом обзоре риск кровотечения при использовании низкомолекулярных гепаринов в акушерстве для тромбопрофилактики менее 2%. Для беременных женщин, у которых все же развивается ВТЭО, назначается лечебная доза лечение низкомолекулярного гепарина [79].

Также подчеркивается необходимость в дополнительном приеме витамина Д и препаратов фолиевой кислоты при инфицировании беременных НКВИ. Систематический обзор показал возможное влияние низкого содержания витамина Д не только на возможность инфицирования, но и на более тяжелое течение COVID-19. Роль недостатка витамина D описана в механизмах заражения SARS-CoV-2. Пациенты с низким уровнем витамина D (менее 30 нг/мл) имели аномально высокий сывороточный тропонин и пиковые уровни Д-димера, а также повышенный уровень интерлейкина-6 и С-реактивного белка [64,66,71].

Заслуживает внимания публикация K.S. Jering и соавт. [73], в которой было проведено сравнение клинических характеристик и исходов беременности госпитализированных пациенток с НКВИ и без- в период с апреля по ноябрь 2020 г. в США. Где были выявлены следующие результаты. Количество беременных с НКВИ, перенесших венозные тромбозно-эмболические осложнения (ВТЭО), в 2 раза превышает число в ВТЭО среди небеременных. Тромбоз у беременных с НКВИ встречается в 3 раза чаще, чем у небеременных с НКВИ. В интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких беременные с НКВИ нуждались в 8 и 13 раз больше, соответственно, чем небеременные с НКВИ [73].

Важным фактором, осложняющим течение беременности и исход, является экстрагенитальная патология. Ожирение, сахарный диабет, заболевание почек, ЖДА, тромботические события и мертворождение были связаны с более высокими рисками применения искусственной вентиляции легких или развития летального исхода в стационаре [57,73,97,154,172,194].

Согласно результатам ретроспективного исследования, представленного в «Обществе медицины матери и плода» (SMFM) (2021) COVID-19 во время

беременности напрямую связан со значительно повышенным риском гестационной гипертензии и преэклампсии [122]. Исследователи провели ретроспективный обзор 1715 пациенток, у которых была одноплодная беременность с положительным результатом ПЦР на НКВИ при поступлении в родильное отделение в период с марта по июнь 2020 года. Более чем в два раза больше пациенток с COVID имели гипертоническое расстройство во время беременности (17,9%), чем те, у которых результаты теста были отрицательными (8,4%). Пациенты с положительным результатом на COVID -19 были практически в 3 раза более склонны к гестационной гипертензии и преэклампсии [122].

Руководство для врачей по ведению беременности, родов и послеродовому периоду в период инфицирования COVID-19 RCOG (версия 14 от 25 августа 2021 г.) сообщает о необходимости информирования пациенток о том, что НКВИ не является противопоказанием для грудного вскармливания.

1.4 Влияние дефицита **витаминов и микронутриентов на факт инфицирования беременных новой коронавирусной инфекцией COVID-19**

Для формирования иммунитета необходимо множество факторов, в том числе витамины А, Д, Е, С и группы В, а также многие минеральные вещества (цинк, железо, фосфор, медь). На каждом этапе иммунного ответа необходима синергетическая активность сразу нескольких микронутриентов, основанная на взаимодополняющих механизмах действий [103,107,120,131,191]. Следовательно, при недостаточной обеспеченности организма микронутриентами иммунный ответ будет неполноценным [120].

Во время пандемии COVID-19 стало расти количество сообщений исследующих роль недостаточности отдельных витаминов и микроэлементов в развитии иммунной дисрегуляции, которая приводит к гиперовоспалению при НКВИ [134,23]. Среди всех перечисленных выше микронутриентов в отношении иммунитета наиболее значимую роль несут витамины Д, фолиевая кислота и цинк.

Витамин Д обладает иммуномодулирующим эффектом на врожденный и адаптивный иммунитет, оказывает протективное действие при эндотелиальной дисфункции [72,38].

Прием кальциферола снижает риски заражения ОРВИ, уменьшает зависимость госпитализированных пациентов от кислородной поддержки и улучшает прогнозы в лечении сепсиса [72,190,192]. В ряде проведенных исследований отмечается более низкий уровень заболеваемости НКВИ у людей, принимавших витамин Д или поливитаминные комплексы дополнительно. Ряд научных работ указывает на то, дефицит фолиевой кислоты в сыворотке крови может неблагоприятно сказаться на риск инфицирования НКВИ и на течение инфекции.

Беременные и кормящие женщины входят в группу риска с возможным дефицитом микронутриентов и развитие последствий в виде иммунного дисбаланса. Для беременных витамин Д играет особую роль, т.к. необходим для формирования иммунной толерантности при беременности за счет регуляции т-клеточных популяций [3,14]. При возникновении коронавирусной инфекции во время беременности возникает порочный круг: инфекция снижает микронутриентный статус беременной; в свою очередь, снижение концентрации микронутриентов приводит к ухудшению иммунного ответа [185]. Исследователями было продемонстрировано снижение уровня витамина Д у беременных с COVID-9 в сравнении со здоровыми женщинами. Более того тяжесть заболевания имела обратную корреляцию с уровнем витамина Д [137].

На сегодняшний день FIGO рекомендует прием витаминно-минеральных комплексов всем беременным женщинам ежедневно. Оптимизация витаминного статуса беременных и кормящих женщин является важным профилактическим фактором защиты от вирусных инфекций, в том числе и новой коронавирусной инфекции COVID-19 [114].

Роль витамина Д в иммунной системе имеет значительное обоснование. Считается, что витамин Д способствует дифференциации моноцитов в макрофаги,

приводит к снижению пролиферации иммунных клеток и выработки провоспалительных и одновременно к повышению противовоспалительных цитокинов. Кроме того, рецепторы витамина D и его производного гормона кальцитриола экспрессируются на большинстве иммунных клеток, из семейства В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток. Однако, J.J. DiNicolantonio, J.H. O'Keefe [103] указывают, что 25-гидроксикальциферол D₃, так и 1,25-дигидроксикальциферол D₃ способны подавлять высвобождение провоспалительных цитокинов в моноцитах человека только при достаточном уровне витамина D. Например, в эксперименте, при содержании витамин D на уровне 15 нг/мл (дефицит витамина D в сыворотке крови человека) была показана не возможность подавить Липополисахарид-индуцированное фосфорилирование p38 MAP-киназой (семейство протеинкиназ активируемых провоспалительными цитокинами и участвующими в регуляции клеточного цикла, пролиферации и апоптоза клетки). В это же время при содержании витамина D уровне 30нг/мл и выше можно наблюдать значимое подавление активности p38 MAP-киназы индуцированное Липополисахаридами. Максимальный же эффект ингибирования достигался при уровне кальциферола более 50нг/мл. Следует упомянуть, что Липополисахарид способен вызывать воспалительные и прокоагулянтные реакции путем активации Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), с последующей активацией MAP-киназы, тем самым приводя к выработке провоспалительных цитокинов и выраженному воспалению.

Согласно клиническим рекомендациям Российской Ассоциации эндокринологов, существует соотношение уровня витамина D и состояния здоровья: уровень витамина D <20 нг/мл является дефицитом; уровень витамина D от 20 до 30 нг/мл считают недостаточным; уровень витамина D 30-100 нг/мл является нормальным; уровень витамина D выше 150 нг/мл может привести к неблагоприятным эффектам.

Также в литературных источниках указывается связь между риском инфицирования НКВИ и течением инфекции при дефиците микронутриентов.

Помимо дефицита витаминов ряд публикаций посвящен корреляционной связи острых респираторно-вирусных заболеваний с железодефицитной анемией. При недостатке в организме железа происходит снижение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, синтеза молекул неспецифической иммунной защиты (NO, OH), пролиферации Т-лимфоцитов и выработки В-лимфоцитами антител, к тому же увеличивается активность перекисного окисления липидов и, как следствие, повреждение тканей. Перечисленное свидетельствует о том, что на гуморальный, клеточный и неспецифический иммунитеты, играющие важную роль в патогенетическом ответе на инфекционный агент, определенное и немаловажное влияние оказывает именно железодефицитная анемия [39].

Некоторые ученые высказывают мнение о том, что анемия и метаболизм железа имеют весомое значение в синдроме развития полиорганной дисфункции при COVID-19 [39]. По сравнению с умеренным течением заболевания при тяжелом - у больных с новой коронавирусной инфекцией изначально были установлены более низкие показатели гемоглобина [16]. По словам авторов, дальнейшее изучение должно быть направлено на исследование влияния метаболизма железа и анемии на патогенетические механизмы, прогноз и лечение данного заболевания [41].

Отмечая связь патологического процесса при коронавирусной инфекции с общей анемической гипоксией, нарушением метаболизма железа и полиорганной дисфункцией, итальянские ученые сделали вывод о том, что во время пандемии COVID-19 наиболее важными являются профилактика и лечение анемии [67]. Своевременная ее профилактика может обеспечить защиту от более тяжелых случаев проявления данного заболевания [67]. На сегодняшний день появились данные о том, что SARS-CoV-2, проникая в эритроциты, ингибирует гем путем своего связывания с β -цепями гемоглобина и вызывает его денатурацию [206]. Все это приводит к усугублению кислородной недостаточности при COVID-19. По мнению авторов, поэтому необходимо иметь достаточные запасы железа и гемоглобина для профилактики развития тяжелой гипоксии при COVID-19 [206].

К похожим выводам пришли и отечественные ученые. В своих работах они говорят о необходимости профилактики железодефицитных состояний для предупреждения тяжелого течения НКВИ. Однако, при развившейся инфекции назначение препаратов железа может иметь негативный эффект вследствие гепцидин-подобного эффекта вируса, способного к нарушению метаболизма железа и формированию ферритинемии и гибелью клеток в результате избыточного накопления железа [17,36].

Таким образом витамин D, подавляя активацию MAP киназы, может оказаться важным фактором в снижении «цитокинового шторма». Главным профилактическим способом борьбы с НКВИ является вакцинация, даже в этом случае достаточное потребление микронутриентов способствует лучшему иммунному ответу на вакцинацию.

Новая коронавирусная инфекция обозначила серьезные проблемы для всех категорий пациентов, в особенности для беременных. Необходимо дальнейшее изучение особенностей диагностики, лечения, родоразрешения, возможности профилактики осложнений и их терапии. Это исследование может послужить основой для дальнейших исследований, направленных на изучение долгосрочных исходов для матерей и новорожденных.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Описание этапов, материалы и дизайн исследования

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, в т.ч. в динамическом наблюдении, проводились в клинико-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, клинико-диагностической лаборатории «Лорак».

2.2 Дизайн исследования

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 МЗ РФ: протокол № 6 от 16 июня 2021 г.

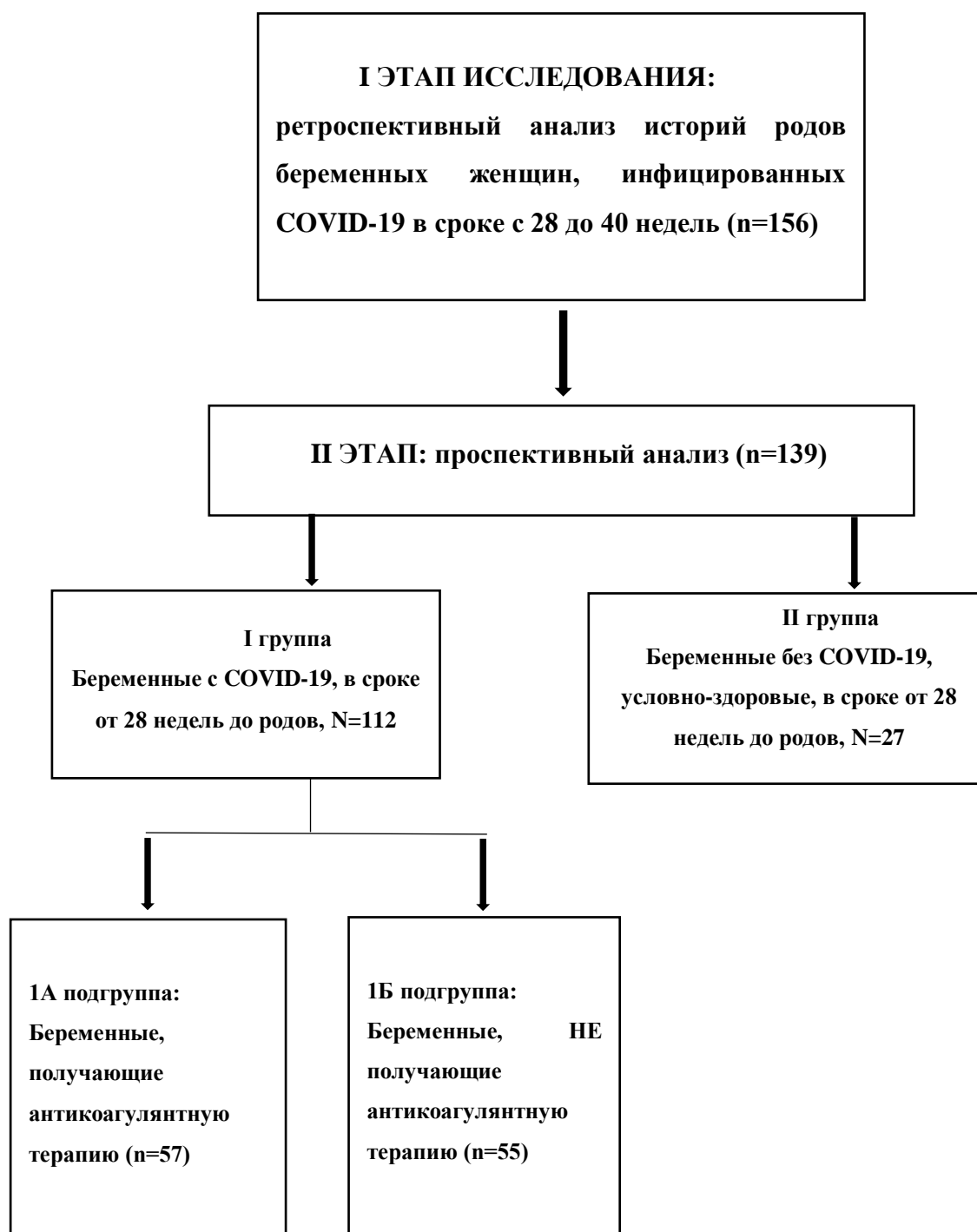


Рисунок 1 – Дизайн исследования 1 и 2 этапа.

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, введенный 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), 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.

III ЭТАП: проспективный анализ (n=60)

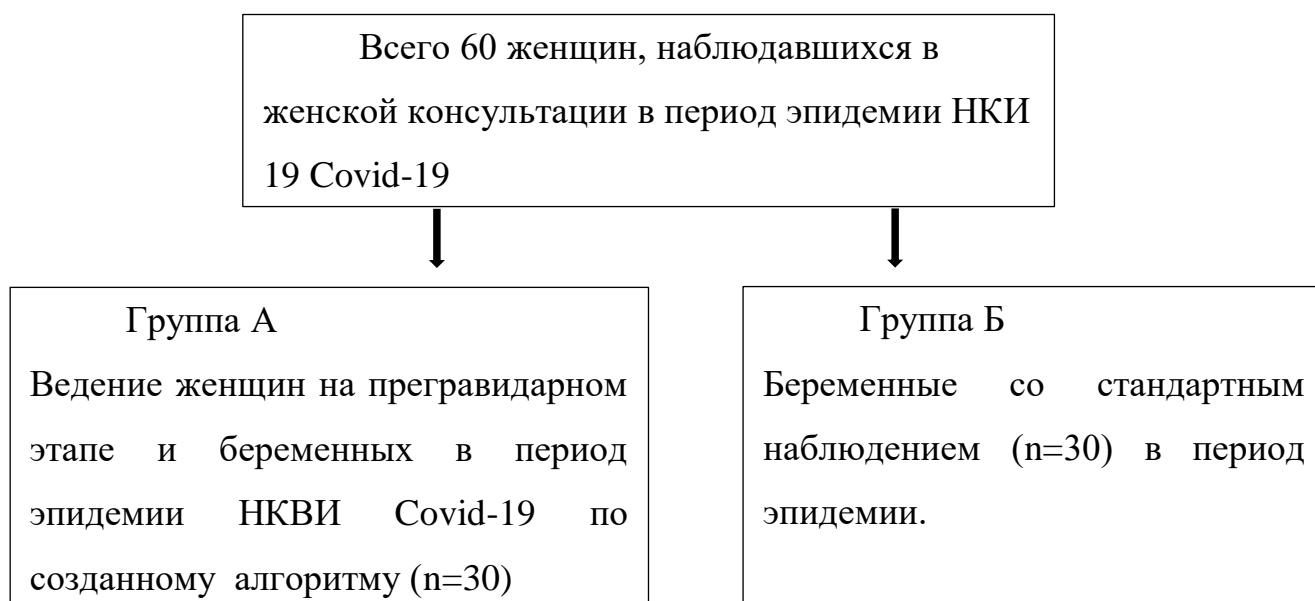


Рисунок 2 – Дизайн исследования 3 этапа.

Разработанный алгоритм наблюдения женщин в период эпидемии заключался в следующем: женщинам из группы А с целью профилактики инфицирования COVID-19 и перехода в осложненные формы НКВИ при инфицировании SARS-Cov-2 на прегравидарном этапе с целью восполнения дефицита микронутриентов и витаминов назначалась их дотация (Рисунок 2). С этой целью назначался препарат железа, содержащий 60 мг элементарного железа, 800 мкг фолиевой кислоты, 10 000 ЕД витамина Д. В период беременности проводили дотацию витаминов в профилактической дозе: колекальциферол «Вигантол» 4000 ЕД, железа сульфат «Тардеферон» по 1 таблетке (80 мг), фолиевая кислота 800 мкг.

При инфицировании НКВИ беременным с ожирением, бронхиальной астмой назначали низкомолекулярные гепарины (эноксапарина натрия в профилактической дозе 0,4) с целью профилактики тромботических событий и улучшения перинатальных исходов.

Дополнительно всем беременным, инфицированным НКВИ, вне зависимости от степени тяжести инфекции определяли уровень Д-димеров и СРБ с целью своевременной предикции осложненного течения инфекции.

Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом МЗ России №1130-н от 20.10.2020 г., этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2013 г.), все исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Пациентки, участвующие в исследовании, давали добровольное информированное согласие, в котором максимально описана суть исследования.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

При отборе пациенток для исследования был собран соматический, акушерско-гинекологический и эпидемиологический анамнез, объективный и акушерский осмотр, изучена медицинская документация.

Данные акушерского анамнеза включали: количество предшествующих беременностей и родов; способы и сроки родоразрешения; осложнения во время беременности и в послеродовом периоде; причины госпитализации в инфекционный госпиталь, срок беременности при инфицировании НКВИ. При сборе гинекологического анамнеза интересовались наличием гинекологических заболеваний и операций.

При сборе информации об инфицировании НКВИ нас интересовали: клинические симптомы, степень тяжести инфекции, процент поражения легких по данным компьютерной томографии, способ диагностики COVID-19, сатурация, необходимость в кислородной поддержке, показания к антикоагулянтной терапии.

При объективном осмотре изучены антропометрические данные с подсчетом

индекса массы тела (ИМТ) по формуле: количество кг, деленное на квадратный метр тела ($\text{кг}/\text{м}^2$).

2.3.2 Клинические методы исследования

По степени тяжести течение новой коронавирусной инфекции были классифицированы в соответствии с методическими рекомендациями по организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при НКВИ COVID-19 версия 5 на основании следующих клинико-лабораторных параметров:

Для легкого течения:

- Подъем температуры тела не выше 38°C , кашель, слабость, боль в горле.
- Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

Для среднетяжелого течения:

- Лихорадка, подъем температуры выше 38°C .
- Частота дыхания (ЧДД) более 22 в минуту.
- Одышка при физических нагрузках.
- Пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких).
- Сатурация кислорода $<95\%$, при дыхании нормальным воздухом
- С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови превышает 10 мг/л.

Для тяжелого течения:

- Выраженная одышка в покое, ЧДД $> 30/\text{мин}$
- Сатурация кислорода $<95\%$, при дыхании нормальным воздухом $\leq 93\%$
- Респираторный индекс $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт.ст.
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения
- Снижение уровня сознания, агитация.
- Нестабильная гемодинамика (снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. или диастолического АД ниже 60 мм рт. ст., олигурия - диурез менее 20 мл/час).

- Лактат артериальной крови превышает 2 ммоль/л.
- количество баллов по шкале органной дисфункции quick Sequential-related Organ Failure Assessment (qSOFA) более 2 баллов.

Критериями выписки из инфекционного госпиталя беременной после перенесенной НКВИ являются:

- стойкое улучшение клинической картины;
- уровень насыщения крови кислородом на воздухе $\geq 95\%$;
- температура тела $< 37,5$ °C;
- уровень С-реактивного белка < 10 мг/л;
- уровень лимфоцитов крови $> 1,2 \times 10^9$ /л.
- отсутствие акушерских осложнений;
- однократный отрицательный результат назофарингеального мазка методом ПЦР в режиме реального времени на наличие возбудителя COVID-19.

2.3.3 Лабораторные методы исследования

У каждой женщины исследования брали периферическую кровь из локтевой вены для проведения развернутого анализа крови, биохимического анализа крови (общий белок, печеночные ферменты, концентрация витамина Д, фолиевой кислоты в сыворотке и в эритроцитах, С-реактивный белок), системы свертывания крови, Д-димер.

Среди лабораторных методов исследования всем женщинам при поступлении в инфекционный госпиталь были проведены следующие исследования:

1. Развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, СОЭ.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови с определением количества общего белка, АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, С-реактивного белка.
4. Коагулограмма: АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, Д-димер.

5. ПЦР из носоглотки на SARS-CoV-2.

Дополнительно было проведено определение уровня концентрации фолиевой кислоты в сыворотке и в эритроцитах, витамина Д.

Среди инструментальных методов исследования всем женщинам при поступлении в инфекционный госпиталь были проведены следующие исследования:

1. Сатурация крови кислородом
2. Компьютерная томография органов грудной клетки
3. Ультразвуковое исследование матки и плода, ультразвуковое доплерометрическое исследование сосудов матки и плода
4. Кардиотография плода.

2.3.3.1 Определения С-реактивного белка

В ходе работы производилось отслеживание показателя С-реактивного белка — белка плазмы крови, относящийся к группе белков острой фазы. Данный белок играет защитную и иммуномодулирующую роль в организме, а также отражает уровень воспалительного ответа организма.

Для определения данного параметра и использовался твердофазный ИФА методом «сендвич». Для его проведения специфические антитела к СРБ предварительно наносились в лунки микропланшета. Затем в лунки добавлялись образцы исследуемой сыворотки, где и происходила иммобилизация (захват) СРБ антителами. После чего метод «Сендвича» предусматривает добавление второго (детекторного) антитела, связанного с ферментом. Далее лунка отмывалась и в нее добавлялся субстрат метаболизируемый ферментом из полученного фермент-антитело-мишень-антитело комплекса. По итоговой скорости изменения цвета определяется концентрация СРБ, присутствующей в крови.

2.3.3.2 Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбированное время, фибриноген, Д-димер

Для оценки системы гемостаза кровь забиралась из периферической вены с помощью силиконированной иглой с широким просветом (внутренний диаметр 0,8), без шприца систем вакуумного забора крови с помощью - вакутейнеров содержащих раствор цитрата натрия. При проведении исследования использовалась вторая пробирка, чтобы избежать попадания тканевого тромбопластина при прокалывании кожи. После забора кровь перемешивалась с цитратом натрия путем трехкратного переворачивания пробирки.

Коагулограмма оценивалась на полуавтоматическом коагулометре ЭМКО с оптико-механическим способом регистрации. Методика предусматривала проведение дозирования крови, плазмы и реагентов лаборантом, а измерение времени образования сгустка и расчет основных характеристик осуществлялся прибором автоматически.

Для анализа использовались оба способа детекции времени образования фибринового сгустка: оптический и/или механический. В основе оптического метода лежит регистрация резкого изменения оптической плотности биопробы после образования фибринового сгустка. Оптический способ оказывается более эффективен при определении концентрации фибриногена по Клаусу, протромбинового теста по Квику. Момент образования сгустка механическим способом регистрировался при остановке вращения магнитной мешалки (стального шарика) за счёт изменения реологических свойств биопробы в ходе реакции. Механический способ позволяет более физиологично моделировать образование тромба, тем самым позволяя однозначно интерпретирована время остановки вращения шарика, как момент образования сгустка.

С помощью коагулограммы оценивался

1. Протромбиновый тест (ПВ, ПО, МНО, % по Квику).
- 2 АЧТВ/АПТВ (время, отношение).

3 Концентрация фибриногена по Клауссу (в г/л).

4 Тромбиновое время (время, отношение).

Метод определения Д-димеров основан на его взаимодействии с моноклональными антителами против Д-димеров, конъюгированными с частицами латекса. При взаимодействии частиц латекса с образцом исследуемой плазмы крови наблюдается агглютинация покрытых антителами латексных частиц, приводящая к изменению оптической плотности, которое пропорционально концентрации Д-димеров в исследуемом образце.

2.3.3.3 Определение витамина D и фолиевой кислоты в сыворотке крови

Для определения витаминов в сыворотке крови у беременных в остром периоде при поступлении в инфекционный госпиталь и у беременных, которые не инфицировались НКВИ использовался иммунохимический метод.

Для установления количественного содержания фолиевой кислоты витамина D применялся метод иммуноферментного анализа с конкурентным ингибированием. На микропланшет, используемый в исследовании производителем были нанесены моноклональные антитела, специфичные к фолиевой кислоте или витамину D соответственно. Затем в планшет добавлялся стандартный раствор фолиевой кислоты (витамина D), меченной биотином и раствор, содержащий фолиевую кислоту (витамин D), полученную при очищении исследуемой сыворотки крови и освобождении от фолатсвязывающего белка. Между фолатами (кальциферолами) происходила реакция конкурентного ингибирования за связь предварительно нанесенным антителом, описанным выше. После инкубации несвязанный конъюгат удалялся. Далее в каждую лунку микропланшета добавлялся авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP), и проводилась дальнейшая инкубация. Авидин образует прочные связи с биотином. Таким образом, итоговая концентрация связанного конъюгата HRP обратно пропорционально концентрации фолиевой кислоты в исследуемой

сыворотке. От количества фермента на прямую зависит интенсивность окраски, получаемая после добавления раствора субстрата. По итогу, концентрация фолиевой кислоты и витамина D в сыворотке крови обратно пропорциональна интенсивности изменения цвета, что и измеряется хроматографически.

Нормальная концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови от 4-4,5 нмоль/л до 21 нмоль/л.

Нормальная концентрация витамина D в сыворотке крови от 30-50 нмоль/л до 100 нмоль/л.

2.3.3.4 Прямая этиологическая диагностика COVID-19 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией

При подозрении на заражение новой коронавирусной инфекции COVID-19 выполнялся назофарингеальный мазок. Полученный материал подвергался исследованию одним из методов амплификаций нуклеиновых кислот - Полимеразной цепной реакцией с обратной транскриптазой.

Забор материала на ПЦР осуществлялся с использованием пробирок типа «Эппендорф», со специальной транспортной средой для хранения и транспортировки респираторных мазков и Зонд-тампон ПС+Виск для отбора, транспортировки и хранения биологических проб.

Методика осуществлялась в боксах с применением всех регламентированных средств индивидуальной защиты. Зонд вводился по наружной стенке полости носа на глубину 2-3 см до нижней носовой раковины. После этого зонд слегка опускали книзу, вводят в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину, а затем, после погружения на 5-6 см, удаляли, совершая вращательные движения. Конец зонда отламывался и погружался в пробирку типа «Эппендорф», которую после данной процедуры герметично закрывали.

Для проведения реакции ОТ ПЦР использовался набор реагентов для выявления коронавируса SARS-CoV-2 линии B.1.1.7 на основе характерных

мутаций в генах ORF1ab, S. В самом исследовании выделяют следующие этапы: выделение вирусной РНК (пробоподготовка), реакция обратной транскрипции РНК и ПЦР-амплификации кДНК с одновременной детекцией результатов с использованием набора реагентов SARS-CoV-2 СКРИН В.1.1.7. Время проведения анализа: от 2 часов.

Методика была основана на использовании процесса обратной транскрипции РНК с последующей амплификацией кДНК, заключающейся в повторении циклов температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройкой полинуклеотидных цепей с этих праймеров Таq-полимеразой. С целью увеличения чувствительности и специфичности реакции применялся «горячий» старта. Горячий старта представляет собой методику приготовления двухслойной реакционной смеси, разделенной прослойкой из парафина или использования Таq-полимеразы, блокированной антителами. После расплавления парафина или температурного распада комплекса Таq-полимеразы и антител происходило начало полимеразной цепной реакции, что уменьшало возможные ошибки от неспецифического отжига праймеров на ДНК-мишени при начальном прогреве пробирки.

Применявшиеся для амплификации ДНК-зонды флуоресцентную метку и гаситель флуоресценции. Во время образования специфичного продукта происходит разрушение ДНК-зонда что ведет к уменьшению действия гасителя на флуоресцентную метку, приводя к возрастанию уровня флуоресценции. Чем выше уровень ампликонов, тем больше количество разрушенных зондов, а значит и уровень флуоресценции.

2.3.4 Инструментальные методы исследования

2.3.4.1 Ультразвуковое и доплерографическое исследование фетоплацентарного комплекса

УЗИ всем пациенткам проводили на аппарате ультразвукового исследования (УЗИ) ALOCA prosound SSD-3500 SX, Япония при помощи абдоминального датчика. В каждом исследовании проводилась доплерометрия сосудов маточно-плацентарного кровотока.

2.3.4.2 Пульсоксиметрия

Пульсоксиметрия остается простым и надежным скрининговым методом для выявления пациентов с гипоксемией, а также определения необходимости в респираторной поддержке и оценке ее эффективности.

5 версией методических рекомендаций по организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при НКВИ COVID-19 рекомендуется проводить оценку сатурации для всех пациентов с COVID-19 по шкале NEWS 2 (Таблица 1, 2). Это позволяет установить тяжесть состояния и подтвердить необходимость наблюдения и лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 1 - Шкала NEWS2

Параметр	Баллы						
	3	2	1	0	1	2	3
ЧД	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SpO ₂ (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96	-	-	-

Продолжение таблицы 1

SpO2 (%) + ХОБЛ	83	84- 85	86-87	88-92 ≥93 без O2	93- 94+O2	95- 96+O2	≥ 97+ O2
Необходимость в инсуффляции и кислорода	-	Да		Нет	-	-	-
Систолическое АД, мм рт. ст.	≤ 90	91- 100	101- 110	111-219	-	-	≥ 220
PS	≤ 40	-	41-50	51-90	91-110	111- 130	≥ 131
Изменение уровня сознания	-	-	-	Нет	-	-	Есть
t°C	≥ 35,0		35,1- 36,0	36,1- 38,0	38,1- 39,0	≥ 39,1	-

Таблица 2 - Интерпретация результатов при использовании шкалы NEWS2

Результаты оценки NEWS2	Частота мониторинга	Клинические действия
0 баллов	Каждые 12 часов	Продолжение рутинной оценки
1-4 балла	Каждые 6 часов	Информирование медсестры. Принятие решения об изменении частоты и объема наблюдений на уровне среднего медицинского персонала

Продолжение таблицы 2

3 балла для любого отдельного параметра	Ежечасно	Уведомление врача принятие решения о изменении тактики диагностики и терапии
>5 баллов	Ежечасно	Уведомление врача вызов Медсестра немедленно уведомляет врача, который ведет пациента Медсестра запрашивает срочную оценку состояния пациента врачом, компетентным в оказании экстренной помощи
Результаты оценки NEWS2	Частота мониторинга	Клинические действия
>7 баллов	Постоянный мониторинг жизненноважных функций организма	Вызов врача, вызов бригады реаниматологов И принятие решения о переводе в палату интенсивной терапии или ОРИТ Интенсивная терапия в условиях постоянного мониторинга

2.3.4.3 Компьютерная томография органов грудной клетки

КТ исследование органов грудной клетки проводилось по клиническим показаниям на аппарате Toshiba Aquilion 16 у пациенток со средним тяжелым и крайне тяжёлым течением. Для определения глубины поражения, а также оценки эффективности лечения и отслеживания динамики заболевания. ДЛЯ пациентов среднетяжелой формы при необходимости повторные исследования проводили не чаще, чем один раз в 7 дней.

Для избегания попадания беременной матки в зону сканирования во время процедуры КТ, использовались средства индивидуальной защиты пациентки во

время проведения процедуры.

По результатам выполненной КТ органов грудной клетки устанавливалось наличие пневмонии, а также давалась характеристика особенностям и распространению изменений:

По КТ признакам устанавливались 4 степени вероятности наличия вирусной пневмонии:

1. Высокая (типичная КТ-картина).
2. Средняя (неопределенная).
3. Низкая (указывается альтернативный диагноз).
4. Нормальная картина (патологические изменения не выявлены).

Также по КТ разграничивали 5 степеней распространенности процесса изменений легочной ткани (эмпирическая визуальная шкала):

1. Отсутствие характерных проявлений (КТ-0).
2. Минимальный объем: <25% объема легких (КТ-1).
3. Средний объем: 25-50% объема легких (КТ-2).
4. Значительный объем: 50-75% объема легких (КТ-3).
5. Критический объем: >75% объема легких (КТ-4).

2.3.5 Статистический анализ

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 [196].

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 [197].

В работе используются следующие условные обозначения: M – среднее, σ – дисперсия выборки, n – размер выборки, p – статистическая значимость. Во всех критериях использовали общепринятый уровень статистической значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Ретроспективный анализ особенностей течения беременности

Для выявления особенностей течения беременности и акушерских исходов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 было проанализировано 108 историй родов пациенток инфекционного госпиталя и 48 историй родов условно-здоровых беременных, без инфицирования НКВИ (Таблица 3). При сборе и анализе осложнений беременности с НКВИ было выявлено, что у беременных с НКВИ в 4 раза чаще встречались преждевременные роды (25% против 6,25%, $p=0,003$). Преэклампсия, синдром задержки развития плода достоверно чаще осложняли течение беременности у пациенток с НКВИ ($p=0,04$ и $p=0,003$, соответственно). Железодефицитная анемия сопутствовала более чем у 80% пациенток, инфицированных новой коронавирусной инфекцией ($p<0,00001$). Ведущим методом выбора родоразрешения у пациенток из I группы было кесарево сечение (50%).

Таблица 3 - Структура осложнений данной беременности и особенности родоразрешения у пациенток из ретроспективного исследования

Показатель		I группа, n=108	II группа, n=48	*p value
Преждевременные роды	n	27	3	0,003
	%	25	6,25	
Преэклампсия	n	17	2	0,04
	%	15,7	2,1	
Преждевременный разрыв плодных оболочек	n	29	3	0,003
	%	26,9	6,25	

Продолжение таблицы 3

Синдром задержки внутриутробного развития плода	n	22	1	0,003
	%	20,4	2,1	
Железодефицитная анемия	n	89	11	<0,00001
	%	82,4	22,9	
Кесарево сечение	n	54	9	0,00024
	%	50	18,75	
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом				

Таким образом, при ретроспективном анализе историй родов беременных из инфекционного госпиталя и условно-здоровых беременных 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.

3.2 Проспективный анализ медико-социальных данных пациенток

Для оценки факторов риска инфицирования НКВИ беременных произведена характеристика клинических групп, включенных в проспективное исследование, для этой цели использовались данные акушерско-гинекологического, соматического анамнеза, данные лабораторных методов исследования и анкетирования.

У беременных с НКВИ из 1А подгруппы, получающих антикоагулянтную терапию, средний возраст составил 34,0 [32-37], при этом 35 из них были старше 35 лет, а максимальный возраст в данной подгруппе составил 46 лет. У женщин из 1Б подгруппы средний возраст 28 [25,5-34]. Статистически значимая 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 [25-33]. Распределение беременных по возрастным группам отображено в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение беременных по возрастным группам

Возраст/группа	1А, n=57	1Б, n=55	II, n=28	*p между 1А и 1Б	*p между I и II
19-25 лет	4	13	1	0,02	0,1
26-30 лет	9	17	11	0,09	0,08
31-34 г.	7	13	12	0,16	0,00
35-40 лет	35	10	4	0,00	0,01
41-46 лет	2	2	-	0,9	0,3
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом					

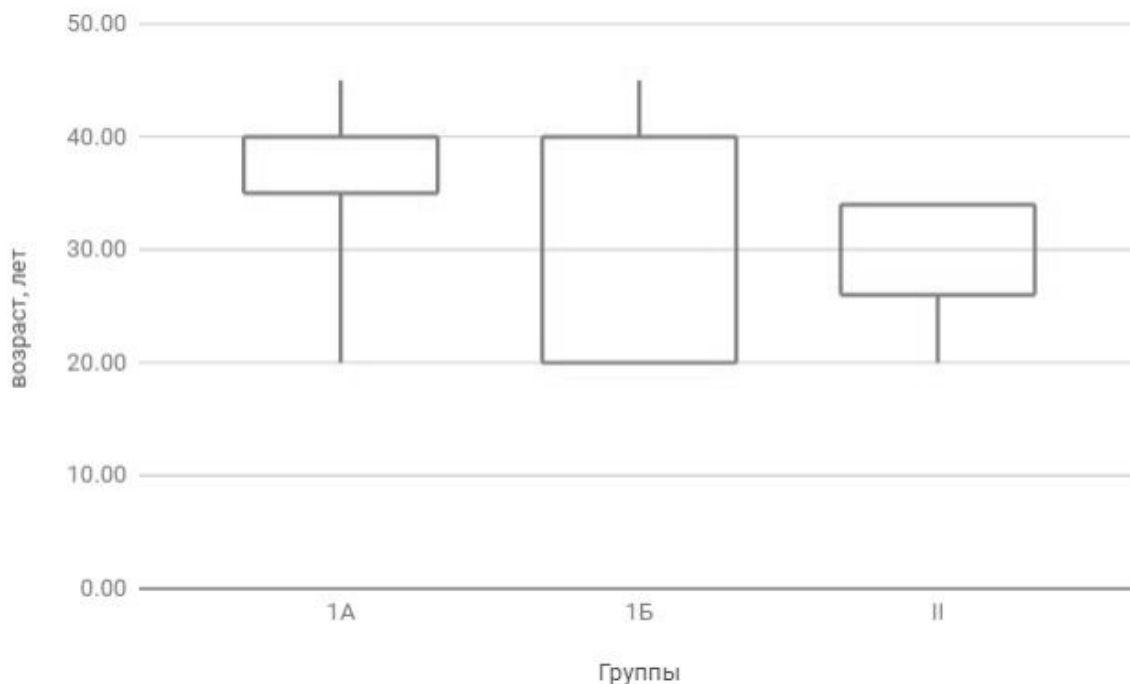


Рисунок 3 - Возраст пациенток.

Представленные данные демонстрируют высокую восприимчивость к НКВИ у беременных как раннего репродуктивного возраста (до 35 лет), так и позднего, что, вероятнее всего, связано с возрастом наступления беременности (Рисунок 3).

Был проведен анализ антропометрических данных беременных: сравнение роста, массы тела на момент постановки на учет и ИМТ. Индекс массы тела определялся по формуле $ИМТ = \frac{масса (кг)}{рост^2 (м^2)}$. Медиана роста беременных из 1А подгруппы 164 [160-165], медиана роста в 1Б подгруппе 162 [158-165], во второй группе – 162 [157-165]. Статистически значимых различий между группами не выявлено (p между группами 0,65), что позволяет сделать вывод об отсутствии взаимосвязи между ростом и заболеваемостью НКВИ беременных.

Индекс массы тела в обеих группах беременных был сопоставимым и представлен в таблице 5. Анализ ИМТ показал, что повышение ИМТ у беременных женщин чаще встречается в группе инфицированных. ИМТ > 30 встречался в 28 наблюдениях (49,2%) в 1А подгруппе, в 11 наблюдениях (20%) из подгруппы 1Б, тогда как во II группе – 3 наблюдения (11%), тогда как в сумме у I группы – 56 наблюдений (50%), что позволяет сделать вывод о том, что ИМТ выше нормальных

значений является значимым фактором риска для инфицирования беременных COVID-19 ($p=0,01$).

Таблица 5 - Распределение беременных пациенток по группам в зависимости от ИМТ

ИМТ/ группы	IA подгруппа n=57		IB подгруппа n=55		II группа, n=27		p между I и II группами
	n	%	n	%	n	%	
18,5-25	4	7	19	34,5	17	63	0,00
25,5-30	8	14	25	45,5	7	25	0,45
30,5-35	28	49,2	11	20	3	11	0,01
35,5-40	17	29,8	-	-	-	-	0,03

Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

Таким образом, старший репродуктивный возраст и избыточная масса тела достоверно чаще встречаются 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.

3.3 Структура экстрагенитальных заболеваний

При изучении соматического анамнеза выявлено, что артериальная гипертензия и железодефицитная анемия являются значимыми факторами риска инфицирования НКВИ у беременных ($p<0,05$). Анемия в I группе пациенток встречалась в 4 раза чаще, чем у пациенток из II группы ($p=0,003$). Ожирение чаще наблюдалось в группе IA (у 21 беременной – 36,8%; в группе II ожирение

встретилось лишь у 5 женщин – 9,1%; $p=0,04$). Следовательно, ожирение у беременных из первой подгруппы (IA) встречается более чем у трети, что, связано с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и стало одним из показаний для назначения низкомолекулярных гепаринов в целях профилактики тромботических осложнений.

Артериальная гипертензия достоверно чаще встречалась в IA подгруппе – 38 наблюдений (66,7%), тогда как во II группе условно-здоровых беременных данная соматическая патология была характерна для 2-х беременных (7,4%) (p между I и II группами 0,00056). Железодефицитная анемия наблюдалась чаще в группе беременных с НКВИ, тогда как в группе условно-здоровых беременных ЖДА встречалась лишь у 18,5% исследуемых ($p=0,003$).

Также часто встречаются болезни почек, варикозная болезнь вен нижних конечностей и заболевания органов слуха и зрения, но статистически значимой разницы не было выявлено (Таблица 6, Рисунок 4).

Таблица 6 - 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 групп	p^* между IB и II групп	p^* между I и II группами
Артериальная гипертензия	n	38	10	2	0,00001	0,19	0,00056
	%	66,7	18,2	7,4			
Ожирение	n	21	5	4	0,04	0,43	0,34
	%	36,8	9	14,8			
Железо-дефицитная анемия	n	38	47	5	0,004	0,001	0,003
	%	66,6	85,5	18,5			

Продолжение таблицы 6

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

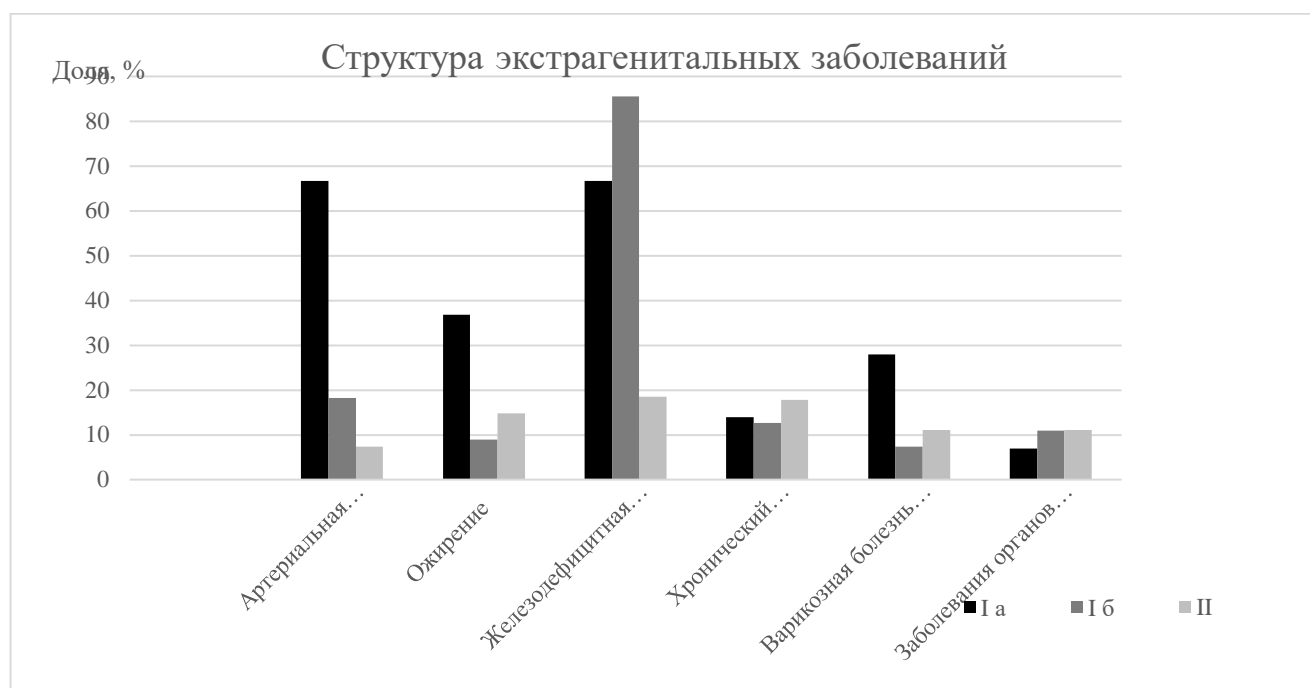


Рисунок 4 - Структура экстрагенитальной патологии у беременных в группах.

Таким образом, ожирение, железодефицитная анемия и артериальная гипертензия достоверно чаще встречается в подгруппе IA ($p < 0,05$), что обусловило назначение НМГ в этой подгруппе.

3.4 Данные акушерско-гинекологического анамнеза

Среди гинекологических заболеваний в 1А подгруппе наиболее часто встречались воспалительные заболевания органов малого таза (33,3%), гиперплазия эндометрия (26,3%), доброкачественные новообразования яичников (12,3%), бесплодие в анамнезе (12,3%). Тогда как во второй подгруппе (1Б) наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями явились: воспалительные заболевания органов малого таза (21,8%), доброкачественные новообразования яичников (20%), патология шейки матки (23,6%). В группе беременных без НКВИ в анамнезе представлены: патология шейки матки (14,8%), ВЗОМТ (11,1%), доброкачественные новообразования яичников (7,4%) (Таблица 7).

Таблица 7 - Структура гинекологических заболеваний

Параметр		Под гру ппа I а, n=5 7	Под гру ппа I б, n=5 5	Груп па II, n=27	р*между Iа подгруп ой и II группой	р*между IБ подгруп пой и II группой	р* между группами I и II
Гиперплазия эндометрия	n	15	-	1	0,01	0,14	0,15
	%	26,3	-	3,7			
Самопроизво льный аборт	n	5	3	-	0,10	0,21	0,14
	%	8,8	5,5	-			

Продолжение таблицы 7

Доброкачественные новообразования яичников	n	7	11	2	0,47	0,14	0,25
	%	12,3	20	7,4			
ВЗОМТ	n	19	12	3	0,02	0,03	0,04
	%	33,3	21,8	11,1			
Патология шейки	n	5	13	4	0,43	0,35	0,87
	%	8,8	23,6	14,8			
Бесплодие	n	7	-	-	0,06	1	0,18
	%	12,3	-	-			
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом							

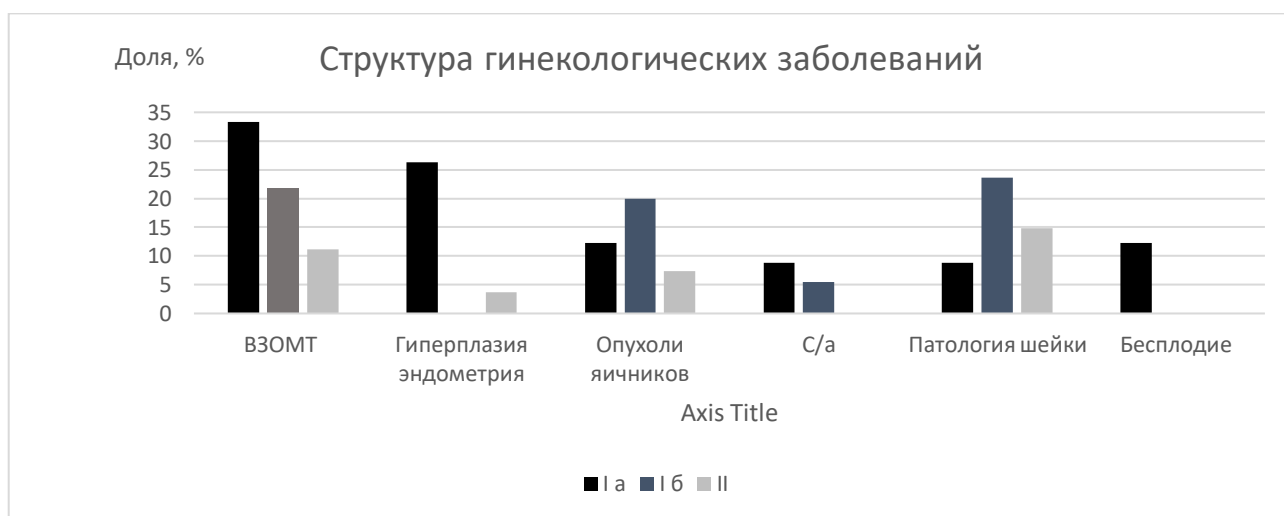


Рисунок 5 - Структура гинекологических заболеваний у беременных в исследуемых подгруппах.

Таким образом, анализ гинекологического анамнеза пациенток показал, что у беременных женщин старшего репродуктивного возраста, с ожирением, АГ и другими заболеваниями в сочетании с НКВИ наиболее часто встречаются ВЗОМТ (Рисунок 5).

Данные акушерского анамнеза женщин, включенных в диссертационное исследование:

Количество беременностей и родов: при анализе количества беременности и родов стало известно, что в подгруппе 1А первобеременных было 29,8% (n=17), повторнобеременных 70,2% (n=30), первородящих 43,8%, (n=25), повторнородящих 56,2% (n=32), медиана по количеству беременностей и родов 2; в подгруппе 1Б первобеременных было 32,7% (n=18), повторно беременных 69,1% (n=38), первородящих 32,7%, (n=18), повторнородящих 67,3% (n=37) (Таблица 8, Рисунок 6,7).

Таблица 8 - Данные по количеству беременности и родов

Параметр		I А, n=57	I Б, n=55	II, n=27
Первобеременные	n	17	10	12
	%	29,8	27,3	44
Повторнобеременные	n	40	40	15
	%	70,1	72,7	56
первородящие	n	25	18	17
	%	43,8	32,7	62,9
повторнородящие	n	32	37	10
	%	56,2	67,3	37,1
Медиана, макс. и мин. [25-75%], количество беременностей		2 [1-3]	2 [1-4]	1 [1-3]
Медиана, макс. и мин. [25-75%], количество родов		2 [1-2]	2 [1-3]	1 [1-2]

Медиана по количеству беременностей и родов- 2, во II группе первобеременных было 44% (n=12), повторнобеременных 56% (n=15),

первородящих 62,9%, (n=17), повторнородящих 37,1% (n=10), медиана по количеству беременностей и родов 1 (Таблица 8, Рисунок 6,7).

Данные по количеству беременностей

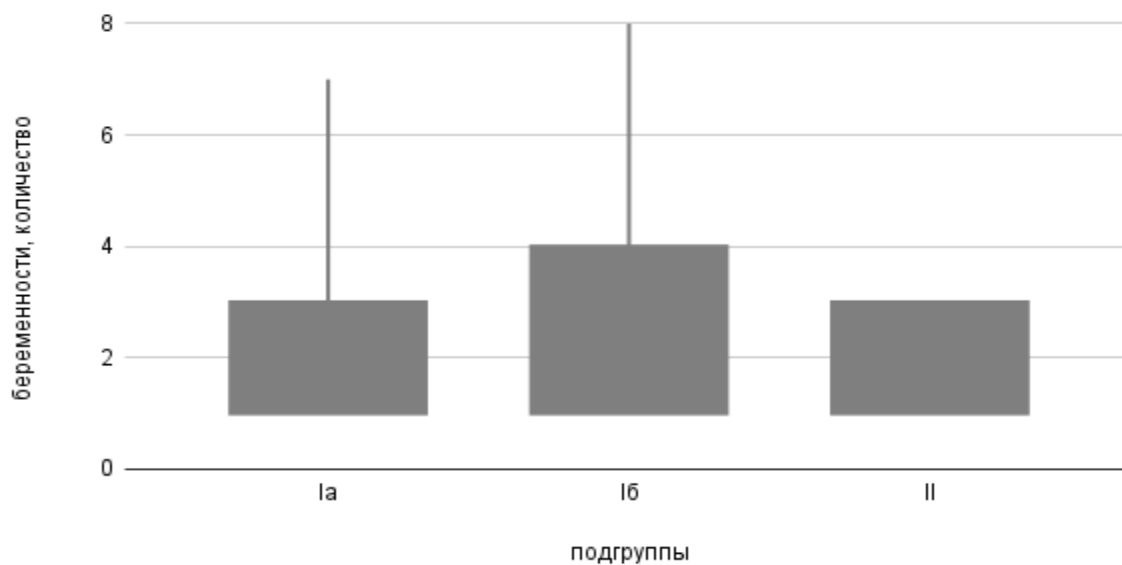


Рисунок 6 – Количество беременностей в анамнезе.

Данные по количеству родов

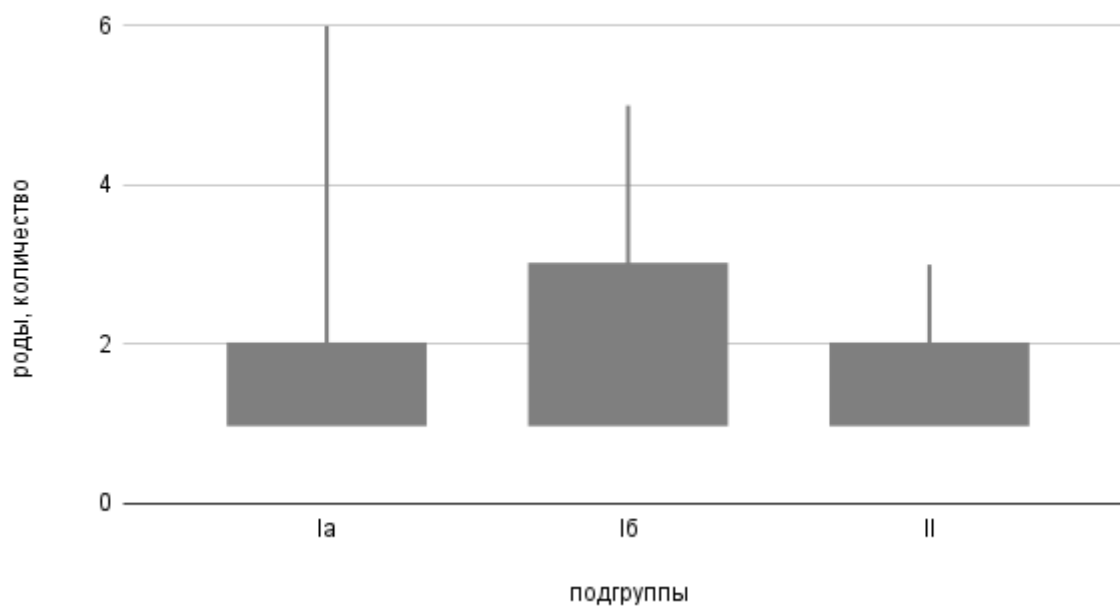


Рисунок 7 – Паритет.

Таким образом, распределение повторнобеременных и повторнородящих пациенток было практически одинаковым и не имело статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

3.5 Осложнения данной беременности

Проведен статистический анализ осложнений данной беременности. Было выявлено: у женщин с НКВИ, получавших НМГ (1А 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 (1Б 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 (Таблица 9).

Таблица 9 - Структура осложнений данной беременности у пациенток из исследования

Параметр		Подгруппа I А, n=57	Подгруппа I Б, n=55	Группа II, n=27	p* между IА, II	p* между IБ, II	p* I, II
ХПН	n	27	8	4	0,03	0,97	0,08
	%	47,3	14,5	14,8			
Гипоксия плода	n	29	31	2	0,001	0,001	0,001
	%	51	56,4	7,4			
Преэклампсия	n	6	4	-	0,08	0,14	0,10
	%	10,5	7,3	-			

Продолжение таблицы 9

Артериальная гипертензия	n	5	4	1	0,40	0,52	0,43
	%	8,7	7,3	3,7			
Протеинурия	n	7	1	-	0,57	0,48	0,15
	%	12,3	1,8	-			
Угроза прерывания в 1 половине беременности	n	12	11	5	0,78	0,87	0,25
	%	21	20	18,5	-	-	-
Гестационный сахарный диабет	n	6	2	-	0,08	0,31	0,15
	%	10,5	3,6	-			
Преждевременный разрыв плодных оболочек	n	14	13	2	0,11	0,07	0,05
	%	24,6	23,6	7,4			
Отеки, связанные с беременностью	n	13	5	2	0,08	0,79	0,25
	%	22,8	9	7,4			
Рубец на матке после операции кесарево сечение	n	13	10	3	0,21	0,41	0,25
	%	22,8	18,1	11,1			
Неспецифическое воспаление вагиниты	n	12	10	2	0,11	0,19	0,13
	%	21	18,1	7,4			
Задержка развития плода	n	2	4	-	0,32	0,15	0,21
	%	3,5	7,3	-			
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом							

Операции в анамнезе: при ознакомлении с анамнезом было выявлено, что у беременных из IA группы были следующие оперативные вмешательства: у 6 (10,5%) пациенток были тубэктомии по поводу внематочной беременности, у 13 (22,8%) пациенток проведено кесарево сечение в нижнем сегменте. У 10 беременных из IB группы было проведено кесарево сечение в нижнем сегменте. Статистически значимой разницы не выявлено (p между группами = 0,78). *Гемотрансфузии в анамнезе:* у всех пациенток, входящих в диссертационное исследование, отсутствовали гемотрансфузии и переливание компонентов крови в анамнезе.

Таким образом, по данным акушерско-гинекологического анамнеза группы сопоставимы между собой. В тоже время перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе являлись значимым фактором риска возможного инфицирования НКВИ. Количество беременностей и родов не влияло на возможность манифестации COVID-19. Среди осложнений беременности статистически значимо в основной группе чаще встречались плацентарные нарушения и гипоксия плода.

3.6 Анамнез по новой коронавирусной инфекции COVID-19

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 антиромботическую 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 (Таблица 10). 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).

Таблица 10 - Клинические характеристики НКВИ у беременных I группы при поступлении в инфекционный госпиталь

Параметр		I А, n=57	I Б, n=55	p* value
Легкая степень тяжести	n	19	42	0,001
	%	33,3	76,4	
Средняя степень тяжести	n	38	13	0,001
	%	66,7	23,6	
Пневмония	n	41	18	0,001
	%	71,9	32,7	
Дыхательная недостаточность, гипоксия	n	16	12	0,44
	%	28	21,8	
Кашель	n	43	49	0,6
	%	75,4	89	
Слабость, мышечные боли	n	52	45	0,14
	%	91	81,8	
Повышение температуры выше 38 град.	n	38	14	0,001
	%	66,7	25,5	
Боль в горле	n	40	24	0,004
	%	70	43,6	

Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

Срок беременности при инфицировании: при анализе срока беременности при инфицировании у беременных I A подгруппы было выявлено, что 36,9% были инфицированы в сроке 34-36,6 недель гестации; 31,6% - в сроке 31-33,6 недель; 18,4% - в доношенном сроке; 13,1%- в сроке 28-30,6 недель.

Таким образом, при оценке жалоб, анамнеза, клинического течения заболевания было выявлено, что у беременных IA подгруппы достоверно чаще встречались такие клинические проявления как повышение температуры выше 38°C, боль в горле, пневмония.

3.7 Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Был проведен анализ методов родоразрешения в группах исследуемых пациенток. Было выявлено, что естественные роды (EP) являются предпочтительным методом родоразрешения в IA подгруппе и во II группе. Анализ представлен в таблице 11.

Таблица 11 - Анализ методов родоразрешения в группах пациенток

Метод родоразрешения	Абсолютное число (n) и доля (%)	I A, n=57	I Б, n=55	II, n=27	p Ia II	p IB II	p I, II
EP	n	29	26	18	0,17	0,09	0,11
	%	50,8	47,3	66,7			
КС плановое	n	14	11	5	0,53	0,87	0,66
	%	24,6	20	18,5			
КС экстренное	n	14	18	4	0,30	0,08	0,14
	%	24,6	32,7	14,8			

У беременных из подгруппы IБ доля оперативных родов выше, чем в подгруппе IA и во II группе (52,7%, 49,2% и 33,3%, соответственно). При этом кесарево сечение по экстренным показаниям в 1,3 раза выше в группе пациенток, инфицированных НКВИ и не получающих терапию НМГ.

Срок родоразрешения оценивался от срока гестации (Таблица 12). Было выявлено, что чаще всего женщины были родоразрешены в доношенном сроке: в IA подгруппе 52 (91,2%), в IБ подгруппе 48 (87,3%), во II группе 26 (96,3%). При этом преждевременные роды чаще наблюдаются в подгруппе беременных, инфицированных НКВИ и не получающих терапию НМГ.

Таблица 12 - Анализ сроков родоразрешения у пациенток в исследуемых группах

Срок родоразрешения	Абсолютное число (n) и доля (%)	I А, n=57	I Б, n=55	II, n=27	p IA, II	p IБ, II	p I, II
Доношенный срок	n	52	48	26	0,42	0,19	0,26
	%	91,2	87,3	96,3			
Поздние преждевременные роды (34-36,6 нед.)	n	5	2	1	0,40	0,96	0,61
	%	8,8	3,6	3,7			
Преждевременные роды (31-33,6 нед.)	n	-	3	-	1	0,22	0,38
	%	-	5,5	-			
Ранние преждевременные роды (28-30,6 нед.)	n	-	2	-	1	0,32	0,69
	%	-	3,6	-			

Беременные, которые перенесли НКВИ в недоношенном сроке (были госпитализированы на момент острого периода в ковидный госпиталь II уровня), направлены в роддом III уровня для родоразрешения как реконвалесценты COVID-19.

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 ЕР или КС в компенсированном состоянии, как со стороны матери, так и со стороны плода. На рисунках 8 и 9 изображено соотношение срока инфицирования НКВИ у беременных к сроку родоразрешения у подгрупп. Проведенная терапия способствовала пролонгированию беременности на 2 и более недель.

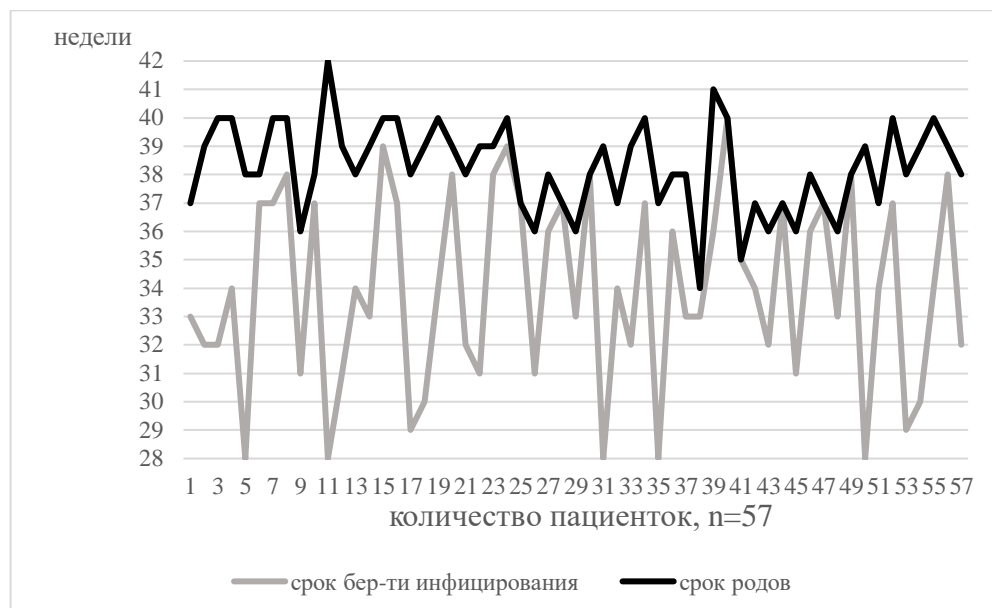


Рисунок 8 - Соотношение срока инфицирования к сроку родов у пациенток из подгруппы IA.



Рисунок 9 - Соотношение срока инфицирования к сроку родов у пациенток из подгруппы ІБ.

Следующим параметром для анализа стала кровопотеря в родах (Рисунок 10,11, Таблица 13). Статистической значимости при определении объема кровопотери между подгруппами не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 13 - Средняя кровопотеря у пациенток при родоразрешении в І группе

Показатель	ІА подгруппа			ІБ подгруппа		
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75
Кровопотеря	398	200	500	376	200	500

Медиана кровопотери в ІА подгруппе составила 398 мл [200-500], а в ІБ подгруппе 376 мл [200-500]. Патологическая кровопотеря встретилась однажды во ІБ подгруппе у пациентки в сроке 36 недель гестации при проведении экстренного кесарева сечения на фоне НКВИ средней степени тяжести, дыхательной недостаточности и прогрессирующей гипоксии плода. Последовое кровотечение и кровотечение в послеродовом периоде не встречалось у пациенток в исследуемых группах.

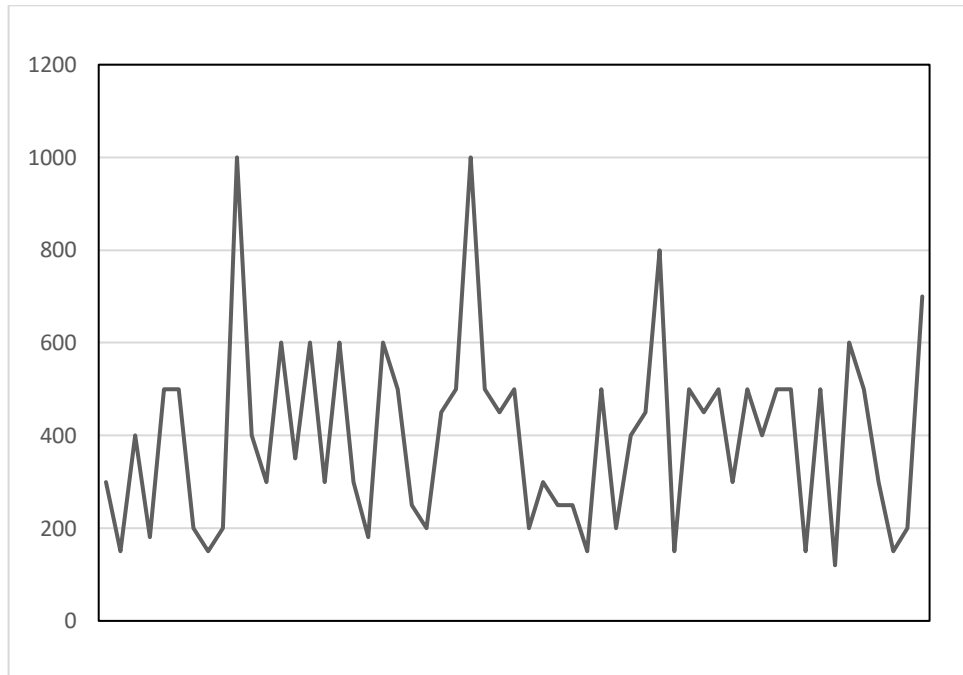


Рисунок 10 - Кровопотеря в родах у пациенток подгруппы IA.

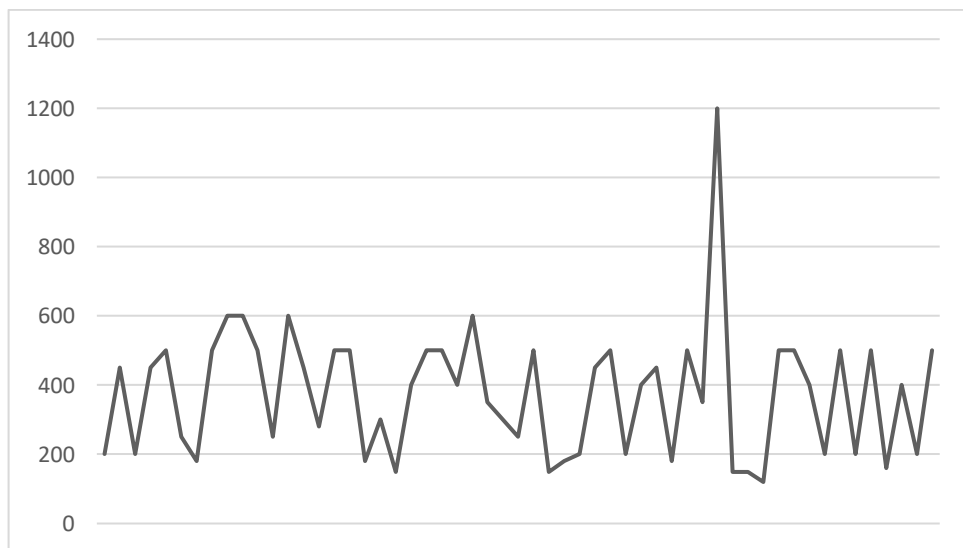


Рисунок 11 - Кровопотеря в родах у пациенток подгруппы IB.

Проведена оценка состояния новорожденных при рождении. Анализу подверглись показатели массы новорожденных, длины тела, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте (Таблица 14). Максимальная масса новорожденных в подгруппе IA составила 4500 г в этой подгруппе крупные плоды встречались в двух случаях. Минимальная масса тела 1990г; Средняя масса в подгруппе IA 3290 г. Максимальная масса новорожденных в подгруппе IB составила 4800 г. в этой

подгруппе крупные плоды встречались в пяти случаях. Минимальная масса тела 920 г; Средняя масса новорожденных в подгруппе IA - 3190 г.

Таблица 14 - Росто-весовые показатели новорожденных в подгруппах P

Показатель	IA подгруппа, n=57			IB подгруппа, n=55		
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75
Рост	51	49	53	49	46	52
масса	3290	2825	3625	3190	2785	3630
Апгар,1'	7	7	7	6	7	7
Апгар,5'	8	8	8	7	7	7

Таким образом, 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 тромбопрофилактики не влияет на изменение кровопотери в родах.

3.8 Анализ гистологического исследования последа

Следующим параметром для оценки стало гистологическое исследование плаценты (Таблица 15). Выявлены случаи микротромбозов в пуповине во IB подгруппе (n=6), интервиллузит (n=14), острый хориоамнионит (n=13). Также в меньшем количестве встречались диффузная очаговая инфильтрация децидуальной оболочки, поражение створчатых ворсин, отложение солей кальция, фиброз. Кривая распределения по количеству признаков изображена на рисунке 12.

Хроническая плацентарная недостаточность выявлена в 17 наблюдениях

(29,8%) подгруппы IA и 5 (9,1%) – подгруппы IB ($p=0,006$). Диффузная очаговая инфильтрация деци-дуальной оболочки выявлена в 14 наблюдениях (24,6%) подгруппы IA и 5 (9,1%) – подгруппы Б ($p=0,02$). 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 послее 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 послее не показала статистически значимой разницы.

Таблица 15 – Структура результатов гистологического исследования послее

Параметр	Абсолютное число (n) и доля (%)	I A, n=57	I Б, n=55	p* value
Нормальное компенсированное состояние	n	34	32	0,87
	%	59,6	58,2	
Хроническая плацентарная недостаточность	n	17	5	0,006
	%	29,8	9,1	
Диффузная очаговая инфильтрация деци- дуальной оболочки	n	14	5	0,02
	%	24,6	9,1	
Интервиллузит	n	8	14	0,12
	%	14	25,5	
Отложение солей кальция	n	1	2	0,53
	%	1,8	3,6	
Микротромбозы в пуповине	n	0	6	0,01
	%	0	11	

Продолжение таблицы 15

Поражение стволых ворсинок	n	3	7	0,17
	%	5,3	12,7	
Фиброз	n	14	5	0,03
	%	24,6	9,1	
Острый хореоамнионит	n	6	13	0,06
	%	10,5	23,6	

Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом

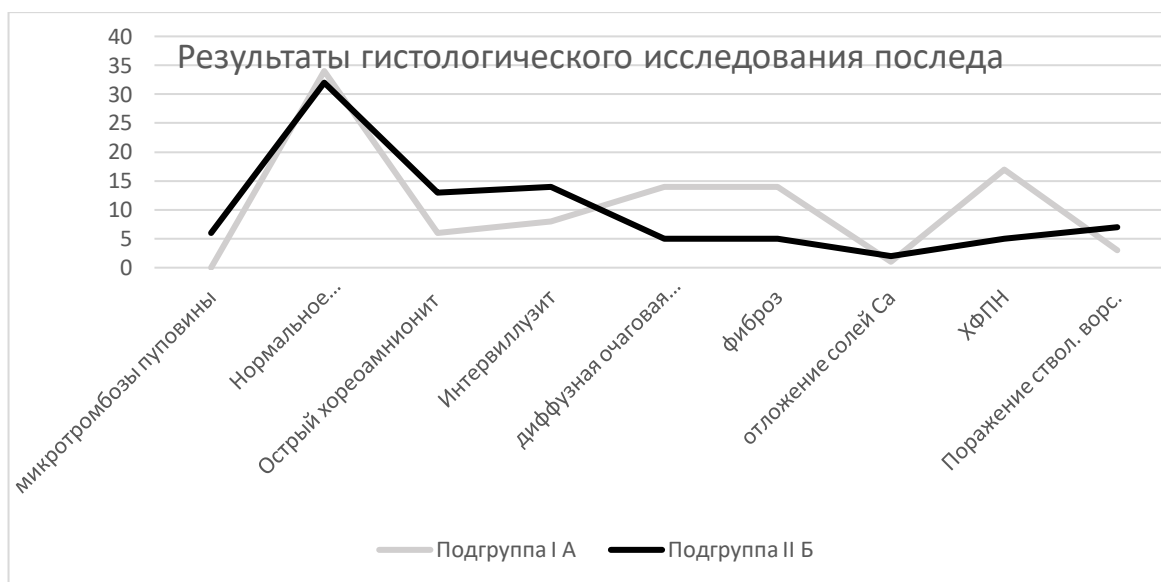


Рисунок 12 - Структура результатов гистологического исследования последа.

Таким образом, 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 II Б подгруппы.

3.9 Анализ данных лабораторных исследований в остром периоде новой коронавирусной инфекции COVID-19

Был проведен анализ показателей периферической крови у пациенток при поступлении в стационар.

1) *Развернутый анализ крови.* При НКВИ особое внимание на себя обращает уровень лимфоцитов, гемоглобина и тромбоцитов. Проанализированы показатели периферической крови, определили Me [25;75] (Таблица 16).

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 100×10^9 /л и 6 пациенток с уровнем тромбоцитов менее 150×10^9 /л; 3 пациентки из подгруппы IB с уровнем тромбоцитов менее 100×10^9 /л и 7 пациенток с уровнем тромбоцитов менее

150x10⁹/л. Пациентки из обеих подгрупп с лимфопенией и тромбоцитопенией переносили НКВИ в средней степени тяжести с пневмонией, подтвержденной на КТ ОГК.

Таблица 16 - Показатели периферической крови у пациенток в остром периоде в I группе

Показатель/ подгруппа	IA подгруппа, n=57			IB подгруппа, n=55		
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75
Hb, г/л	101	107	112	98	96,75	101,25
RBC	3,77	3,52	4,23	3,8	4,5	4,1
WBC	9,1	7,3	10,1	9,3	7,8	11,2
PLT, 10 ⁹ /л	221	181	279	235	162,7	277
HCT	32,6	30,2	35,3	32,8	29	35,2
LYM, %	16,8	11,6	20,2	17,23	13,4	19,0
MON, %	5,6	5,45	8,35	4,5	3,8	5,9
СОЭ, мм/ч	44	40	49,5	38	34	49

Таким образом, в общем анализе крови зарегистрированы случаи анемии беременных, при этом имеется связь между анемией и развитием осложнений НКВИ – пневмонии с дыхательной недостаточностью. При этом анемия среди беременных с НКВИ и без НКВИ встречается в 3,6 раза чаще по сравнению с подгруппой IA и в 4,6 раз -с подгруппой IB. А лимфопения связана с переходом НКВИ в среднюю степень тяжести (58% наблюдений с лимфопений).

Биохимический анализ крови

При исследовании биохимического анализа крови не выявлено статистически значимых различий в параметрах общего белка, ферментов, глюкозы, билирубина, мочевины между пациентками в IA и IB подгруппах и во II группе ($p>0,05$) (Таблица 17).

Таблица 17 - Показатели биохимического анализа крови у пациенток I группы

Показатель	IA подгруппа, n=57			IB подгруппа, n=55		
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75
белок	66,7	62,7	71,1	72	68	75
АЛТ	13,3	10,58	29,6	15,5	11	26,6
АСТ	18,1	15,8	27,1	24	19	36
Брб об.	8	5,7	11,1	8,2	6,5	11,2
мочевина	2,6	2,1	3,5	3,2	2,6	4,0
ЩФ	159,4	115,8	251,7	354	272	454
Глюкоза	4,8	4,1	5,2	4,5	4	5,1
Сывороточное железо, мкмоль/л	9	6,9	11,4	11	8,7	12,5

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 (Таблица 18). 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.

Таблица 18 - Уровень СРБ в остром периоде у пациенток из I группы в сравнении с II подгруппой

СРБ/группа	Абсолютное число (n) и доля	IA, n=57	IB, n=55	II, n=27
Менее 1 мг/л	n	1	2	22
	%	1,8	3,6	81,5
1-3 мг/л	n	8	9	5
	%	14	16,4	18,5

Продолжение таблицы 18

3,1-10 мг/л	n	12	32	-
	%	21	58,2	
>10 мг/л	n	36	12	-
	%	63,2	21,8	

Таким образом, при анализе биохимического анализа крови выявлено снижение уровня сывороточного железа, что подтверждает железодефицитные состояния. Повышений СРБ выявляется в 42,8% наблюдениях у обеих групп (у 48 пациенток из I группы из 112), при этом в подгруппе IA у 63,2%.

Коагулограмма. При НКВИ у беременных в показателях коагулограммы обращает на себя внимание уменьшение или увеличение 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, были выражены симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности (Таблица 19).

Таблица 19 - Параметры коагулограммы у пациенток с НКВИ

	IA подгруппа, n=57			IB подгруппа, n=55		
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75
АЧТВ, сек	25,8	23,1	27,6	26,6	23	31
МНО	1	0,95	1,15	1,1	1	1,2
ПТИ, %	101	91	107,7	90	82	96
РФМК, мг/100мл	8	6	11	6,7	4	11
ПВ, сек	13,6	12,4	15,35	14,4	12,9	15,8
Фибриноген, г/л	4,4	3,5	4,85	3	2,3	3,5

Д-димер. 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.

В таблице 20 продемонстрированы Me [Q25;Q75] значений Д-димеров у пациенток, принимавших НМГ в комплексной терапии и не принимавших.

Таблица 20 - Уровни Д-димера в динамическом наблюдении у пациенток I группы исследования

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		

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).

Рисунки 13 и 14 отражают изменения уровня Д-димеров в динамическом наблюдении у пациенток IA и IB подгрупп, что может свидетельствовать о положительном влиянии НМГ на коагуляционные механизмы у беременных с НКВИ.



Рисунок 13 - Уровень Д-димера у пациенток IA группы в остром периоде при динамическом наблюдении.

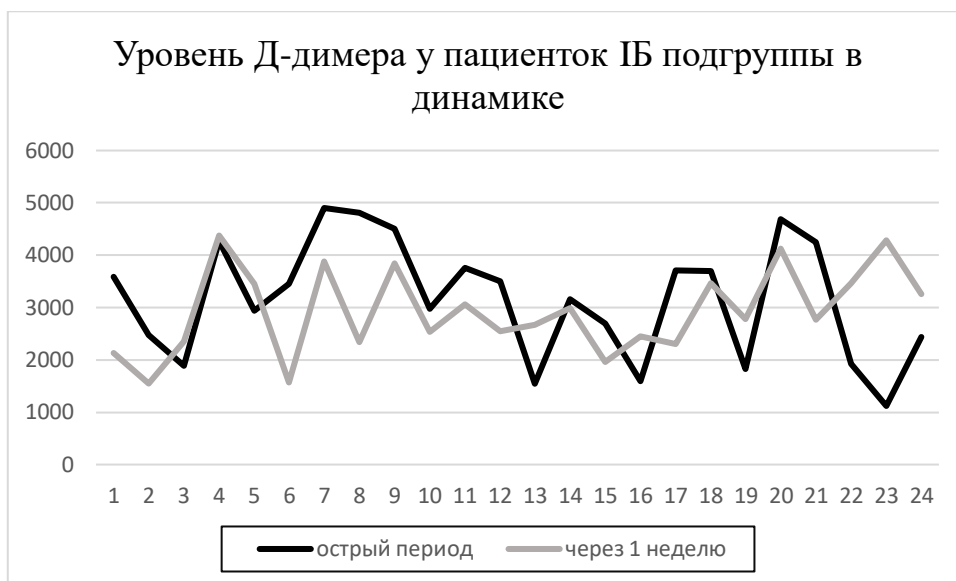


Рисунок 14 - Уровень Д-димера у пациенток ИБ группы в остром периоде при динамическом наблюдении.

При анализе параметров гемостаза выявлено, что уровень фибриногена повышался в IA подгруппе беременных, тогда как в подгруппе IB чаще наблюдалось снижение фибриногена. Ме уровня Д-димера в подгруппе IA снизилась в 5,5 раз в динамике по сравнению с IB подгруппой ($p < 0,00001$).

Витамин Д. Был определен и проанализирован уровень витамина Д у пациенток с НКВИ и у беременных без НКВИ.

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.

Ме [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 (Таблица 21).

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 21 - 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 Д, нг/мл	13	8,9	15,1	36	31,5	37,1	< 0,00001

Фолиевая кислота в сыворотке

Результаты обследования уровня фолиевой кислоты представлены в таблице 22. Медиана уровня фолиевой кислоты у пациенток из II группы в 2 раз выше, чем у пациенток из I группы ($p < 0,00001$).

Таблица 22 - Уровень фолиевой кислоты в сыворотке у беременных в исследуемых группах

Фолиевая кислота, нг/мл	I группа, n=112			II группа, n=27			p value 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

Таким образом, при исследовании дефицита витамина Д и фолиевой кислоты было выявлено, что среди беременных, которые инфицировались НКВИ, средний

уровень витамина Д меньше в 2,8 раза по сравнению с беременными, которые не инфицировались НКВИ, средний уровень фолиевой кислоты – в 2 раза.

3.10 Анализ данных инструментальных исследований в остром периоде новой коронавирусной инфекции COVID-19

Данные исследования компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Было выявлено, что в подгруппе 1А 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 1Б подгруппы не было обнаружено значительного объема поражения легких, а в обеих подгруппах не выявлено критического объема поражения легких (Таблица 23).

Таблица 23 - Распределение пациенток I группы по шкале поражения легочной ткани

Показатель/группы	1А подгруппа n=57		1Б подгруппа n=55		*p между подгруппами
	n	%	n	%	
КТ-0	17	29,8	8	14,5	0,05238
КТ-1, <25% V легких	29	50,9	14	18,1	0,0056
КТ-2, 25-50% V легких	9	15,8	11	7,3	0,56192
КТ-3, 50-75% V легких	2	3,5	-	-	0,16152.
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом					

Сатурация

Оксигенотерапия необходима для поддержания уровня сатурации кислородом на уровне 96% и выше. В нашем 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 (Таблица 24).

Таблица 24 - Распределение пациенток I группы по шкале поражения легочной ткани

Показатель/группы	1А подгруппа n=57		1Б подгруппа n=55		*p между подгруппами
	n	%	n	%	
Кислородная поддержка	14	24,7	43	78,2	p<0,00001
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом					

Таким образом, результаты инструментальных методов исследования показали, что в остром периоде на момент поступления в стационар достоверно в подгруппе IA в половине случаев встречался минимальный объем поражения легочной ткани согласно результатам проведенной компьютерной томографии. Пациенты из подгруппы IA, которым были назначены НМГ, достоверно меньше (в 3 раза меньше) нуждались в кислородной поддержке, чем пациенты, не получавшие изначально профилактическую дозу НМГ.

3.11 Оценка состояния плодов в остром периоде новой коронавирусной инфекции у пациенток в I группе

Состояние плодов на момент поступления в инфекционный госпиталь было оценено по субъективным (шевеления плода) и объективным (КТГ, УЗИГ сосудов

матки, плода, УЗИ) признакам.

При активном опросе по характеру шевелений были выявлены следующие особенности. В подгруппе IA у 67% беременных с появлением признаков инфекции не изменился характер шевелений, однако 17% беременных с повышением температуры, развитием гипоксии и дыхательной недостаточности отмечают менее активные шевеления плода, а 16% беременных охарактеризовали шевеления плода как «бурные». Также беременные из данной подгруппы в связи с изменением характера шевеления озвучили взволнованность и были более тревожны. На 7-10-е сутки госпитализации большинство (91%) неродоразрешенных пациенток отметили обычный характер шевелений, улучшение состояния после проведенной терапии.

В подгруппе IB 74,5% беременных на момент госпитализации не отмечали изменения в характере шевеления плода, 10,6% пациенток отметили снижение активности плода, а 15% беременных назвали шевеления плода как «чрезмерно активные, бурные». На 7-10-е сутки госпитализации 54% беременных не акцентировали внимание на изменения шевелений плода, 18% пациенток выражали тревожность по поводу уменьшения интенсивности шевелений плода, а 28% беременных назвали шевеления плода как бурные.

По данным КТГ на момент поступления в IA подгруппе у 61,4% беременных нормальный тип КТГ, а в подгруппе IB у большинства беременных (49,1%) КТГ был патологического типа (Таблица 25).

Таблица 25 - Результаты КТГ по FIGO

Показатель/группы	1А подгруппа n=57		1Б подгруппа n=55		*p между подгруппами
	n	%	n	%	
КТГ, нормальный тип	35	61,4	7	12,7	< 0,00001

Продолжение таблицы 25

КТГ, сомнительный тип	15	26,3	21	38,2	0,18024
КТГ, патологический тип	7	12,3	27	49,1	< 0,00001
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом					

При оценке ультразвукового кровотока (Таблица 26) в сосудах нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока (НМППК) не обнаружено у большинства беременных из IA подгруппы, централизации кровотока не выявлено. Присутствуют изменения в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровотоках в 12,2 % случаях, соответственно. У всех беременных с НМППК 1А степени в анамнезе отмечена ХПН, гипоксия плода и ЖДА, однако, не у всех беременных с ХПН отмечались нарушения НМППК. У пациенток с НМППК 1А степени НКВИ протекала в легкой степени тяжести и имелись характерные признаки ОРВИ без осложнений. Данные пациентки были инфицированы в сроке 33-35 недель, а родоразрешены в доношенном сроке оперативно (планово, n=4, экстренно, n=1) и через естественные родовые пути (n=3) с благоприятными перинатальными исходами. Пациентки с НМППК 1Б степени преимущественно перенесли НКВИ в средней степени тяжести с пневмонией (n=6). Инфицирование произошло в сроке 28-31 неделю гестации, а родоразрешение - в 39-40 недель, преимущественно оперативным путем в плановом порядке (n=6). Перинатальные исходы также носили благоприятный характер. При нарушении маточно-плацентарного кровотока 2А степени НКВИ у беременных протекала в среднетяжелой (n=6) и тяжелой (n=1) форме. Стоит отметить, что у 3х пациенток среди осложнений беременности была умеренная преэклампсия, гипоксия плода, ЖДА. Среди перинатальных исходов в 1 случае проведено досрочное родоразрешение в сроке 34 недели в связи с нарастающей гипоксией плода.

У беременных из IB подгруппы чаще встречалось нарушение маточно-плацентарного кровотока (40%), и реже – плодово-плацентарного кровотока (1,8% против 12,3%). Также у 1 беременной из этой подгруппы зарегистрирован случай

централизации кровотока.

У беременных, которым не были назначены антикоагулянтные препараты, при нарушении НМПК 1А степени НКВИ протекала в легкой форме (n=20) и среднетяжелой форме (n=2). В анамнезе у данной когорты пациенток преобладали: ЖДА (n=20), неспецифические вагиниты (n=8), гипоксия плода (n=4). При анализе срока родоразрешения выявлено 4 случая преждевременных родов, в половине случаев из них новорожденные родились с признаками асфиксии. Способы родоразрешения преимущественно оперативные (n=14). У пациенток с НМПК 2А степени (n=5) из подгруппы 1Б НКВИ протекала в легкой степени тяжести с классической картиной ОРВИ. Из анамнеза известно, что беременность протекала на фоне ЖДА и гипоксии плода. Родоразрешение было преимущественно (n=4) экстренно оперативным путем в сроках 35-36 недель.

Таблица 26 - Результаты доплерометрии у пациенток I группы

Показатель/группы	1А подгруппа n=57		1Б подгруппа n=55		*p между подгруппами
	n	%	n	%	
НМППК не обнаружено	35	61,4	26	47,3	0,13362
НМПК 1а ст.	8	14,2	22	40	0,00194
НМПК 1б ст.	7	12,2	1	1,8	0,03156
НМПК 2а ст.	7	12,2	5	9,1	0,58232
НМПК 2б ст.	-	-	-	-	-
НМПК 3а ст.	-	-	1	1,8	0,30772
НМППК 3б ст.	-	-	-	-	-
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом					

При оценке состояния плодов было выявлено, что зарегистрированные показатели, такие как частота сердцебиения, вариабельность ритма были лучше в группе женщин, получавших НМГ. Так, например, в подгруппе А чаще

наблюдался нормальный тип КТГ (61,4%), а в подгруппе Б чаще наблюдался сомнительный и патологический тип КТГ (38,2% и 49,1%, соответственно), а 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).

3.12 Оценка эффективности терапии низкомолекулярными гепаринами беременных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с помощью пульсоксиметра

В подгруппе беременных, получающих антикоагулянтную терапию, нуждающихся в кислородной поддержке насчитано 14 пациентов (24,6%), тогда как в подгруппе беременных, не получающих терапию НМГ, нуждающихся в кислородной поддержке на этапе лечения, в госпитале составило 43 (78,1%) пациентки. При этом во IIБ подгруппе было 5 (9%) пациенток, подключенных к искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а в IA подгруппе не было обнаружено случаев применения ИВЛ (Таблица 27).

Таблица 27 - Анализ частоты применения оксигенотерапии и искусственной вентиляции легких у беременных с НКВИ

Показатель/группы	1А подгруппа n=57		1Б подгруппа n=55		*p между подгруппами
	n	%	n	%	
Беременные, нуждающиеся кислородной поддержке	14	24,6	43	78,1	< 0,00001
Беременные на ИВЛ	-	-	5	9	0,0198
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом					

Таким образом, патогенетическая терапия низкомолекулярными гепаринами беременных с НКВИ показывает эффективность в снижении частоты применяемости кислородной поддержки. Беременные из IA подгруппы достоверно реже нуждались в оксигенотерапии, по сравнению с беременными, не получающими низкомолекулярные гепарины.

ГЛАВА 4 АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

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.

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 ($p < 0,05$) (Таблица 28).

Таблица 28 – Уровень микроэлементов и витаминов в сыворотке крови у женщин

Показатель/уровень	Группа А, n=30	Группа Б, n=30	p value
Уровень сывороточного железа, мкмоль/л	16,6	6,8	p<0,05
Уровень витамина Д, нг/мл	34,1	8	p<0,05
Уровень фолиевой кислоты, нг/мл	22,1	4,5	p<0,05
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом			

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 (Таблица 29).

Таблица 29 – Акушерские осложнения, операции и перинатальные исходы

Показатель		I группа, n=30	II группа, n=30	p value
Преждевременные роды	n	1	8	0,01
	%	3,3	26,7	
Преэклампсия	n	0	4	0,03
	%	0	13,3	
Преждевременный разрыв плодных оболочек	n	1	7	0,02
	%	3,3	23,3	
Синдром задержки развития плода	n	0	3	0,08
	%	0	10	
Железодефицитная анемия	n	1	20	0,00
	%	3,3	66,7	
Кесарево сечение	n	4	13	0,01
	%	13,3	43,3	

При сравнении доли инфицирования беременных женщин в исследуемых группах были выявлены следующие особенности (Таблица 30). Манифестация НКВИ в группе А у беременных с дотацией микронутриентов и витаминов по разработанному алгоритму возникла у 23,3% женщин (n=7), тогда как в группе Б – у 56,7% наблюдений (n=17), $p=0,0083$. При этом переход инфекции в среднюю степень тяжести достоверно чаще ($p=0,0023$) встречалось у женщин, не получавших дотацию витаминов и микронутриентов на этапе прегравидарной подготовки в период пандемии.

Таблица 30 – Степень тяжести новой коронавирусной инфекции

Показатель		I группа, n=30	II группа, n=30	p value
Инфицирование НКВИ	n	7	19	0,0083
	%	23,3	56,7	
Легкая степень	n	5	7	0,51
	%	16,7	23,3	
Средняя степень	n	2	12	0,0023
	%	6,7	40	
Примечание: *Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом				

Таким образом, анализ акушерских осложнений, операций и перинатальных исходов у беременных показал эффективность разработанного нами алгоритма. 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, проведенных 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.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном исследовании были изучены особенности течения беременности и перинатальных исходов при беременности на фоне НКВИ, оценили изменения в параметрах гемостаза, а также выявляли влияние дефицита витамина Д, железа и фолиевой кислоты на особенности течения НКВИ.

Диссертационная работа была проведена в 3 этапа. На первом этапе с целью определения особенностей течения НКВИ у беременных провели ретроспективный анализ 156 историй родов, 108 из которых были пациентками акушерского отделения в инфекционном госпитале Городской клинической больницы Демского района, и 48 условно здоровых беременных женщин, наблюдавшихся в женской консультации. 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.

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, введенный подкожно, согласно инструкции к препарату.

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.

У беременных с НКВИ из IA подгруппы, получающих антикоагулянтную терапию, средний возраст составил 34,0 [32-37], при этом 35 из них были старше 35 лет, а максимальный возраст в данной подгруппе составил 46 лет. У женщин из IB подгруппы средний возраст 28 [25,5-34]. Статистически значимая была разница между пациентками из IA подгруппы в возрасте старше 35 лет и IB 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 [25-33]. Старший репродуктивный возраст и избыточная масса тела достоверно чаще встречаются 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 IA ($p < 0,05$), что обусловило назначение НМГ в этой подгруппе.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что в IA 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).

Проведен анализ количества беременностей и родов. Достоверных отличий по количеству предшествующих беременностей и родов в анамнезе выявлено не было. Повторнобеременные и повторнородящие встречались чаще в I группе исследуемых пациенток.

Была проведена оценка осложнений данной беременности. у женщин с НКВИ, получавших НМГ (1A 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 (IIБ 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 оперативных вмешательств в анамнезе пациенток статистической значимости не выявлено, но тубэктомии по поводу внематочной беременности встречались 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 новой коронавирусной инфекции 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 антитромботическую 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 методов родоразрешения в группах исследуемых пациенток. Было выявлено, что естественные роды (ЕР) являются предпочтительным методом родоразрешения в IA подгруппе и во II группе.

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 ЕР или КС в компенсированном состоянии, как со стороны матери, так и со стороны плода. На рисунках 8 и 9 изображено соотношение срока инфицирования НКВИ у беременных к сроку родоразрешения у подгрупп. Проведенная терапия способствовала

продолжению 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 тромбопрофилактики 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 могут стать одним из обоснований для назначения НМГ в профилактической дозе как для беременных с легкой формой НКВИ, так и со

средней и тяжелой. В последних публикациях [100] о лечении новой коронавирусной инфекции все чаще употребляется термин «иммунотромбоз» как объяснение легочной интраваскулярной коагуляции. При COVID-19 почти всегда имеет место поражение сосудистой стенки и активация гемостаза и тромбообразование в сосудах мелкого калибра жизненно-важных органов, отсюда начинается респираторный дистресс-синдром. Ряд публикаций доказывает нам двойной эффект низкомолекулярных гепаринов – антикоагулянтный и противовоспалительный за счет снижения вероятности развития сепсиса и ДВС-синдрома [103,174].

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%), 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 можно связать 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. Выявлены случаи микротромбозов в пуповине во IB подгруппе (n=6), интервиллузит (n=14), острый хориоамнионит (n=13). Также в меньшем количестве встречались диффузная очаговая инфильтрация децидуальной оболочки, поражение створчатых ворсин, отложение солей кальция, фиброз. Кривая распределения по количеству признаков изображена. 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 все беременные пациентки сдавали 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 100×10^9 /л и 6 пациенток с уровнем тромбоцитов менее 150×10^9 /л; 3 пациентки из подгруппы IB с уровнем тромбоцитов менее 100×10^9 /л и 7 пациенток с уровнем тромбоцитов менее 150×10^9 /л. Пациентки из обеих подгрупп с лимфопенией и тромбоцитопенией переносили НКВИ в средней степени тяжести с пневмонией, подтвержденной на КТ ОГК.

Также в анализе крови обращает на себя внимание количество лимфоцитов и, согласно литературным источникам [147,196], при НКВИ наблюдается лимфопения. В нашем исследовании у пациенток как с легкой формой течения НКВИ так и со среднетяжелой наблюдается уменьшение лимфоцитов в периферической крови. Менее часто у пациенток нашего исследования встречалась тромбоцитопения (n=17). Однако, явления лимфопении и тромбоцитопении наблюдалось 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. Известно, что COVID-19 ассоциирован с развитием коагулопатией. Также известно, что беременность – это состояние физиологической гиперкоагуляции, усиливающейся с увеличением срока гестации в целях профилактики послеродового кровотечения. Был задан вопрос, как влияет инфицирование новой коронавирусной инфекцией беременной женщины в третьем триместре. При НКВИ у беременных в показателях коагулограммы обращает на себя внимание уменьшение или увеличение 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, были выражены симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности. Наиболее интересным показателем свертывающей системы крови является Д-димер. Многочисленные литературные данные [49,98,108,169] свидетельствуют о прогностической ценности повышения Д-димера у пациентов с COVID-19. Многими исследованиями доказано: повышение уровня Д-димера коррелирует с тяжестью заболевания с переходом в ДВС-синдром. Также всем известным является тот факт, что Д-димер повышается в течение физиологической беременности. 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.

Согласно литературным источникам [52,111,152], повышение уровня Д-димера ассоциировано с тяжестью течения НКВИ. 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.

Дефицит витамина Д описан в некоторых публикациях [64,85,103] 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.

Помимо витамина Д, некоторые ученые полагают о влиянии дефицита фолиевой кислоты на риск инфицирования НКВИ. Многими исследователями [51,115,131] отмечается более легкое течение НКВИ у беременных женщин и более низкую восприимчивость к вирусу по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. И хотя поиск причины данного явления продолжается одним из предполагаемых механизмов считается повышенное потребление беременными женщинами фолиевой кислоты. Jesus Acosta-Elias и соавт. [51] дают следующие варианты объяснения: первое, витамин В9 ингибирует протеазу furin, необходимую вирусу для проникновения в клетки; вторая, под действием фолиевой кислоты происходит инактивация протеазы 3CL^{pro}, фермент необходимый для репликации вируса [51,62]. В свою очередь, Y.M. Chen и соавт. [115] считают, что протективное действие фолиевой кислоты обусловлено действием на вирусный белок на SARS-CoV-2. В эксперименте было показано фолиевая кислота блокирует ингибирующее действие белка SARS-CoV-2 N на путь РНК-интерференции [51,115].

Еще одним фактом, подтверждающим роль фолиевой кислоты в снижении репликации вируса и защите организма беременной, по данным литературы,

является то, что для беременных женщин с низкой концентрацией фолатов в крови выше уровень госпитализации [62].

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

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.

Оксигенотерапия необходима для поддержания уровня сатурации кислородом на уровне 96% и выше. В нашем 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, такие как частота сердцебиения, вариабельность ритма были лучше в группе женщин, получавших НМГ. Так, например, в подгруппе А чаще наблюдался нормальный тип КТГ (61,4%), а в подгруппе Б чаще наблюдался сомнительный и патологический тип КТГ (38,2% и 49,1%, соответственно), а 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.

Таким образом, анализ акушерских осложнений, операций и перинатальных исходов у беременных показал эффективность разработанного нами алгоритма. 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, проведенных по созданному алгоритму, снизилась на 66,7%, преэклампсия – на 13,3%, синдром задержки роста плода – на 10%, преждевременные роды – на 23,4%, 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

Таким образом, в данном исследовании выявлено, что факторами риска инфицирования беременных НКВИ становится течение беременности на фоне ЖДА, дефицита витамина Д, фолиевой кислоты. ЖДА коррелирует с высокой частотой встречаемости нарушений маточно-плацентарного кровотока как правило выражающего в задержке роста плода и гипоксии плода, что значительно ухудшает перинатальные исходы и повышает частоту оперативного родоразрешения. Пациентки, страдающие ожирением, имеющие в анамнезе гиперплазию эндометрия и ВЗОМТ, наиболее часто подвергаются инфицированию НКВИ. Проявления в нарушении гемостаза выражены в тромбоцитопении, гипо- и гиперфибриногенемии, увеличении АЧТВ, ПВ и МНО, а также значимым повышением Д-димера на фоне высокого СРБ. 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. В группе беременных, получающих НМГ в профилактической или лечебной дозе частота проведения экстренного кесарева сечения ниже, чем у женщин без антитромботической терапии, родоразрешение чаще в доношенном сроке с благоприятными перинатальными исходами. Полученные данные свидетельствуют о высокой необходимости продолжать исследования.

ВЫВОДЫ

- 1) Особенности течения беременности у женщин с новой коронавирусной инфекцией является увеличение выявления железодефицитной анемии 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

FIGO	Международная федерация гинекологии и акушерства
RCOG	Королевский колледж акушеров и гинекологов
ACOG	Американский колледж акушерства и гинекологии
АПФ	Ангиотензин-превращающий фермент
ACE2	angiotensin converting enzyme
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВЗОМТ	Воспалительные заболевания органов малого таза
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВТЭО	Венозные тромбоэмболические осложнения
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДН	Дыхательная недостаточность
ЖДА	Железодефицитная анемия
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИЛ-6	Интерлейкин-6
ИМТ	Индекс массы тела
КС	Кесарево сечение
КТГ	Кардиотокограмма
НКВИ	Новая коронавирусная инфекция
НМГ	Низкомолекулярный гепарин
НМППК	Нарушения маточно-плодово-плацентарного кровотока
ОИТ	Отделение интенсивной терапии
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ОТ ПЦР	Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ПВ	Протромбиновое время
ПРПО	Преждевременный разрыв плодных оболочек

ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЦР	Полимеразно-цепная реакция
СРБ	С-реактивный белок
ТВ	Тромбиновое время
ТОРС	Тяжелый острый респираторный синдром
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФПК	Фетоплацентарный комплекс
ХПН	Хроническая плацентарная недостаточность
SARS-CoV-2	Коронавирусная инфекция

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство / Э.К. Айламазян, Б.Н. Новиков, М.С. Зайнулина [и др.]. – 10–е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 768 с.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 1088 с.
3. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде / А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева, Е.А. Пигарова, С.С. Мирная // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 115–27.
4. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин / Л.И. Мальцева, Э.Н. Васильева, Т.Г. Денисова, Ю.В. Гарифуллова // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 12–20.
5. Возможности витаминно–минеральных комплексов в период пандемии COVID–19 / В.М. Коденцова, Д.В. Рисник, С.В. Павлович [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 5. – С. 43–52.
6. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID–19) / В.А. Цинзерлинг, М.А. Вашукова, М.В. Васильева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 5–11.
7. Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации / Е.С. Ворошилаина, Р.А. Овсепян, Е.Э. Плотко [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 4. – С. 40–45.
8. Дулаева, Е.В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и беременность / Е.В. Дулаева, Е.Б. Ефимкова, С.В. Новикова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2021. - Т. 21, № 6. - С. 44-50.

9. Инфекции в период беременности. Подход, основанный на фактических данных / под ред. А. Элькади, П. Синхи, С.А.З. Хассан; пер. с англ. под ред. С.И. Роговской. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2022. – 280 с.

10. К вопросу о вакцинации беременных женщин в контексте пандемии COVID–19 / Е.Ю. Юпатов, Л.И. Мальцева, Н.З. Юсупова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 5. – С. 656–666.

11. Квинан, Д.Т. Беременность высокого риска: протоколы, основанные на доказательной медицине / Д.Т. Квинан, К.И. Спонг, Ч.Дж. Локвуд. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 560 с.

12. Клиническое наблюдение тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID–19, осложнившей послеродовой период у роженицы, перенесшей кесарево сечение / Л.И. Мальцева, Е.Ю. Юпатов, Р.С. Замалева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 321–329.

13. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID–19 у беременных Сибири и Дальнего Востока / Т.Е. Белокриницкая, Н.В. Артымук, О.С. Филиппов, Н.И. Фролова // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 48–54.

14. Коденцова, В.М. Группы риска множественного дефицита витаминов и минеральных веществ среди населения / В.М. Коденцова, А.В. Погожева // Клиническое питание и метаболизм. – 2020. – Т. 1, № 3. – С. 34–40.

15. COVID–19 во время беременности: особенности течения и рациональная терапия с использованием препаратов рекомбинантного интерферона альфа–2b / Е.Н. Кравченко, Л.В. Куклина, Е.М. Овчинникова [и др.] // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 96–101.

16. COVID–19 у беременных в свете актуальных данных / С.П. Синчихин, Г.С. Брагина, О.В. Паршина [и др.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 206–211.

17. COVID–19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста / Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, К.Г. Шаповалов [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 255–9.

18. COVID–19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1 / В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, А.Д. Макацария [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 118–128.

19. Кравченко, Е.Н. Акушерские и перинатальные исходы у беременных в период эпидемии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Эффективность профилактических мер / Е.Н. Кравченко, Л.В. Куклина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 92–96.

20. Кравченко, Е.Н. Особенности течения гестации и перинатальные исходы преждевременных родов у ВИЧ–позитивных женщин / Е.Н. Кравченко, Л.В. Куклина, О.А. Яковлева // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3, № 25 (400). – С. 46–48.

21. Куклина, Л. В. Акушерские и перинатальные исходы перенесенного гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у беременных в период эпидемии и их профилактика / Л. В. Куклина, Е. Н. Кравченко, Н. Е. Калыгина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 16–18.

22. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов: (код по Международной классификации болезней 10–го пересмотра – E55) / И.И. Баранов, В.В. Дорофейков, И.Е. Зазерская [и др.]. – СПб.: Эко–Вектор, 2020. – 79 с.

23. Микронутриентный статус беременной женщины: риски, связанные с дефицитом и методы коррекции / С.Г. Макарова, В.М. Коденцова, О.Б. Ладодо [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 156–64.

24. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии: диагностика и лечение / под ред. М. Пирлмана, Дж. Тинтиналли, П. Дин. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2018. – 499 с.
25. Новая коронавирусная инфекция COVID–19 в практике акушера–гинеколога: обзор современных данных и рекомендаций / Е.Ю. Юпатов, Л.И. Мальцева, Р.С. Замалеева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 148–158.
26. Опыт применения препарата Метрогил плюс у беременных с вульвовагинальным кандидозом и новой коронавирусной инфекцией COVID–19 / Е.Н. Кравченко, С.Г. Демченко, В.В. Шиковец [и др.] // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 68–72.
27. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID–19: методические рекомендации (версия 5 от 28.12.2021 г.) / Минздрав России. – М., 2021. – 131 с.
28. Особенности изменения уровней гуморальных факторов, регулирующих систему гемостаза, в поздние сроки физиологической беременности / М.М. Клычева, С.Б. Назаров, Г.Н. Кузьменко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 368–371.
29. Особенности патологической анатомии COVID–19 по результатам аутопсий в Волгоградской области / А.В. Смирнов, В.В. Ермилов, Н.А. Дорофеев [и др.] // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 6. – С. 5–13.
30. Особенности ремоделирования и спирализации артерий гравидарного эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков, сопряженным с хроническим эндометритом / Л.П. Перетятко, Н.В. Фатеева, Р.А. Кузнецов, А.И. Малышкина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – С. 165.
31. Особенности течения беременности, акушерская и терапевтическая тактика при новой коронавирусной инфекции COVID–19 у беременных / Н.В.

Артымук, Т.Е. Белокриницкая, О.С. Филиппов, К.В. Марочко // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 12. – С. 6–13.

32. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности: методические рекомендации (проект) / А.П. Момот, М.Г. Николаева, Г.В. Сердюк [и др.] // *Российский вестник акушера–гинеколога*. – 2018. – Т. 18, № 3. – С. 37.

33. Патогенез COVID–19. Роль гепаринов в терапии тяжелых состояний у пациентов с COVID–19 / Д.Р. Еремеева, В.Ф. Беженарь, М.С. Зайнулина, Ю.С. Глоба // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 12. – С. 25–33.

34. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID–19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, А.Р. Галлямова, Н.Н. Летуновский // *Клиническая практика*. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 21–37.

35. Петрухин, В.А. Кардиотокография – метод оценки функционального состояния плода во время беременности и в родах / В.А. Петрухин, С.В. Новикова, В.Ф. Кузин. – М.: МЕДпресс–информ, 2020. – 80 с.

36. Пихут, П.П. Роль гепсидина в патофизиологии, диагностике и лечении железодефицитной анемии в послеродовом периоде. Эффективная фармакотерапия / П.П. Пихут, С.Г. Цахилова, А.Г. Баблюян // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – Т. 17, № 9. – С. 26–9.

37. Профилактическая эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа–2b у беременных в период их нахождения в семейном очаге новой коронавирусной инфекции / С.П. Синчихин, Л.В. Степанян, Е.В. Проскурина [и др.] // *Гинекология*. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 114–119.

38. Роль витаминов и минералов в нутритивной поддержке иммунитета при COVID–19 / С.В. Орлова, Е.А. Никитина, Е.В. Прокопенко [и др.] // *Медицинский алфавит*. – 2021. – № 21. – С. 12–21.

39. Связь между COVID–19 и железодефицитной анемией у беременных / С.П. Синчихин, Л.В. Степанян, Л.М. Атуева [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 592–596.
40. Синчихин, С.П. Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных: клиническая лекция / С.П. Синчихин, Л.В. Степанян, О.Б. Мамиев // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 6–16.
41. Структурные изменения плаценты у женщин с новой коронавирусной инфекцией COVID–19 во время беременности (обзор) / А.В. Якимова, С.Ю. Боровая, В.Р. Мухамедшина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 732–743.
42. Факторы риска заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у беременных. Эффективность профилактических мер / Л.В. Куклина, Е.Н. Кравченко, М.А. Ожерельева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 85–91.
43. Факторы риска и особенности течения COVID–19 у беременных в динамике эпидемического процесса / М.И. Антонова, К.А. Колмакова, К.А. Румянцева, Е.А. Шаметова // Медицина завтрашнего дня: материалы XXI межрегиональной научно–практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Чита, 19–22 апреля 2022 года. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2022. – С. 94–95.
44. Фармакотерапия при беременности / Р.С. Замалеева, Н.А. Черепанова, С.В. Букатина, Н.Е. Домрачева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 146–154.
45. Щеголев, А.И. Поражения плаценты у беременных с SARS–CoV–2–инфекцией / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 44–52.
46. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with

COVID–19 / R. D'Souza, I. Malhamé, L. Teshler [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99, № 9. – P. 1110–1120.

47. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong / N. Lee, D. Hui, A. Wu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1986–1994.

48. Abbassi–Ghanavati, M. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians / M. Abbassi–Ghanavati, L.G. Greer, F.G. Cunningham // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114, № 6. – P. 1326–1331.

49. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844–847.

50. ACE2: the major cell entry receptor for SARS–CoV–2 / F. Scialo, A. Daniele, F. Amato [et al.] // *Lung.* – 2020. – Vol. 198, № 6. – P. 867–877.

51. Acosta–Elias, J. The folate concentration and/or folic acid metabolites in plasma as factor for COVID–19 infection / J. Acosta–Elias, R. Espinosa–Tanguma // *Front. Pharmacol.* – 2020. – № 11. – P. 1062.

52. Acute pulmonary embolism in COVID–19 patients on CT angiography and relationship to D–dimer levels / I. Leonard–Lorant, X. Delabranche, F. Severac [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol. 296. – P. E189–E191.

53. Ahmed, S. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID–19) through the prism of Virchow's triad / S. Ahmed, O. Zimba, A. Gasparyan // *Clin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39, № 9. – P. 2529–2543.

54. Almarashi, A. Correlated proportions test under indeterminacy / A. Almarashi, M. Aslam // *J. Mathemat.* – 2021. – Vol. 2021. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6564006>.

55. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis / P.Y. Chong, P. Chui, A.E. Ling [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2004. – Vol. 128. – P. 195–204.

56. Analysis of pregnant women recovered from antenatal SARS–CoV–2 infection: an observational study / M.D. Ghosh, M.R. Datta, V. Singh, A. Choudhary // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. e22094.
57. Anemia in pregnancy: ACOG practice bulletin, Number 233 / American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics // *Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 138. – P. e55–e64.
58. Angiotensin–converting enzyme 2 (ACE2), SARS–CoV–2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID–19) / A.R. Bourgonje, A.E. Abdulle, W. Timens [et al.] // *J. Pathol.* – 2020. – Vol. 251, № 3. – P. 228–248.
59. Antibody–induced procoagulant platelets in severe COVID–19 infection / K. Althaus, I. Marini, J. Zlamal [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 137, № 8. – P. 1061–1071.
60. Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID–19 / L.C. Godoy, E.C. Goligher, P.R. Lawle [et al.] // *CMAJ*. – 2020. – Vol. 192, № 40. – P. E1156–E1161.
61. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 1094–1099.
62. Asad, D. Role of folate, cobalamin, and probiotics in COVID–19 disease management / D. Asad, S.H. Shuja // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2021. – Vol. 15. – P. 3709–3710.
63. Association between COVID–19 pregnant women symptoms severity and placental morphologic features / P.Z. Rebutini, A.C. Zanchettin, E.T.S. Stonoga [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 685919.
64. Association between vitamin D status and risk of developing severe COVID–19 infection: a meta–analysis of observational studies / M. Ben–Eltriki, R. Hopefl, J.M. Wright, S. Deb // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2021. – Vol. 41, № 7. – P. 1–11.
65. Ayo Bivigou, E. Désordres hypertensifs de la grossesse compliquée de COVID–19 / E. Ayo Bivigou, J.J. Monsuez // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss. Pratique*. – 2022. – № 307. – P. 20–24.

66. Bad prognosis in critical Ill patients with COVID–19 during short–term ICU stay regarding vitamin D levels / L. Herrera–Quintana, Y. Gamarra–Morales, H. Vázquez–Lorente [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1988.
67. Baron, D. Patient blood management during the COVID–19 pandemic: a narrative review / D. Baron, M. Franchini, S. Goobie // *Anaesthesia*. – 2020. – Vol. 75, № 8. – P. 1105–13.
68. Bats are natural reservoirs of SARS–like / W. Li, Z. Shi, M. Yu [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 310, № 5748. – P. 676–679.
69. Cao, X. COVID–19: immunopathology and its implications for therapy / X. Cao // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 269–270.
70. Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases / C. Hui, M. Lili, C. Libin [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 285, № 5. – P. 1231–1236.
71. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS–CoV–2 infection in UK: national population based cohort study / M. Knight, K. Bunch, N. Vousden [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m2107.
72. Charoenngam, N. Vitamin D and its potential benefit for the COVID–19 pandemic / N. Charoenngam, A. Shirvani, M.F. Holick // *Endocr. Pract.* – 2021. – Vol. 27, № 5. – P. 484–93.
73. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID–19 / K.S. Jering, B.L. Claggett, J.W. Cunningham [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2021. – Vol. 181, № 5. – P. 714–717.
74. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID–19 and comparison with control patients: a systematic review and meta–analysis / M. Jafari, A. Pormohammad, S.A. Sheikh Neshin [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 31, № 5. – P. 1–16.
75. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069.

76. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708–1720.
77. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – № 395 (10223). – P. 497–506.
78. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis / J. Allotey, E. Stallings, M. Bonet [et al.] // *BMJ.* – 2020. – Vol. 370. – P. m3320.
79. Clinical outcomes of maternal and neonate with COVID-19 infection – Multicenter study in Saudi Arabia / A. Al-Matary, F. Almatari, M. Al-Matary [et al.] // *J. Infect. Public Health.* – 2021. – Vol. 14, № 6. – P. 702–708.
80. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) / W. Luo, H. Yu, J. Gou [et al.] // *Preprints.* – 2020. – DOI: 10.1097/TP.0000000000003412.
81. Coagulopathy in COVID-19 / T. Iba, J.H. Levy, M. Levi, J. Thachil // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – P. 2103–2109.
82. Conde-Agudelo, A. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 1. – P. 68–89.
83. Coronavirus disease 2019 — associated thrombosis and coagulopathy: review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management / L. Ortega-Paz, D. Capodanno, G. Montalescot, D. Angiolillo // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. e019650.
84. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy / P. Dashraath, J.L.J. Wong, M.X.K. Lim [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, № 6. – P. 521–531.
85. Correlation between 25-hydroxy vitamin D levels and COVID-19 severity in pregnant women: a cross-sectional study / B. Seven, O. Gunduz, A.S. Ozgu-Erdinc [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35, № 25. – P. 8817–8825.

86. COVID–19 and acute coagulopathy in pregnancy / E. Vlachodimitropoulou Koumoutsea, A.J. Vivanti, N. Shehata [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1648–1652.
87. COVID–19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST) / M. Marietta, W. Ageno, A. Artoni [et al.] // *Blood Transfus.* – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 167–169.
88. COVID–19 and pregnancy: a review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission / E. Pettiroso, M. Giles, S. Cole, M. Rees // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – Vol. 60, № 5. – P. 640–659.
89. COVID–19 and pregnancy: An umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes / A. Ciapponi, A. Bardach, D. Comandé [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. e0253974.
90. COVID–19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction / N. Jaiswal, M. Puri, K. Agarwal [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 259. – P. 7–11.
91. COVID–19 coagulopathy in pregnancy: critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry–Communication from the ISTH SSC for Women's Health / R.A. Kadir, T. Kobayashi, T. Iba [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 11. – P. 3086–3098.
92. COVID–19 coagulopathy: an in–depth analysis of the coagulation system / R.M. Martín–Rojas, G. Pérez–Rus, V.E. Delgado–Pinos [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2020. – Vol. 105, № 6. – P. 741–750.
93. COVID–19 during pregnancy: non–reassuring fetal heart rate, placental pathology and coagulopathy / J.E. Mongula, M.W.E. Frenken, G. van Lijnschoten [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 56, № 5. – P. 773–776.
94. COVID–19 in pregnancy: a preliminary 50–day review from India / R. Arora, S. Marwah, V. Dhama [et al.] // *J. Fam. Med. Primary Care.* – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 883–892.

95. COVID–19 infection among pregnant and non–pregnant women: comparison of biochemical markers and outcomes during COVID–19 pandemic, a retrospective cohort study / M.S. Asghar, M.A. Siddiqui, S. Iqbal [et al.] // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. – 2022. – Vol. 76. – P. 103527.
96. COVID–19, pre–eclampsia and complement system / C. Agostinis, A. Mangogna, A. Balduit [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 775168.
97. Critical care management of severe COVID–19 in pregnant patients / H. Ghafoor, A. Abdus Samad, A.O.M. Bel Khair [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. e24885.
98. D–dimer during pregnancy: establishing trimester–specific reference intervals / I. Gutiérrez García, P. Pérez Cañadas, J. Martínez Uriarte [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2018. – Vol. 78, № 6. – P. 439–442.
99. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID–19) in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome / L. Zhang, X. Feng, D. Zhang [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. – P. 114–128.
100. Detection of SARS–COV–2 in placental and fetal membrane samples / C.A. Penfield, S.G. Brubaker, M.A. Limaye [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 2, № 3. – P. 100133.
101. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid–19 / RECOVERY Collaborative Group, P. Horby, W.S. Lim, J.R. Emberson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384, № 8. – P. 693–704.
102. Diagnosis and management of sepsis–induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / T. Iba, J.H. Levy, T.E. Warkentin [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2019. – Vol. 17, № 11. – P. 1989–1994.
103. DiNicolantonio, J.J. Magnesium and vitamin D deficiency as a potential cause of immune dysfunction, cytokine storm and disseminated intravascular coagulation in COVID–19 patients / J.J. DiNicolantonio, J.H. O'Keefe // *Mol. Med.* – 2021. – Vol. 118, № 1. – P. 68–73.

104. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies / G. Valdes, L.A. Neves, L. Anton [et al.] // *Placenta*. – 2006. – Vol. 27, № 2-3. – P. 200-207.
105. Does COVID-19 cause pre-eclampsia? / A. Khalil, A. Samara, T. Chowdhury, P. O'Brien // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 59, № 2. – P. 146-152.
106. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARSCoV-2? / R. Pique-Regi, R. Romero, A.L. Tarca [et al.] // *Elife*. – 2020. – Vol. 9. – P. e58716.
107. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19 / J. Alexander, A. Tinkov, T.A. Strand [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 2358.
108. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / B. Gungor, A. Atici, O.F. Baycan, [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 39. – P. 173-179.
109. Elsaddig, M. Effects of the COVID pandemic on pregnancy outcomes / M. Elsaddig, A. Khalil // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 73. – P. 125-136.
110. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19—brief report / S. Nagashima, M. Mendes, A. Camargo Martins [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2020. – Vol. 40, № 10. – P. 2404-2407.
111. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters / Ş. Ercan, S. Özkan, N. Yücel, A. Orçun // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28, № 8. – P. 983-987.
112. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection / D. Chen, H. Yang, Y. Cao [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 149, № 2. – P. 130-136.

113. Expert recommendations for tracheal intubation in critically ill patients with novel coronavirus disease 2019 / M.Z. Zuo, Y.G. Huang, W.H. Ma [et al.] // *Chine Med. Sci. J.* – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 105–109.
114. FIGO Committee Report. Good clinical practice advice: Micronutrients in the periconceptional period and pregnancy // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 144. – P. 317–21.
115. Folic acid: a potential inhibitor against SARS–CoV–2 nucleocapsid protein / Y.M. Chen, J.L. Wei, R.S. Qin [et al.] // *Pharm. Biol.* – 2022. – Vol. 60, № 1. – P. 862–878.
116. Francis, S. Coronavirus (COVID–19) infection in pregnancy: does non–contrast chest computed tomography (CT) have a role in its evaluation and management? / S. Francis, R.P. Mathew, Z.A. Khalid // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2020. – Vol. 70, № 4. – P. 272–274.
117. Gama, M.D.P. Stroke in COVID–19 and pregnancy: a case report / M.D.P. Gama, J.R.L. Angelo Jr, C.D. Cunha–Correia // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2021. – Vol. 54. – P. e03012021.
118. Gibson, P. G. COVID–19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre–COVID–19 ARDS / P.G. Gibson, L. Qin, S.H. Puah // *Med. J. Aust.* – 2020. – Vol. 213. –P. 54–56.
119. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals / L.C. Poon, H. Yang, A. Kapur [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 149, № 3. – P. 273-286.
120. Gombart, A.F. A review of micronutrients and the immune system–working in harmony to reduce the risk of infection / A.F. Gombart, A. Pierre, S. Maggini // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 236.
121. Goshua, G. Immunothrombosis: a COVID–19 concerto / G. Goshua, A. Butt, A.I. Lee // *Br. J. Haematol.* – 2021. – Vol. 194, № 3. – P. 491–493.

122. Haelle, T. COVID in pregnancy tied to hypertension, preeclampsia / T. Haelle; Society for Maternal–Fetal Medicine (SMFM) // Annual Pregnancy Meeting: Abstract 32. – Режим доступа: [https://www.medscape.com/viewarticle/945096#:~:text=Having%20COVID%2D19%20during%20pregnancy,Medicine%20\(SMFM\)%202021%20Annual%20Pregnancy](https://www.medscape.com/viewarticle/945096#:~:text=Having%20COVID%2D19%20during%20pregnancy,Medicine%20(SMFM)%202021%20Annual%20Pregnancy) (Дата обращения: 29.02.2022)
123. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis / R.S. Wong, A. Wu, K.F. To [et al.] // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326. – P. 1358–1362.
124. Haemostatic and thromboembolic complications in pregnant women with COVID–19: a systematic review and critical analysis / J. Servante, G. Swallow, J.G. Thornton [et al.] // *BMC Pregn. Childbirth*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 108.
125. Hematology laboratory abnormalities in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID–19) / B. Christensen, E. Favaloro, G. Lippi, E. Van Cott // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2020. – Vol. 46, № 7. – P. 845–849.
126. Heparin–induced thrombocytopenia / S.D. Jevtic, A.M. Morris, T.E. Warkentin, M. Pai // *CMAJ*. – 2021. – Vol. 193, № 20. – P. E736.
127. Histopathologic changes and SARS–COV–2 immunostaining in the lung of a patient with COVID–19 / H. Zhang, P. Zhou, Y. Wei [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 172. – P. 629–632.
128. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID–19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence / C. Sardu, J. Gambardella, M. Morelli [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 1417.
129. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS–CoV–2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin, L. Lu, W. Cao, T. Li // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 727–732.

130. Iba, T. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / T. Iba, J.H. Levy // *Anesthesiology*. – 2020. – Vol. 132, № 5. – P. 1238–1245.
131. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? / H. Shakoor, J. Feehan, A.S. Al Dhaheer [et al.] // *Maturitas*. – 2021. – Vol. 143. – P. 1–9.
132. Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy / R. Ferrer-Oliveras, M. Mendoza, S. Capote [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 304, № 1. – P. 39–57.
133. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China / M. Tan, Y. Liu, R. Zhou [et al.] // *Immunology*. – 2020. – Vol. 160. – P. 261–268.
134. Immunopharmacological perspective on zinc in SARS-CoV-2 infection / S.H. Asl, S. Nikfarjam, N.M. Zolbanin [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 96. – P. 107630.
135. Impact of COVID-19 on pregnancy / C.L. Wang, Y.Y. Liu, C.H. Wu [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 763–767.
136. Impact of maternal nutrition in viral infections during pregnancy / A. Mate, C. Reyes-Goya, Á. Santana-Garrido [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2021. – Vol. 1867, № 11. – P. 166231.
137. Impact of vitamin D on the course of COVID-19 during pregnancy: A case control study / S. Sinaci, D.F. Ocal, D.F.Y. Yetiskin [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 213. – P. 105964.
138. Incidence of hypertensive disorders of pregnancy in women with COVID-19 / R. Chornock, S.N. Iqbal, T. Wang [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2021. – Vol. 38, № 8. – P. 766–772.
139. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis / A. Crafa, R. Cannarella, R.A. Condorelli [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 37. – P. 100967.

140. Jamieson, D.J. An update on COVID–19 and pregnancy / D.J. Jamieson, S.A. Rasmussen // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. 177–186.
141. Katz, D. Disorders of coagulation in pregnancy / D. Katz, Y. Beilin // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 115, Suppl. 2. – P. ii75–88.
142. Kupferschmidt, K. Emerging diseases. Researchers scramble to understand camel connection to MERS / K. Kupferschmidt // *Science.* – 2013. – Vol. 341, № 6147. – P. 702.
143. Leavitt, A.O. Re: Pre–eclampsia–like syndrome induced by severe COVID–19: a prospective observational study: Common pathophysiology of pre–eclampsia and severe COVID–19? / A.O. Leavitt, Q. Li, E.D. Chan // *BJOG.* – 2021. – Vol. 128, № 3. – P. 618–619.
144. Levi, M. COVID–19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? / M. Levi, T. Iba // *Intern. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 309–312.
145. Liu, J. Gestational age–specific reference intervals for routine haemostatic assays during normal pregnancy / J. Liu, E. Yuan, L. Lee // *Clin. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 413, № 1–2. – P. 258–261.
146. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta–analysis / N. Liu, J. Sun, X. Wang [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 104. – P. 58–64.
147. Lymphopenia predicts disease severity of COVID–19: a descriptive and predictive study / L. Tan, Q. Wang, D. Zhang [et al.] // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2020. – Vol. 5. – P. 33.
148. Malinowski, A.K. COVID–19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE–2 and research considerations / A.K. Malinowski, A. Noureldin, M. Othman // *Reprod. Biol.* – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 568–572.
149. Marik, P.E. Venous thromboembolic disease and pregnancy / P.E. Marik, L.A. Plante // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 19. – P. 2025–33.

150. Maternal and perinatal outcomes of hospitalized COVID–19 positive pregnant women / V. Gupta, Y. Yadav, R. Sharma [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. e21817.

151. McFadyen, J. The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID–19 and its therapeutic implications / J. McFadyen, H. Stevens, K. Peter // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 127, № 4. – P. 571–587.

152. Mohammadi, S. Understanding the Immunologic Characteristics of Neurologic Manifestations of SARS–CoV–2 and Potential Immunological Mechanisms / S. Mohammadi, F. Moosaie, M.H. Aarabi // *Mol. Neurobiol.* – 2020. – Vol. 57, № 12. – P. 5263–5275.

153. Molecular mechanisms of Ebola virus pathogenesis: focus on cell death / L. Falasca, C. Agrati, N. Petrosillo [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2015. – Vol. 22, № 8. – P. 1250–1259.

154. Murphy, H.R. Managing diabetes in pregnancy before, during, and after COVID–19 / H.R. Murphy // *Diabetes Technol. Ther.* – 2020. – Vol. 22, № 6. – P. 454–461.

155. Paessler, S. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers / S. Paessler, D.H. Walker // *Annu Rev. Pathol.* – 2013. – Vol. 24, № 8. – P. 411–440.

156. Pathological findings of COVID–19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8. – P. 420–422.

157. Patient blood management (PBM) in pregnancy and childbirth: literature review and expert opinion / D. Surbek, Y. Vial, T. Girard [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 301, № 2. – P. 627–641.

158. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS–CoV–2 receptor / Y. Li, W. Zhou, L. Yang, R. You // *Pharmacol. Res.* – 2020. – Vol. 157. – P. 104833.

159. Physiological changes in pregnancy / P. Soma–Pillay, C. Nelson–Piercy, H. Tolppanen, A. Mebazaa // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 89–94.

160. Placental lesions and SARS–Cov–2 infection: diffuse placenta damage associated to poor fetal outcome / A. Bouachba, F. Allias, B. Nadaud [et al.] // *Placenta*. – 2021. – Vol. 112. – P. 97–104.
161. Placental pathology in COVID–19 / E.D. Shanes, E.S. Miller, S. Otero [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2020. – Vol. 154, № 1. – P. 23–32.
162. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID–19 / L. Gao, J. Ren, L. Xu [et al.] // *Diagn. Pathol.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 8.
163. Practical considerations in prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / K. Smith, K.C. Krajewski, M.P. Krajewski // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2020. – Vol. 77, № 21. – P. 1739-1745.
164. Prediction of non–canonical routes for SARS–CoV–2 infection in human placenta cells / F.B. Constantino, S.S. Cury, C.R. Nogueira [et al.] // *BioRxiv*. – 2020. – DOI: <https://dx.doi.org/10.1101/2020.06.12.148411>.
165. Pregnancy and COVID–19 / E.A.N. Wastnedge, R.M. Reynolds, S.R. van Boeckel [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2021. – Vol. 101, № 1. – P. 303–318.
166. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia / S. Cui, S. Chen, X. Li [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – P. 1421–1424.
167. Prevention of thrombosis in pregnant women with suspected SARS–CoV–2 infection: clinical management algorithm / A.C. Lou–Mercadé, O. Gavín, D. Oros [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 111–112.
168. Proposal of the Definition for COVID–19–Associated Coagulopathy / T. Iba, T.E. Warkentin, J. Thachil [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 191.
169. Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID–19 / I. Martinelli, E. Ferrazzi, A. Ciavarella [et al.] // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 36–37.
170. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID–19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 120–128.

171. Questions and answers on practical thrombotic issues in sars-cov-2 infection: a guidance document from the italian working group on atherosclerosis, thrombosis and vascular biology / G. Patti, V. Lio, I. Cavallari [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 559-570.

172. Recommendations and management of hyperglycaemia in pregnancy during COVID-19 pandemic in Italy / E. Torlone, M.A. Sculli, M. Bonomo [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 166. – P. 108345.

173. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet.* – 2021. – № 397 (10285). – P. 1637–1645.

174. Resolution of disseminated intravascular coagulation in a patient with COVID-19 and associated sepsis-induced neutropenia / P. Di Micco, M. Imperato, G. Lubrano [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57, № 2. – P. 106.

175. Restoration and recovery: priorities for obstetrics and gynaecology. A prioritisation framework for care inresponse to COVID-19. Version 2 / Royal College of Obstetricians and Gynecologists. – London, 2020. – 32 p.

176. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2019. – Vol. 2020. – P. e200994.

177. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Nopp, F. Moik, B. Jilma [et al.] // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* – 2020. – № 4. – P. 1178–1191.

178. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers / J.L. Hecht, B. Quade, V. Deshpande [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2020. – Vol. 33, № 11. – P. 2092–2103.

179. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271–280.

180. SARS–CoV–2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes / W. Sungnak, N. Huang, C. Becavin [et al.] // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 681–687.
181. SARS–CoV–2 in first trimester pregnancy: a cohort study / N. la Cour Freiesleben, P. Egerup, K. Vauvert Rommelmayer Hviid [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 40–47.
182. SARS–CoV–2 invades host cells via a novel route: CD147–spike protein / K. Wang, W. Chen, Y.S. Zhou [et al.] // *BioRxiv.* – 2020. – DOI: <https://dx.doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
183. Schnittler, H.J. Viral hemorrhagic fever—a vascular disease? / H.J. Schnittler, H. Feldmann // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 89, № 6. – P. 967–972.
184. Schwartz, D.A. Placental pathology of COVID–19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS–CoV–2 / D.A. Schwartz, D. Morotti // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 1308.
185. Selected micronutrients: an option to boost immunity against COVID–19 and prevent adverse pregnancy outcomes in pregnant women: a narrative review / Nawsherwan, S. Khan, F. Zeb [et al.] // *Iran J. Public Health.* – 2020. – Vol. 49, № 11. – P. 2032–2043.
186. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in pregnancy. A non–systematic review of clinical presentation, potential effects of physiological adaptations in pregnancy, and placental vascular alterations / P. Ayala–Ramírez, M. González, C. Escudero [et al.] // *Front. Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 785274.
187. Shapiro, S.S. An analysis of variance test for normality (complete samples) / S.S. Shapiro, M.B. Wilk // *Biometrika.* – 1965. – Vol. 52. – P. 591–611.
188. Sidorova, I.S. Obstetrics and gynecology: Vol. 1. Physiological obstetrics / I.S. Sidorova, N.A. Nikitina. – M.: GEOTAR–Media, 2021. – 336 p.

189. Single-Cell RNA-seq identifies cell subsets in human placenta that highly expresses factors driving pathogenesis of SARS-CoV-2 / N. Ashary, A. Bhide, P. Chakraborty [et al.] // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 783.

190. Speakm, L.L. Vitamins, supplements and COVID-19: a review of currently available evidence / L.L. Speakm, S.M. Michienzi, M.E. Badowski // *Drugs Context.* – 2021. – № 10. – P. 2021-6-2.

191. Strengthening the immunity of the Swiss population with micronutrients: A narrative review and call for action / M.M. Berger, I. Herter-Aeberli, M.B. Zimmermann [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2021. – Vol. 43. – P. 39-48.

192. The association between serum levels of micronutrients and the severity of disease in patients with COVID-19 / M.T. Beigmohammadi, S. Bitarafan, A. Abdollahi [et al.] // *Nutrition.* – 2021. – Vol. 91-92. – P. 111400.

193. The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: roles in trophoblast invasion and angiogenesis? / K.G. Pringle, M.A. Tadros, R.J. Callister, E.R. Lumbers // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32, № 12. – P. 956-962.

194. The influence of nutritional supplementation for iron deficiency anemia on pregnancies associated with SARS-CoV-2 infection / M. Uta, R. Neamtu, E. Bernad [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 836.

195. The metabolic and immunological characteristics of pregnant women with COVID-19 and their neonates / J. Zhou, Y. Wang, J. Zhao [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 40, № 3. – P. 565-574.

196. The original and modified Caprini score equally predicts venous thromboembolism in COVID-19 patients / S. Tsaplin, I. Schastlivtsev, S. Zhuravlev [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous Lymph. Dis.* – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 1371-1381.

197. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 / T. Liu, J. Zhang, Y. Yang [et al.] // *EMBO Mol. Med.* – 2020. – Vol. 12. – P. e12421.

198. The SARS–CoV–2 receptor ACE2 expression of maternal–fetal interface and fetal organs by single–cell transcriptome study / M. Li, L. Chen, J. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 4. – P. e0230295.

199. The species severe acute respiratory syndrome–related coronavirus: classifying 2019–nCoV and naming it SARS–CoV–2 / Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses // *Nat. Microbiol.* – 2020. – Vol. 5, № 4. – P. 536–544.

200. The trinity of COVID–19: immunity, inflammation and intervention / M.Z. Tay, C.M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 363–374.

201. The unique characteristics of COVID–19 coagulopathy / T. Iba, J. Levy, J. Connors [et al.] // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 360.

202. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid–19 / E.C. Goligher, C.A. Bradbury, B.J. McVerry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 385, № 9. – P. 777–789.

203. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming, W. Timens, M.L.C. Bulthuis [et al.] // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203, № 2. – P. 631–637.

204. Trimester–specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy / C. Cui, S. Yang, J. Zhang [et al.] // *Thromb. Res.* – 2017. – Vol. 156. – P. 82–86.

205. Tripodi, A. How to report results of prothrombin and activated partial thromboplastin times / A. Tripodi, G. Lippi, M. Plebani // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 54, № 2. – P. 215–222.

206. Wenzhong, L. COVID–19: Attacks the 1–beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism / L. Wenzhong, L. Hualan // *ChemRxiv*. – 2020. – DOI:10.26434/chemrxiv.11938173.v9.

207. Wool, G.D. The impact of COVID–19 disease on platelets and coagulation / G.D. Wool, J.L. Miller // *Pathobiology*. – 2021. – Vol. 88, № 1. – P. 15–27.

208. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239–1242.

209. Zheng, Q.L. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal–fetal interface / Q.L. Zheng, T. Duan, L. Jin // Reprod. Dev. Med. – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. 7–10.