

**ГУ « НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

УДК 616.98-036-07-08: 578.854.11.

На правах рукописи

ГАДОЕВА ТОВУС ХАШИМОВНА

**АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ЖЕНЩИН,
ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Камилова М.Я.

ДУШАНБЕ – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	6
Общая характеристика исследования	9
Глава 1. Современные представления о влиянии перенесенного COVID-19 во время беременности на акушерские и перинатальные исходы (обзор литературы)	15
1.1. Эпидемиология коронавирусной инфекции среди беременных	15
1.2. Этиология, патогенез и особенности течения COVID-19 во время беременности	20
1.3. Особенности течения, беременности, родов, послеродового периода, акушерские и перинатальные исходы после перенесенного во время беременности COVID-19	23
1.4. Особенности изменения маркера дисфункции эндотелия D-димера у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности	29
1.5. Плацентарная недостаточность у беременных женщин, перенесших COVID-19 во время беременности	33
1.6. Ведение беременности женщин, перенесших COVID-19 во время беременности	35
Глава 2. Материал и методы исследования	39
2.1. Материал и объект исследования.	39
2.2. Методы исследования	41
2.2.1. Общеклиническое обследование женщин	41
2.2.2. Акушерское исследование	41
2.2.3. Общеклинические лабораторные исследования	42
2.2.4. Выявление антител к вирусу SARS-CoV-2 иммунохимическим методом.	43
2.2.5. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) вируса SARS-CoV-2	44
2.2.6. Ультразвуковое исследование (определение количества околоплодных вод, доплерометрия маточных артерий и артерии пуповины, фетометрия)	46
2.2.7. Измерение объема кровопотери	48
2.2.8. Используемые препараты в исследовании	48
2.2.9. Статистические методы исследования	50

Глава 3. Особенности течения беременности, родов, акушерские и перинатальные исходы женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности	51
3.1. Клиническо-anamnestическая характеристика обследованных групп женщин.	51
3.2. Особенности течения беременности и акушерские исходы женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности.	56
3.3. Акушерские исходы женщин, перенесших COVID-19 во время беременности	65
3.4. Перинатальные исходы женщин, перенесших COVID-19 во время беременности	71
Глава 4. Оценка клинической эффективности профилактики дисфункции эндотелия женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности	76
4.1 Клиническая характеристика женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности и включенных в исследование по оценке эффективности профилактики дисфункции эндотелия	76
4.2 Обоснование схемы профилактики осложнений беременности у женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности.	79
4.3 Результаты профилактики осложнений беременности женщин, перенесших короновиральную инфекцию в первом триместре беременности	81
4.4 Акушерские исходы у женщин, получивших профилактическое лечение	91
4.5 Перинатальные исходы у женщин, перенесших COVID-19 в зависимости от проведенной терапии.	95
Обсуждение полученных результатов	100
Выводы	113
Практические рекомендации	115
Список литературы	119
Публикации по теме диссертации	140

Список условных сокращений

АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АП	– артерия пуповины
АсАТ	– аспартатаминотрансфераза
ВАК	– Высшая Аттестационная Комиссия
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВИЧ	– Вирус иммунодефицита человека
ВДМ	– высота стояния дна матки
ГУ	– государственное учреждение
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДРПО	– дородовой разрыв плодных оболочек
ИАЖ	– индекс амниотической жидкости
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– индекс резистентности
КТ	– компьютерная томография
МА	– маточные артерии
МЗ и СЗН РТ	– министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.
МКБ– 10	– Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10– го пересмотра.
ООН	– Организация Объединенных Наций
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОЖ	– окружность живота
ПИ	– пульсационный индекс
ПС	– перинатальная смертность
ПСС	– пиковая систолическая скорость кровотока
РДС	– респираторный дистресс синдром
РНС	– ранняя неонатальная смерть
РКИ	– рандомизированное контролируемое испытание
СДО	– систоло– диастолическое отношение

СЗРП	– задержка внутриутробного развития плода
США	– Соединенные Штаты Америки
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЗППП	– Заболевания, передающиеся половым путем
ЦУР	– Цели устойчивого развития
COVID– 19	– «COronaVIrus Disease» или «заболевание, вызванное коронавирусом»
Ig A, G, M	– иммуноглобулины A, G, M
HELLP	– гемолиз, повышение в крови уровня печеночных ферментов, тромбоцитопения
MERS– COV	– Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS– COV– 2	– Severe acute respiratory syndrome– related coronavirus 2

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. Регистрация первых случаев заболевания COVID-19 имела место в ноябре 2019 года. Новая короновиральная инфекция быстро распространилась по всему миру. Пандемия COVID-19 объявлена в марте 2020 года. Заболеваемость COVID-19 беременных женщин не отличается от небеременных женщин и этот факт создал определенные проблемы, требующие изучения. Это касается особенностей течения беременности, родов, акушерских и перинатальных исходов женщин, перенесших инфекцию во время беременности (Worldmeters, 2020).

Этиология заболевания COVID-19 – бетакоронавирус, содержащий РНК. Источник происхождения данного вируса в настоящее время изучается, единого мнения по данному вопросу нет. Установлено, что переносчиком является больной человек, и даже в инкубационном периоде, путь передачи – воздушно-капельный. Патогенез заболевания в настоящее время до конца неизвестен. Предполагается, что вирус поражает иммунную систему, вызывая гиперэргическую реакцию. Попав в дыхательные пути, вирус закрепляется шипами в клетках легочного эпителия и размножается. В результате чего развивается пневмония (Российские методические рекомендации, версия 1, 2020). Согласно другим предположениям, вирус нарушает структуру гемоглобина, разрушенные ядра которого оседают в альвеолах и вызывают пневмонит (Временные Российские методические рекомендации, версия 6, 2020; Liu Wenzhong, Li Hualan, 2020).

Считалось, что у беременных респираторные инфекции повышают риск материнской смертности и тяжелых заболеваний, что связывалось с иммуносупрессией, характерной для периода беременности, увеличением нагрузки на легкие при беременности. Показано, что при гриппе летальность беременных может достигать 40%. Единичными исследованиями об особенностях течения COVID-19 у беременных показано, что заболевание протекает не тяжелее, чем у небеременных женщин. Из 119 беременных с

COVID-19 тяжелое течение диагностировано в 8% случаев, легкое течение – в 92% случаев, критическое состояние – в 1 случае. Однако, требуют дальнейшего изучения особенности течения не только основного заболевания, но и беременности, родов у женщин с COVID-19 (Lian C, 2020).

В настоящее время неоднозначны подходы к методу родоразрешения беременных женщин с COVID-19 – некоторые ученые считают, что при данной инфекции необходимо проводить кесарево сечение из-за риска заражения плода и новорожденного (Liu Wenzhong, 2020). Другие авторы не нашли связи между методом родоразрешения и заражением новорожденного (WHO, 2020).

Требуют дальнейшего изучения вопросы особенностей течения коронавирусной инфекции у беременных при наличии сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, заболевания почек, печени, вопросы влияния вируса на развитие плода, на частоту осложнений беременности и родов, возможности грудного вскармливания, вопросы ведения беременности, родов, послеродового периода. Внимания заслуживают исследования, посвященные влиянию последствий перенесенного COVID-19 во время беременности на частоту осложнений в родах. Важными остаются вопросы профилактики осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия, являющейся последствием перенесенной коронавирусной инфекции.

Степень изученности научной задачи. Изучение и анализ литературных источников по вопросам беременности и новой коронавирусной инфекции показали, что с момента начала пандемии COVID-19 данная проблема широко изучается в различных странах ввиду приоритетности и социально-экономической значимости. Противоречивыми остаются вопросы статистики различных степеней тяжести заболевания у беременных, влияния перенесенной инфекции в первом триместре беременности на особенности течения беременности, родов, акушерские и

перинатальные исходы, что определяет актуальность настоящего исследования.

Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой.

Настоящее исследование проведено в рамках НИР акушерского отдела ГУ « Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ, на тему «Диагностика, лечение, прогнозирование и профилактика осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия» регистрационный номер 0119 ТД 00997. Проведенное исследование имеет связь с государственными программами Республики Таджикистан, приоритетными направлениями и стратегиями « Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2020 года», «Декларация тысячелетия ООН», «Стратегия развития Республики Таджикистан до 2030», «Сексуальное и репродуктивное здоровье ВОЗ».

Общая характеристика исследования

Цель исследования. Оптимизировать профилактику осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия, женщин с COVID-19, перенесенным в первом триместре беременности.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-anamnestическую характеристику беременных женщин, перенесших короновирусную инфекцию в первом триместре беременности.
2. Изучить особенности течения беременности, родов, послеродового периода, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности.
3. Оценить маркер дисфункции эндотелия (Д-димер) в третьем триместре беременности женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности.
4. Изучить параметры свертывающей системы крови в третьем триместре женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности.
5. Оценить гемодинамическую функцию плаценты в третьем триместре беременности женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности.
6. Изучить акушерские и перинатальные исходы женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности.
7. Оптимизировать подходы профилактики осложнений беременности. Связанных с дисфункцией эндотелия женщин с перенесенным во время беременности COVID-19.

Объект исследования. Объектом исследования явились беременные женщины, перенесшие новую короновирусную инфекцию в первом триместре беременности.

Предмет исследования. Предметом исследования было изучение частоты и степени тяжести осложнений беременности, родов и послеродового периода, выраженности дисфункции эндотелия, параметров свертывающей системы крови, оценки маточно-плодово-плацентарного кровотока, изучение

акушерских и перинатальных исходов, оценка комплексной профилактики осложнений, связанных с дисфункцией эндотелия женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности.

Научная новизна. Изучена связь заболеваемости короновиральной инфекции с такими соматическими заболеваниями как анемия, заболевания почек и установлена прямая корреляционная связь между частотой анемии, заболеваний почек и заболеваемостью COVID-19. Изучена частота и степень выраженности осложнений беременности, акушерские и перинатальные исходы женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности. Показано, что статистически значимо повышается частота нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод». Доказано, что у беременных, перенесших короновиральную инфекцию в первом триместре беременности, увеличивается частота таких осложнений беременности как преэклампсия, плацентарная недостаточность, акушерские исходы характеризуются повышением частоты преждевременных родов. Установлено, что у женщин, перенесших короновиральную инфекцию, не увеличивается средний объем кровопотери, не повышается частота кесарева сечения по сравнению с соответствующими показателями беременных, не болевших COVID-19. Перинатальные исходы у женщин, перенесших COVID-19, характеризуются увеличением перинатальной смертности, в основном за счет ВПР и очень ранних преждевременных родов. Доказано отсутствие гипокоагуляционного влияния на гемостаз женщин после перенесенного COVID-19 в первом триместре беременности. Показано, что после перенесенной короновиральной инфекции, перинатальные исходы женщин ухудшаются – увеличивается мертворождаемость и количество детей, родившихся в асфиксии. Доказано, что частота осложнений беременности, неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов имеет прямую корреляционную связь со степенью тяжести перенесенного COVID-19. Показана эффективность комплексной профилактики осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия беременных после перенесенного COVID-19 в первом триместре

беременности. Доказано, что у женщин, перенесших короновирусную инфекцию, применение ангиопротективного препарата дипиридамола снижает уровень D-димера, а применение донаторов оксида азота в сочетании с антиоксидантами снижает частоту развития плацентарной недостаточности, преэклампсии. Установлено, что профилактическое лечение женщин после перенесенного COVID-19 снижает частоту кесарева сечения в 3 раза, и улучшает перинатальные исходы. Доказано, что грудное вскармливание новорожденных матерей, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности, способствует приобретению иммунитета к короновирусной инфекции.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. В учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии, а также общественного здоровья и здравоохранения медицинских высших учебных заведений могут быть использованы материалы диссертации, что определяет теоретическую значимость исследования. Полученные результаты настоящего исследования позволяют расширить возможности преподавателей медицинских ВУЗов при обучении слушателей тематике «Короновирусная инфекция и беременность». При проведении лекций и практических занятий могут быть использованы данные об особенностях течения беременности, родов и послеродового периода, акушерские и перинатальные исходы женщин, перенесших инфекцию в первом триместре беременности. Также полезны результаты исследования по профилактике усугубления дисфункции эндотелия женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности.

На основе проведенных исследований и полученных результатов разработан алгоритм профилактики осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности. Использование практическими врачами предложенных подходов снижает частоту осложнений беременности, улучшает акушерские и перинатальные исходы женщин перенесших COVID-19 в первом триместре беременности.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности, статистически значимо повышается частота преэклампсии, плацентарной недостаточности, преждевременных родов, что ухудшает перинатальные исходы.
2. Перенесенный в первом триместре беременности COVID-19 оказывает гиперкоагуляционное влияние на систему гемостаза. Отсутствие гипокоагуляционного влияния короновирусной инфекции не увеличивает объем кровопотери в родах.
3. Профилактическое комплексное лечение, включающее донаторы оксида азота, антиоксиданты и ангиопротекторы, женщин, перенесших новую короновирусную инфекцию в первом триместре беременности, снижает частоту осложнений беременности, улучшает акушерские и перинатальные исходы.

Степень достоверности результатов диссертации. Подтверждением достоверности результатов диссертационной работы являются объем материала, статистическая обработка полученных данных с использованием современных методов статистики, соответствующие методы исследования, публикации в изданиях рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан и обоснованные на основе полученных результатах выводы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.01. – Акушерство и гинекология. В диссертации представлены научные результаты изучения особенностей течения беременности, родов, послеродового периода, акушерские и перинатальные исходы женщин, перенесших короновирусную инфекцию в первом триместре беременности, что соответствует областям «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины» и «Перинатальный период жизни ребенка». Представлены результаты изучения эффективности профилактического

лечения, направленного на предотвращение усугубления дисфункции эндотелия, что снижает частоту осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия, а также улучшает акушерские и перинатальные исходы, что соответствует области «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов».

Личный вклад соискателя. Диссертантом проведен поиск современной отечественной и зарубежной литературы по вопросам перинатального аудита, мертворождаемости, плацентарной недостаточности. Источники проанализированы, написан обзор литературы. Подготовлены карты первичного материала, проведен сбор материала, статистическая обработка, анализ полученных результатов, участие на конференциях, написание статей, учебно-методического пособия, внедрение полученных результатов, написание диссертации и автореферата.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные результаты исследования представлены и обсуждены на XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Актуальные вопросы современных научных исследований» г. Душанбе (29.04.2022г.), на 7 съезде акушеров-гинекологов Таджикистана г. Душанбе (26.11.2022г), на межклиническом заседании акушерского отдела ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ (1.06. 2023г.), на проблемной комиссии акушеров и гинекологов ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ.

Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделений патологии беременности, функциональной диагностики ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ, ГЦЗ №13 г. Душанбе.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 6 в рецензируемых научных журналах, входящих в реестр ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 145 страницах компьютерного текста. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы, посвященной материалу и методам исследования, и 2 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, списка литературы, состоящего из 163 источников, из них 39 на русском языке и 124 на английском языке, иллюстрирована таблицами и рисунками.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология короновиральной инфекции среди беременных

Имя новой короновиральной инфекции присвоила Всемирная организация здравоохранения. Эпидемия COVID-19 впервые была зарегистрирована в г. Ухань в Китае в декабре 2019 г. Пандемия COVID-19 явилась настоящим социальным, политическим и медицинским вызовом для всего мира. Учитывая то, что вероятность заражения беременных женщин такая же, как и всего населения, определилась проблема беременности в период пандемии COVID-19. Пандемия новой короновиральной инфекции COVID-19, изменение привычного уклада жизни, необходимость самоизоляции, изменение доходов явились значимым стрессовым фактором и оказали влияние на репродуктивное здоровье женщин в различных странах мира. Также имеются исследования по эпидемиологии и течению новой короновиральной инфекции у детей. Несмотря на относительно недлительный период эпидемии и пандемии COVID-19 во всех странах мира, в медицинской научной литературе появляются многочисленные работы по проблемам у беременных с короновиральной инфекцией или перенесенной инфекцией. Однако последствия для беременности остаются в значительной степени неизвестными, что требует проведения дальнейших исследований [27, 31, 23, 78, 81].

Период пандемии новая короновиральная инфекция (COVID-19) представляет опасность для беременных. Важным аспектом научных исследований является изучение эпидемиологии COVID-19 и распределения частоты различных форм ее среди беременных. Четкие данные по вопросу эпидемиологии SARS-CoV-2 у беременных и послеродовых женщин позволит планировать в системе здравоохранения различных стран

изменения структуры родовспомогательных учреждений в период пандемий и других разновидностей короновиральной инфекции [23, 39].

Изучение распространенности короновиральной инфекции SARS-CoV-2 в зависимости от расовой принадлежности беременной женщины показало, что наиболее часто заражению SARS-CoV-2 подвержены латиноамериканки и афроамериканки. Азиатки и беременные женщины белой расы имеют примерно одинаковые показатели инфицирования короновиральной инфекцией. Авторы предполагают, что данная статистика может быть связана с различиями рисков заражения и различиями в доступе к медико-санитарной помощи [134, 136, 139].

Исследования, проведенные в Китае, США, России, Европе, посвященных удельному весу заболевания различной степени тяжести, показывают примерно идентичные результаты. Легкое заболевание среди беременных регистрируется с частотой от 80 до 86%, тяжелая форма – от 9,3 до 15%, критическая форма – от 4,7 до 5%. По данным Российских ученых у 22,7% женщин болезнь протекает бессимптомно, у 38% имеет место легкое течение, среднетяжелая и тяжелая формы выявляются 30,2% и 9,1% случаях соответственно. Согласно исследованиям, проведенным в Сибири и на Дальнем Востоке, распространенность COVID-19 среди беременных составила 0,82%, а пневмония диагностирована в 28,4% случаях. Статистические данные показывают, что каждая 10-я беременная с COVID-19 госпитализируется в отделения интенсивной терапии. Материнская смертность зарегистрирована в 1% случаев. Частота тяжелых форм инфекции колеблется от 8 до 10% (по данным статистики США, Европы и Китая) [6, 11, 22, 81, 53, 63, 59, 74, 79].

Однако более низкие цифры тяжелых и критических форм короновиральной инфекции указывают исследователи, которые провели систематический обзор 33 исследований, включающий 385 беременных с заболеванием – 95,6% легкие формы заболевания, 3,6% - тяжелые формы и 0,8% - критические формы заболевания. В Таджикистане проведено

единичное исследование по вопросу эпидемиологии различных форм коронавирусной инфекции среди беременных, проживающих в городе Душанбе, в котором показано, что среди заболевших беременных женщин 89% имели легкую степень тяжести и только 11 % среднюю степень тяжести заболевания. Актуально изучение эпидемиологии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 среди беременных и удельного веса различных степеней тяжести заболевания в Таджикистане по всем регионам страны [20, 41].

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 является пандемией с продолжающейся тенденцией к увеличению случаев заболеваемости в некоторых странах. Вирус может поражать любого человека, однако беременные женщины могут быть более восприимчивы ввиду физиологических изменений в организме. Предыдущие коронавирусные инфекции (SARS-CoV и MERS-CoV), отличаются от SARS-CoV-2 меньшей степенью заражаемости. Однако примерно 30% беременных, инфицированных умерли за последние 20 лет, в связи с большей предрасположенностью к инфицированию, а также с повышением риска тяжелого течения болезни. Характерные особенности изменений в организме беременной женщины – повышенная нагрузка на все жизненно важные органы, подавленный иммунитет, физиологическая гиперкоагуляция, могут усугублять течение инфекций. Предположительно, что беременные с SARS-CoV-2 также могут иметь более высокий риск смертности по сравнению с небеременными женщинами [93, 109, 125].

Сравнение показателей различных степеней тяжести коронавирусной инфекции среди беременных и небеременных женщин были примерно одинаковыми, что позволяет предположить отсутствие факта большей подверженности инфекции во время беременности [58].

В то же время исследование, проведенное в Швеции, показало, что риски поступления в отделение интенсивной терапии беременных женщин с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 выше, чем у небеременных женщин. Вероятность возникновения искусственной вентиляции у

беременных была в 3 раза выше, чем у небеременных. В то же время, согласно результатам исследования Selim M и соавт (2020) у беременных женщин COVID-19 риск серьезного заболевания не выше, чем у небеременных женщин без сопутствующей соматической патологии [77, 138].

Изучение связи тяжелой и критической формы заболевания с наличием другой соматической патологии показало, что среди этих беременных каждая 4-я имели заболевания легких, 17% - заболевания сердца, а средний индекс массы тела беременных с тяжелой и критической формами SARS-CoV-2 – 34 кг/м². Повышенный ИМТ и сердечно-дыхательная недостаточность были связаны с тяжелым заболеванием. Клинические проявления короновиральной инфекции у пациенток с высоким ИМТ характеризовались более высокой частотой лихорадки, частоты дыхания и чаще относились к группе тяжелого течения заболевания. Дальнейшее изучение связи частоты тяжелых и критических форм короновиральной инфекции с сопутствующей патологией у беременных позволит выработать рекомендации по ведению пациенток с соматической патологией в период пандемии COVID-19 [21, 38, 64, 69].

Исследование, проведенное в Швеции, показало, что риски поступления в отделение интенсивной терапии беременных женщин с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 выше, чем у небеременных женщин. Вероятность возникновения искусственной вентиляции у беременных была в 3 раза выше, чем у небеременных. Согласно данным статистики различных стран, частота тяжелых и критических форм COVID-19, колеблется от 7% до 10% случаев. Каждая 10-я женщина с новой короновиральной инфекцией имеет риск госпитализации в отделение интенсивной терапии, при этом материнская смертность составляет 1% [23, 134, 58, 79, 138, 77].

В то же время исследованиями китайских ученых не установлена связь между беременностью и тяжестью заболевания, продолжительностью койко-дней в стационаре. Примерно 30% беременных, инфицированных (SARS-

CoV и MERS-CoV), умерли за последние 20 лет. Предположительно, что беременные с SARS-CoV-2 могут иметь более высокий риск смертности по сравнению с небеременными женщинами. Однако, согласно данным других авторов, у беременных женщин COVID-19 риск серьезного заболевания не выше, чем у небеременных женщин [79, 109].

Таким образом, анализ изученной литературы по эпидемиологии новой коронавирусной инфекции COVID-19 показал, что распространенность коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 среди беременных женщин в различных странах необходимо изучать и по-видимому данный показатель будет отличаться в зависимости от уровня рисков заражения и различий в доступе к медико-санитарной помощи, а не от расовой принадлежности. Удельный вес степеней тяжести заболевания коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 характеризуется превалированием легкой формы, тяжелые формы заболевания составляют максимум 15%, критические формы – 10% среди всех заболевших беременных женщин. Показатели различных степеней тяжести коронавирусной инфекции среди беременных и небеременных женщин примерно одинаковые, однако необходимо продолжать исследования вопросов связи изменений, происходящих во время беременности с частотой тяжелых форм COVID-19. Имеется зависимость тяжелых и критических форм COVID-19 с наличием сопутствующей соматической патологией беременных женщин. Изучение эпидемиологии, распределения степеней тяжести заболевания, связи тяжелых и критических форм COVID-19 с наличием сопутствующей соматической патологией беременных женщин позволит разработать решения по улучшению качества помощи матерям в период пандемии COVID-19. В Таджикистане не изучена распространенность и распределение степеней тяжести заболевания COVID-19 среди беременных женщин, что определяет актуальность данной части нашего исследования

1.2. Этиология, патогенез и особенности течения COVID-19 во время беременности

Коронавирусы представляют собой вирусы большого семейства Coronaviridae из отряда Nidovirales, подсемейства Coronidovirineae. Еще в 1931 году был открыт первый коронавирус инфекционного бронхита, который отнесен к коронавирусам птиц. А в 1965 году были открыты коронавирусы человека. Среди 7 коронавирусов человека 4 вызывают острые респираторные заболевания легкой и средней тяжести. Остальные 3 вида являются особо опасными – MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2. Коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) является третьим зоонозным коронавирусом, выявленным у людей в XXI веке после коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Источниками инфекции для людей являются летучие мыши и животные, питающиеся летучими мышами. Основным источником коронавирусной инфекции является зараженный человек, даже в период инкубации инфекции, который может длиться от 2 до 14 суток. Выделение вируса начинается за 2 суток до начала болезни, максимальное выделение от больного человека происходит в первые 3 дня болезни. Пути передачи коронавирусной инфекции – воздушно-капельный, контактно-бытовой [34, 103].

Доказана высокая восприимчивость к возбудителю у всех групп населения. Однако риски тяжелого течения заболевания и летального исхода имеют люди старше 60 лет и имеющие хронические болезни, такие как диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы и болезни органов дыхания [4, 7, 33].

Патогенез COVID-19 характеризуется размножением вируса в верхних и нижних дыхательных путях. При повреждении верхних отделов респираторного тракта клиническими проявлениями заболевания являются катаральный синдром, кашель, ринит, головная боль, слабость, повышение

температуры тела. При повреждении нижних дыхательных путей происходит диффузное повреждение альвеоцитов, развивается пневмония [8, 14, 19].

В настоящее время предполагают, что вирус SARS-CoV-2 поражает иммунную систему, вызывает гиперэргическую реакцию и цитокиновый шторм. Другие считают, что вирус поражает структуру порфиринового ядра гемоглобина, который оседает на альвеолах и вызывает пневмонит, а не пневмонию. До последнего времени патогенез заболевания до конца не изучен. Ahmed S и соавт (2020) для описания при новой коронавирусной инфекции этапов патогенеза заболевания применили теорию Вирхова, согласно которой происходит дисфункция эндотелия, меняется кровоток за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нарушаются функции тромбоцитов из-за гипериммунного ответа, что и приводит в венозным тромбозам [42, 72].

Исследования ученых разных стран позволили обобщить ступени патогенеза тяжелой степени заболевания, при которой имеет место сочетание системного воспалительного процесса, ДВС синдрома и тромботической микроангиопатии. Тромботическая микроангиопатия представлена группой различных состояний, при которых возникают тромбоцитопения, гемолитическая анемия и полиорганная недостаточность [70, 71, 137, 160].

Изменения в системе гемостаза и фибринолиза связано с генерализованным вирусным васкулитом, и особенно сильные проявления имеют место в органах с предшествующими нарушениями [17].

Сама по себе беременность –это состояние когда происходят физиологические изменения, одним из которых является снижение иммунитета. Логично, что при сниженном иммунитете повышается восприимчивость к любым инфекциям. При тяжелых формах коронавирусной инфекции SARS-CoV и MERS-CoV, пневмонии протекают более тяжело и смертность достигает 50%. При Covid-19 у беременных женщин заболевание протекает более доброкачественно с невыраженным противовоспалительным ответом. «Цитокиновый шторм», играющий

главную роль в патогенезе критических осложнений инфекции Covid-19, у беременных выражен слабее, чем у небеременных женщин. Беременные с Covid-19 не имеют высокого риска тяжелых пневмоний по сравнению с небеременными женщинами [144, 148, 86, 92, 153, 127, 109, 11].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет опасность для беременных: вероятность их заражения такая же, как у населения в целом. Существует два пути передачи COVID-19: воздушно-капельный и контактно-бытовой [23].

Исследование, проведенное в Таджикистане, показало, что наиболее частым клиническим проявлением Covid-19 у беременных являлось повышение температуры тела (90% случаев), сухой кашель (80% случаев), одышка (55% случаев), усталость и повышенная утомляемость (44% случаев), сдавленность в грудной клетке (20% случаев) [3].

По данным Российских авторов, основными клиническими симптомами заболевания беременных были кашель (51,5%), аносмия (34,9%) и гипертермия (33,3%), а лабораторные характеристики – повышались уровни лактатдегидрогеназы, креатинина, D-димера и С-реактивного белка, снижались гемоглобин и лейкоциты [63].

Согласно данным одних исследователей, клинические данные не отличаются от таковых у небеременных женщин, при этом риск развития тяжелых пневмоний не отличается от показателя в популяции зараженных COVID-19 [86, 116].

Однако необходимо принимать во внимание наличие уязвимых групп, которые подвергаются высокому риску тяжелой инфекции как среди беременных, так и небеременных женщин [16, 35, 74, 135, 156].

Другие исследователи Islam MM и соавт. (2020) провели метаанализ, в котором приводят частоту клинических и лабораторных проявлений новой коронавирусной инфекции: лихорадка 58,72%, кашель 47,2%, боль в горле – 8,9%, изменения КТ – 100%, увеличение количества нейтрофилов, С-

реактивного белка, АлАТ, АсАТ, снижение лимфоцитов и альбумина [57, 70, 71].

В то же время метаанализ, включающий 239 беременных с инфекцией показал, что частота случаев лихорадки, кашля и положительных результатов КТ у беременных с COVID-19 ниже, чем у небеременных с COVID-19. Другие клинические и лабораторные проявления заболевания, такие как сопутствующие расстройства и лимфопения не отличались по частоте у небеременных женщин с COVID-19 [68].

Поэтому ряд авторов считают, что компьютерная томография является методом выбора для раннего выявления, оценки степени тяжести короновиральной инфекции COVID-19 у беременных с клиническими проявлениями инфекции независимо от результатов лабораторного обследования [54, 161].

При развитии тяжелой пневмонии с результатами положительной компьютерной томографии, частота которой достигала 14%, пациентки нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии [18, 98].

Интересные данные получены при изучении связи частоты инфицирования в зависимости от срока беременности и паритета: первородящие чаще инфицировались в первом и третьем триместрах, повторнородящие – во втором триместре беременности [37].

В настоящее время в большей части работ показано, что беременные женщины подвергаются повышенному риску тяжелой инфекции не больше, чем население в целом. В тоже время необходимо помнить о группах высокого риска тяжелой инфекции как среди беременных, так и среди всего населения с целью управления этими рисками [73, 123, 163].

1.3. Особенности течения, беременности, родов, послеродового периода, акушерские и перинатальные исходы после перенесенного во время беременности COVID-19

Одним из актуальных направлений исследований по проблеме беременности и COVID-19 являются исследования, посвященные влиянию

коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 на беременность и развитие плода, что позволит определить особенности ведения беременных с COVID-19. Влияние новой короновирусной инфекции на беременность требует дальнейшего изучения. Данные в изученной литературе являются разноречивыми, получаемые исследователями доказательства накапливаются быстро, требуют обновления данных, поэтому приведенная в данном разделе обзора литературы полна версий и контраверсий, что доказывает актуальность изучения настоящей проблемы [143, 158].

Общепринято, что при эпидемиях инфекционных заболеваний беременные женщины более чувствительны из-за физиологических изменений, характерных для беременности, что меняет восприимчивость к инфекциям. В отношении новой короновирусной инфекции беременность и роды не усугубляют течение заболевания, в то время как COVID-19 может усугублять течение беременности. Метаанализ, проведенный Gao YJ и соавт (2020) позволил авторам сделать выводы, что частота случаев лихорадки, кашля и положительных результатов КТ у беременных с COVID-19 ниже, чем у нормальной популяции с COVID-19. Но показатели кесарева сечения (65%; 95% ДИ, 0,42-0,87), дистресс плода (29%; 95% ДИ 0,08-0,49), преждевременные роды (23%; 95% ДИ 0,14-0,32) и тяжелый случай или смерть (12%; 95% ДИ 0,03-0,20) превышали соответствующие показатели у беременных без инфекции. Поэтому актуально изучение вопросов использования акушерских процедур, минимизирующих неблагоприятное воздействие на мать и плод, а также вопросов, касающихся продолжения беременности, способов прерывания беременности, возможности передачи вируса через плаценту, изоляции новорожденного после рождения и кормления грудью [24, 68, 101, 145].

Согласно систематическому обзору и метаанализу, включающих небольшое количество включенных случаев, при COVID-19 с проявлениями пневмонии у беременных женщин установлена связь с более высокой

частотой преждевременных родов, кесарева сечения и преэклампсии и перинатальной смертности [113, 125].

Примерно такие же результаты представлены в многоцентровом когортном исследовании, в котором показано, что частота преждевременных родов у беременных с COVID-19 составляет 12% [69].

Березой К.В. и соавт. (2020) проанализированы источники по данному направлению и авторы установили –процентный уровень ранних самопроизвольных аборт составляет от 13 до 42%, на поздних сроках – 20-25%, преэклампсии диагностируются у каждой 4-й женщины, маловодие и многоводие – у каждой 5-й женщины, а частота нарушений плацентарного кровотока имеет широкий диапазон и колеблется от 15 до 100% [9].

Беременные с COVID-19 угрожаемы по потерям беременности в ранние сроки, дородовому излитию околоплодных вод, преждевременным родам, а у плодов может развиваться синдром задержки развития плода и у новорожденных в неонатальный период – язвенно-некротический энтероколит, угрожаемый жизни. Эти данные позволили сделать авторам заключение о том, что беременные, перенесшие COVID-19 во время беременности угрожаемы по неблагоприятным акушерским и перинатальным исходам [23, 91, 105, 114].

Другие исследователи приводят частоту выкидышей (6,1%,14,4%) и преждевременных родов (14,5%, 19%) у беременных с COVID-19, что превышает показатели в общей популяции беременных. Однако частота преждевременного отхождения околоплодных вод (9,2%) и синдрома задержки развития плода (2,8%) отличий от соответствующих показателей в общей популяции беременных не имели. Также не отмечено отличий в перинатальных исходах - дистресс плода (26,5%), асфиксия новорожденных (1,4%). Только 1,2% новорожденных на 5-й минуте были оценены на менее 7 баллов, а уровень перинатальной смерти составил 2,2%. При этом 11,3% новорожденных были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, что возможно, связано с гипердиагностикой и необоснованной

госпитализацией в данное подразделение. При тяжелых и критических формах коронавирусной инфекции частота преждевременных родов возрастала до 88%, частота кесарева сечения до 94%. Но при этих формах заболевания не было ни мертворожденных, ни неонатальных смертей, ни случаев вертикальной передачи [32, 48, 49, 50, 63, 64, 115].

В большей части исследований, посвященных акушерским исходам при перенесенном COVID-19 во время беременности, указывается на рост частоты кесарева сечения, частота которого колеблется от 50% до 69,4% [60, 79, 94, 106].

В настоящее время показано, что при вагинальных родах, а также при кесаревом сечении у женщин с коронавирусной инфекцией нет каких-либо дополнительных рисков. Однако авторы считают, что заболеваемость и смертность матери и плода у женщин с COVID-19 может быть истинно оценена со временем. Тем не менее, существующие факторы риска тяжелой заболеваемости и смертности у женщин с новой коронавирусной инфекцией необходимо принимать во внимание при ведении таких пациенток. [46, 74, 100, 117, 118, 119, 156].

Согласно преобладающему числу публикаций, беременных женщин с COVID-19 предпочтительно родоразрешать вагинальным путем, хотя большинство пациенток с COVID-19 родоразрешены операцией кесарево сечение [28, 44, 104].

Так в работе Elshafeey F и соавт (2020) из 252 женщин 175 (69,4%) родоразрешены с помощью кесарева сечения и у 77 (30,6%) произошли естественные роды. Таким образом, кесарево сечение встречалось чаще в 2 раза чаще, чем роды естественным путем. Такие же цифры приводят и другие авторы, которые представили частоту кесарева сечения у пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, 78%. При этом срок беременности при кесаревом сечении колебался от 28 до 41 недели беременности. Актуально дальнейшее изучение показаний к операции кесарево сечение у женщин с COVID-19 – основное заболевание в тяжелой

форме или присоединившиеся акушерские осложнения. Также важно изучение частоты и структуры показаний к кесаревому сечению у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности [41, 154].

Проанализированная литература в отношении вертикального пути передачи COVID-19 остается противоречивой. В многочисленных работах доказано, что COVID-19 не может распространяться посредством вертикальной передачи. Вертикальная передача не подтверждена во многих исследованиях. В одном из исследований ни один новорожденный не был инфицирован SARS-CoV-2. В другом исследовании подтвержденных случаев коронавирусной болезни 2019 у новорожденных при первичном обследовании в первый день жизни не выявлено. Доказательства внутриутробной вертикальной передачи в случаях развития пневмонии у матерей на поздних сроках были оценены путем тестирования на наличие SARS-CoV-2 в околоплодных водах, пуповинной крови и образцах мазков из горла новорожденных. Образцы грудного молока также были собраны и протестированы у пациентов после первой лактации. Результаты этого исследования показали, что в настоящее время нет доказательств внутриутробной инфекции, вызванной вертикальной передачей, у женщин, у которых на поздних сроках беременности развивается пневмония COVID-19. Таким образом, ни в одном из исследований не сообщалось о передаче инфекции от матери к плоду внутриутробно, что может быть связано с очень низкой экспрессией ангиотензинпревращающего фермента-2 в ранних клетках границы раздела матери и плода [56, 64, 68, 79, 80, 82, 84, 95, 96].

В исследовании Juan J и соавт (2020) 155 новорожденным матерей с новой коронавирусной инфекцией был проведен анализ на нуклеиновую кислоту в мазке из горла, положительный результат имел место в 3 случаях, что вызывает опасения по поводу вертикальной передачи. Однако тестирование нуклеиновых кислот в образцах вагинальной слизи и грудного

молока были отрицательными. Зарегистрированный положительный результат ПЦР у новорожденных [98].

В то же время, другие авторы опубликовали данные, подтверждающие вероятность вертикальной передачи. По данным одних исследователей, вероятность составляет до 30%, а неонатальной смерти - до 2,5%. Тяжелые формы новой коронавирусной инфекции у беременных могут в большей степени оказывать влияние на инфицирование плодов и увеличивать риск преждевременных родов. Другие авторы представили данные общего процента инфицированных новорожденных 6,0%. Преэклампсия, дистресс плода, ДРПО, преждевременные роды были основными осложнениями беременных женщин с COVID-19. Исходы для 256 новорожденных включали четырех новорожденных с положительными ПЦР. В работе Chi J и соавт, 2020 рассчитана частота вертикальной передачи новой коронавирусной инфекции у беременных женщин с COVID-19, родоразрешенных операцией кесарево сечение, которая составила 3,91% [12, 41, 52, 85, 155].

Однако остается неясным были ли инфицированы новорожденные с SARS-CoV-2 внутриутробно, во время родов или в послеродовом периоде. Геном SARS-CoV-2 не был обнаружен в грудном молоке или вагинальных выделениях матери с COVID-19. Иммунологическим анализом выявлен IgM на 8 день и IgG на 28 день. В грудном молоке, пуповинной крови и сыворотке новорожденных были обнаружены антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2, что подтверждает приобретение антител при грудном вскармливании и низкий риск передачи SARS-CoV-2 через материнское молоко. В то же время в одном из исследований показано, что новорожденный был инфицирован SARS-CoV-2 через 36 часов после рождения [55, 57, 65, 122].

Контраверсией вертикального пути передачи COVID-19, является работа, в которой авторы не обнаружили случаев заражения плодов и новорожденных, а также и неблагоприятных исходов для матери и плода беременных женщин с COVID-19 в третьем триместре [67, 129, 150].

Несмотря на то, что большинство работ доказывают отсутствие вертикального пути передачи коронавирусной инфекции, низкий шанс передачи инфекции через грудное молоко, но инфекция матери во время беременности может вызвать другие проблемы, такие как дистресс плода, диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию, почечную недостаточность, вторичную бактериальную пневмонию и сепсис [30, 48, 49, 86, 141].

Исследованиями Juan J и соавт (2020) было показано, что новорожденные матерей с новой коронавирусной инфекцией были оценены от 7 до 10. Только восемь новорожденных имели массу тела при рождении <2500 г. Но почти треть новорожденных были переведены в отделение интенсивной терапии новорожденных. Был один случай неонатальной асфиксии и смерти [98].

Ситуация во всем мире во время пандемий может оказывать влияние на психоэмоциональное состояние людей, в том числе на беременных. Беременные, испытывающие психологический стресс, могут иметь неблагоприятное влияние на акушерские и перинатальные исходы. Поэтому психо-эмоциональная поддержка, правильное и своевременное консультирование беременных, больных COVID-19 являются важными составляющими в оказании помощи матерям в период пандемии новой коронавирусной инфекции. В работах многих авторов показано влияние COVID-19 на сексуальную жизнь взрослых людей, что также снижает их качество жизни. Одним из факторов, влияющих на сексуальную функцию женщин, является стресс, который испытывают люди в период пандемий. Таким образом, период пандемии COVID-19 влияет на репродуктивное здоровье женщин [10, 25, 51].

1.4. Особенности изменения маркера дисфункции эндотелия D-димера у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности

Новая коронавирусная инфекция характеризуется распространенностью коагулопатий и тромбозов. Наиболее

показательным тестом, указывающим на опасность тромбоэмболии, является повышение уровня Д-димера в 3 раза. Изменения уровней прокоагулянтов связано со специфическими взаимодействиями защитных механизмов организма и свертывающей системы крови. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, характеризуется гиперкоагуляцией как с локальным тромбообразованием, так и с микроангиопатиями, поэтому с целью профилактики тромбоэмболических осложнений всем пациентам показана профилактика ТЭЛА, а в некоторых случаях терапевтическая антикоагуляция низкомолекулярными гепаринами [2, 75, 90].

Беременность может представлять повышенный риск для женщин в связи с физиологическими коагулопатическими изменениями. Нарушения лабораторных показателей могут соответствовать таковым при HELLP синдроме, в связи с чем согласно рекомендациями Международного общества по тромбозу и гемостазу у беременных с COVID-19 показано мониторировать определенные лабораторные показатели. При изменении этих показателей необходима госпитализация, так как их изменения являются предикторами более тяжелого течения инфекции. Кроме того, повышается риск развития тромбоэмболии [83, 112, 47, 162,].

У беременных с тяжелой формой новой коронавирусной инфекцией может развиваться синдром, напоминающий преэклампсию, но от истинной преэклампсии данный синдром отличается тем, что не меняется пульсационный индекс маточной артерии и ангиогенные факторы – плацентарный фактор роста и тироксиназа [132].

Рядом авторов описаны случаи влияния COVID-19 на усугубление коагулопатических осложнений во время беременности. Так, Kinsey KE и соавт (2020) описали случай развившейся коагулопатии при кесаревом сечении у пациентки с бессимптомным течением новой коронавирусной инфекцией, что прибавляет доказательства воздействия COVID-19 на беременность. Ronnje L и соавт (2020) описывают случай развития атипичного HELLP у беременной с новой коронавирусной инфекцией и

считают, что тяжелая форма COVID-19 улучшается после прерывания беременности при развитии атипичного HELLP (гемолиз, повышенный уровень ферментов печени и низкий уровень тромбоцитов) [36, 61, 76, 108].

Выделение гемостатических проблем у беременных с COVID-19 позволило авторам разработать предварительные рекомендации по уходу за беременными женщинами, пораженными COVID-19, с коагулопатией или тромботическими осложнениями [13, 89].

Поэтому при превышении предела D-димеров (1,2 мг / л) пациентам необходима повышенная доза антикоагулянта. Согласно большинству проведенных исследований, 3-кратное повышение уровня D-димера связано с плохим прогнозом. Концентрация D-димера более 1360 нг / мл на 5-й день может помочь клиницистам выявлять пациентов с плохим прогнозом на ранней стадии COVID-19. Измерение уровня D-димера и параметров коагуляции на ранней стадии заболевания, в том числе у беременных также может быть полезно для контроля и лечения COVID-19. Объединенные результаты всех исследований показали, что концентрации D-димера были значительно выше у пациентов с более тяжелым COVID-19 - 2,32 мкг / мл по сравнению с пациентами с общим COVID-19 - 2,01 мкг / мл [45, 61, 97, 99, 142].

COVID-19, преэклампсия, эклампсия и задняя обратимая лейкоэнцефалопатия имеют сходный патогенез развития дисфункция эндотелия, в связи с чем инфекция SARS COV-2 может способствовать повреждению эндотелия головного мозга и способствовать развитию неврологических осложнений во время беременности [61, 87, 147].

Матери с признаками преэклампсии и легким течением COVID-19 во время беременности и родов в раннем послеродовом периоде могут перейти в тяжелую форму новой коронавирусной инфекции [131].

Описаны случаи вторичной дыхательной недостаточности у беременных женщин с COVID-19, беременность которых закончилась необходимостью досрочного родоразрешения. Этим пациенткам было

использовано экстракорпоральная мембранная оксигенация. Роды проведены на ЭКМО и установлено, не было отрицательного влияния на плод данной технологии [120].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией показана негативная роль антиретровирусной терапии в развитие преэклампсии. Коронавирусное заболевание, вызванное инфекцией SARS-CoV-2, также способствует развитию дисфункции эндотелия и сочетание этих двух неблагоприятных факторов в последующем способствует развитию тяжелых преэклампсий [121].

Доказано, что такие состояния, угрожаемые жизни женщин, увеличиваются у беременных с COVID-19 [102].

В частности, SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), который активируется при нормальной беременности. Повышающая регуляция ACE2 опосредует превращение ангиотензина II (вазоконстриктор) в ангиотензин- (1-7) (вазодилататор) и способствует относительно низкому артериальному давлению, несмотря на повышенную регуляцию других компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В результате более высокой экспрессии ACE2 беременные женщины могут подвергаться повышенному риску осложнений от инфекции SARS-CoV-2. При связывании с ACE2 SARS-CoV-2 вызывает его подавление, тем самым снижая уровни ангиотензина (1-7), что может имитировать сужение сосудов, воспаление и прокоагулопатические эффекты, которые возникают при преэклампсии [146].

У беременных с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции частота и степень выраженности симптомов преэклампсии отличаются от таковых у беременных с преэклампсией без COVID-19 – чаще и выраженной имеют место тромбоцитопения, повышение уровней ферментов печени, гипертония и протеинурия. Результаты данного исследования определяют настороженность при ведении пациенток с новой коронавирусной инфекцией и преэклампсией [132].

Результаты некоторых исследований доказывают, что у беременных с диагнозом COVID-19 повышается риск преждевременных родов, риск преэклампсии с тяжелыми проявлениями, кесарева сечения и использования общей анестезии но риск акушерского кровотечения не повышался по сравнению с беременными женщинами без диагноза COVID-19 [124].

Таким образом, неоднозначность данных литературы о влиянии новой коронавирусной инфекции у беременных женщин на свертывающую систему крови и проявления тяжелой преэклампсии определяет актуальность данного направления исследований.

1.5. Плацентарная недостаточность у беременных женщин, перенесших COVID-19 во время беременности

Физиология плаценты у женщин, перенесших COVID-19 или родивших в острый период новой коронавирусной инфекции, может меняться. Патогистологическое исследование плацент женщин с COVID-19 показало плацентарные повреждения, характеризующиеся распространенностью децидуальной артериопатии, что приводит к нарушениями оксигенации межворсинчатых зон. В более редких случаях диагностированы воспалительные изменения и гиперкоагуляционные изменения. Все выявленные нарушения могут влиять на физиологическое состояние плацент [128].

Для уточнения вопроса вертикальной передачи инфекции (прямое вирусное заражение) сравнивали наличие признаков мальперфузии в сосудах матери и плода. Результаты данного исследования показали наличие таких признаков как в сосудах матери, так и в сосудах плода, однако доказательств заражения плаценты у SARS-CoV-2-позитивных женщин не получено [159].

В другом исследовании показана мальперфузия в только в сосудах матери, обнаружен вирус SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках ворсинок хориона, а также редко в трофобластах. В то же время изменение материнских сосудов плаценты могут приводить к осложнениям

беременности, в том числе к задержке роста плода, а в некоторых случаях к передаче инфекции от матери плоду [130].

Существующий плацентарный барьер, защищающий от заражения плода матерью доказывают случаи отсутствия инфицирования плода при инфицировании синцитиотрофобласта. При этом доказано, что рецептор SARS-CoV-2 способен экспрессироваться в клетках матери и плода (синцитиотрофобластах, цитотрофобластах, эндотелии, клетках первичных и вторичных ворсин хориона). В связи с этими данными, несмотря на наличие плацентарного барьера, по-видимому, не всегда эффективного, беременным женщинам, инфицированным COVID-19, авторы рекомендуют клинические обследования включающие повторные ультразвуковые исследования исследование плаценты после родов морфологическим методом [110].

В обзоре 50 исследований гистологии плацент женщин, зараженных 3 видами коронавируса (SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, MERS-CoV) систематизированы данные и установлено, что недостаточность перфузии сосудов плода имела место в 35,3% случаев, признаки воспаления в 11,3% случаев (виллит, интервиллозит, хорионамнионит), мальперфузия сосудов матери в 46% случаев. Патология плаценты при инфицировании SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1 была идентичной. Из протестированных 2% новорожденных и 21% плацент имели положительный результат на инфекцию SARS-CoV-2. Полученные результаты подтверждают влияние инфекции на поражение плаценты [140, 151].

В случаях инфицирования вирусом SARS-CoV-2 матерей и плодов в плацентах гистологически диагностированы интервиллозит и некроз синцитиотрофобластов. У плодов были идентифицированы вирусные антигены, что подтвердило возможность инфицирования плода при сочетании хронического гистиоцитарного интервиллозита и некроза трофобластов. Полученные Schwartz DA и соавт(2020) результаты подтверждает исследование Linehan L и соавт (2020), которые продемонстрировали случай плацентита SARS-Co-V-2, являющегося

маркером возможной передачи инфекции от матери плоду в результате воздействия на плаценту [152, 149].

У женщин с COVID-19 диагностировано усиление экспрессии ACE2, что свидетельствует о гипоксии плаценты, которая может сопровождать как инфекции, так и факторы, не связанные с инфекцией [107].

Изменения плаценты зависят также от степени тяжести новой коронавирусной инфекции и наличия осложнений беременности. В случаях легкого течения COVID-19 и отсутствии осложнений беременности гистологически диагностируются ретроплацентарные гематомы, гиперплазия ворсинок хориона за счет ускоренного их созревания, атероз, гипертрофия артериол мембран, эктазия сосудов, фибриноидный некроз, а также сохраняется интрамуральный эндovasкулярный трофобласт [40, 88].

Другие исследования представили результаты повышения CD68 в сочетании с инфильтрацией макрофагов и гипоксией плаценты, что может быть результатом противовоспалительного ответа, а влияние на плод незначительно [43].

1.6. Ведение беременности женщин, перенесших COVID-19 во время беременности. Изучение влияния новой коронавирусной инфекции на течение беременности, родов широко проводится во всем мире. На основе результатов этих исследований разрабатываются клинические протоколы, даются рекомендации, разрабатываются подходы ведения беременных с перенесенным COVID-19. Организация антенатального ухода предусматривает тестирование всех беременных. Ведение беременности основывается на фактах влияния инфекции на частоту осложнений беременности. Роды у женщин, перенесших COVID-19, также ведутся с учетом возможных осложнений [29, 133].

Макацария и соавт провели анализ имеющихся научных данных ученых многих стран и определили основные патогенетические проявления тяжелых форм новой коронавирусной инфекции – системный воспалительный ответ – септический шок – ДВС- синдром –

тромбоэмболические осложнения - антифосфолипидный синдром и острый респираторный дистресс синдром. Данный подход позволил авторам определить группы риска женщин с COVID-19 в акушерстве: пациенты с тромбозами в анамнезе, беременные с ССЗ, с аутоиммунными и ревматическими заболеваниями, с сахарным диабетом, ожирением, заболеваниями легких, возрастными, с онкологией [21, 123].

На основе данных метаанализа 19 исследований показано, что высокий Д-димер является предиктором неблагоприятного исхода, что обосновало необходимость прослеживания таких показателей как Д-димер, тромбоциты и протромбиновое время. Кроме того, авторы доказали необходимость антикоагулянтной терапии [1].

Применение антикоагулянтной терапии у беременных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 позволяет снизить риск развития тромботических эпизодов и улучшить репродуктивные исходы беременности [5, 126].

Особое внимание необходимо уделять беременным с новой коронавирусной инфекцией, беременность которых осложнилась преэклампсией, принимая во внимание высокий риск тяжелых проявлений данного осложнения беременности [22, 124].

Выбор метода родоразрешения должен быть основан на акушерских показаниях и на наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии, так как COVID-19 сам по себе не является показанием для оперативного родоразрешения. Выбор метода родов зависит от состояния роженицы, срока беременности, состояния плода. Легкая и средняя степени тяжести инфекции, если нет акушерских показаний, не являются показаниями к операции кесарево сечение. При наличии осложнений коронавирусной инфекции показаниями в операции кесарево сечение определяет консилиум в составе реаниматолога, инфекциониста, акушера-гинеколога, пульмонолога, кардиолога и других смежных специалистов [15, 66].

Большинство работ доказывают отсутствие вертикального пути передачи коронавирусной инфекции, поэтому новорожденные матерей не должны рассматриваться как дети с подозрением на COVID-19 [26].

В многочисленных исследованиях показан низкий шанс передачи инфекции через грудное молоко, поэтому в большинстве клинических рекомендаций определена возможность грудного вскармливания с соблюдением мер профилактики передачи инфекции или выбор матери после проведенного консультирования [26, 30, 86].

Клинические рекомендации многих стран разработаны на основе наилучших научных доказательств, принятых во внимание экспертами ВОЗ, на основе передового опыта стационаров, где оказывалась помощь беременным женщинам с инфекцией. Рекомендации неоднократно менялись по мере накопления и изменения научных данных [62, 157].

Таким образом, дальнейшие исследования, посвященные особенностям течения основного заболевания, беременности, родов и послеродового периода женщин с COVID-19 или перенесших данную инфекцию во время беременности являются весьма актуальными. Результаты этих исследований будут иметь важный практический выход в плане разработки рекомендаций по ведению женщин с новой коронавирусной инфекцией или после перенесенной во время беременности инфекцией. Наиболее актуальны вопросы профилактики и лечения осложнений беременности у данного контингента женщин, что позволит улучшить акушерские и перинатальные исходы беременных в период пандемии коронавирусной инфекции, а также в ранний постпандемический период.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал и объект исследования.

Исследование проводилось в ГУ « Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ. Материалом исследования явились беременные женщины, перенесшие короновиральную инфекцию в первом триместре беременности и поступившие в институт для лечения осложнений беременности и родоразрешения (100 человек – основная группа) и 30 беременных женщин, у которых по результатам лабораторного обследования перенесенной короновиральной инфекции не было выявлено (группа сравнения). Критерии включения обследованных групп женщин представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Критерии включения обследованных групп женщин

Группа	Основная	сравнения
Критерии включения		
Возраст	Репродуктивный	репродуктивный
беременность	Второй и третий триместры	Второй и третий триместры
Указание в анамнезе перенесенного COVID-19 в первом триместре беременности	Да	нет
Подтверждение лабораторное перенесенного COVID-19 в первом триместре беременности	Да	нет

Критериями исключения из обеих групп обследованных женщин явились такие экстрагенитальные заболевания, как сахарный диабет, пороки сердца. Критерием исключения из основной группы явилось отсутствие лабораторного подтверждения перенесенного COVID-19 в первом триместре беременности. Критериями исключения из группы сравнения явились

лабораторное подтверждение перенесенного COVID-19 в первом триместре беременности.

Средний возраст женщин основной группы ($29,36 \pm 0,60$ лет) и группы сравнения ($28,7 \pm 0,95$ лет) статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Распределение обследованных женщин в группах представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2. -Распределение обследованных женщин по возрасту

Показатель	группа с COVID-19 (n=100)	Группа без COVID-19 (n=30)	t	P
Возрастная подгруппа				
18- 24 лет	29 – 29%	9 – 30%	0,101	>0,05
25-31	40 – 40%	11 – 36,7%	0,327	>0,05
32-42	31 – 31%	10 – 33,3%	0,236	>0,05

Как видно из представленных в таблице данных, статистически значимых различий удельного веса женщин в различных возрастных подгруппах не установлено ($p > 0,05$).

Исследование проведено в 3 этапа. Первый этап включал отбор беременных женщин, перенесших новую короновиральную инфекцию в первом триместре беременности, что позволило сформировать основную группу и отбор женщин для группы сравнения, в которую были включены женщины с отсутствием лабораторного подтверждения перенесенного COVID-19. На данном этапе проведено клинико-лабораторное обследование беременных женщин. Отбор женщин проводили во II и III триместрах беременности. В специально разработанные карты обследования вносилась информация – данные анамнеза, общего и акушерского осмотров, об особенностях течения настоящей беременности. Используются методы исследования: клинический, включающий сбор анамнеза, общий осмотр, определение индекса массы тела, оценку параметров гемодинамики; акушерское обследование, включающее определение срока беременности,

измерение высоты дна матки и окружности живота, определение положения плода и определение предлежащей части, выслушивание сердцебиения плода. Всем женщинам в третьем триместре проведено ультразвуковое исследование. Второй этап обследования включал прослеживание акушерских и перинатальных исходов в обеих группах. Третий этап исследования преследовал цель оценку эффективности алгоритмов ведения беременности, родов и послеродового периода женщин с перенесенным во время беременности COVID-19.

Этапы научного исследования

1-й этап – отбор женщин для исследования, формирование групп, клинико-лабораторное, акушерское и инструментальное обследование

2-й этап – изучение акушерских и перинатальных исходов

3-й этап – оценка эффективности алгоритмов ведения беременности, родов и послеродового периода женщин с перенесенным во время беременности COVID-19.

2.2. Методы исследования.

2.2.1.Общеклиническое обследование женщин. Общеклиническое обследование женщин проведено по общепринятым принципам. При сборе анамнеза выясняли информацию о перенесенных заболеваниях, включая перенесенную новую короновирусную инфекцию, характер менструальной функции, количество беременностей, из них роды, аборты, информацию о перенесенных гинекологических заболеваниях.

Индекс массы тела рассчитывали, используя формулу Кетле (1869 г.):

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела в кг/ рост в м}^2 .$$

Интерпретация индекса массы тела проведена в соответствии с рекомендациями ВОЗ. ИМТ от 18,5 – 25 считали нормальным, ИМТ 25-30 соответствовал избыточной массе тела; ИМТ 30-35 – ожирению I степени, 35-40 –ожирению II степени, более 40 –ожирению III степени.

Измерение артериального давления осуществляли, используя механический тонометр. Целевыми цифрами А/Д являются цифры систолического – ниже 140 мм.рт.ст, диастолического – ниже 90 мм.рт.ст. в двух измерениях с интервалом 4 часа у ранее нормотензивных женщин. При цифрах артериального давления, превышающих целевые значения, устанавливали диагноз «Гипертензивные нарушения». Использовали классификацию гипертензивных нарушений в акушерстве: к гестационной гипертензии относили состояния гипертензии, диагностированные в сроки беременности 20 недель и больше, к хронической гипертензии относили состояния, которые имели место до наступления настоящей беременности или в сроки до 20 недель беременности. К преэклампсии de novo относили состояния гестационной гипертензии в сочетании с такими симптомами, как протеинурия 300 мг/сутки, или другие дисфункции материнских органов.

2.2.2. Акушерское исследование. Акушерское исследование включало измерение высоты дна матки, определение положения плода, предлежащей части плода, аускультацию сердечной деятельности плода.

2.2.3. Общеклинические лабораторные исследования включали общепринятый анализ мочи и крови, биохимическое исследование крови, уровни фибрина, фибриногена, лабораторные анализы на перенесенную новую короновирусную инфекцию.

Гемоглобин определяли гемоглобинцианидным методом с применением аппарата «Мини Гем».

Общий осмотр включал оценку массы тела, роста и индекса массы тела, осмотр на наличие отеков, измерение артериального давления. Измерение массы тела в килограммах проводили, используя электронные весы. Рост измеряли ростомером в сантиметрах.

Общий анализ крови проводили для диагностики анемии или наличия воспалительного процесса. Уровень гемоглобина указывает на наличие или отсутствие анемии, уровни лейкоцитов и развернутая лейкограмма – на наличие, характер воспалительного процесса, уровень тромбоцитов – на опасность тромбоза.

Общий анализ мочи характеризует возможность воспаления почек. Оценка общего анализа мочи включала физико-химические параметры (удельный вес, протеинурию, кетонурию, глюкозурию, билирубиноурию, кетоурию). Микроскопия мочевого осадка позволяла оценить количество эритроцитов, лейкоцитов, эпителиальных клеток, цилиндров, бактерий, дрожжевых грибов. Общий анализ мочи и общий анализ крови проводили на гемоанализаторе.

Показателями деятельности почек являются показатели креатина и мочевины. Креатинин является продуктом метаболизма креатина, азотсодержащей кислоты. Методика определения креатинина в сыворотке крови – фотометрический метод. Нормативными показателями креатинина в сыворотке крови женщин являются 42-80 ммоль/л.

Мочевина – это конечный продукт распада белков, который выводится почками и определяется в крови. Определение уровня мочевины в сыворотке крови используют для оценки выделительной функции почек. Уровень

мочевины определяли фотометрическим методом. Норма мочевины в крови - 2,6-6,7 ммоль/л.

Концентрацию общего билирубина определяли в сыворотке крови методом Эндрассика-Грофа. Кровь брали из вены и образцы венозной крови необходимо держать в темном месте. Затем кровь центрифугировали и в сыворотку, являющуюся образцом, добавляли реагенты доведенные до необходимой температуры, затем строили калибровочный график и определяли уровень билирубина в фотоколориметрическим методом в сыворотке крови пациентки. У здорового человека норма билирубина в крови — от 0,5 до 20,5 мкмоль/л

Уровень АлАТ - аланинаминотрансфераза (глутамат пируват трансминаза) – является показателем состояния паренхимы печени, и функции гепатоцитов. Уровень данного показателя определяли в сыворотке крови фотоколориметрическим методом. Норма АлАТ у женщин до 31 Ед/л.

АсАТ – аспартатаминотрансфераза – внутриклеточный фермент, принимает участие в аминокислотном обмене тканей различных органов и систем органов. Повышение уровня АсАТ может быть при холестазах. Уровень АсАТ определяли фотоколориметрическим методом. Норма АсАТ у женщин до 32 Ед/л.

2.2.4. Выявление антител к вирусу SARS-CoV-2 иммунохимическим методом.

Диагностика перенесенной короновиральной инфекции основывалась на анализе выявления иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 иммунохимическим методом. Выявление антител к SARS-CoV-2 имеет значение для диагностики текущей инфекции и основное для оценки иммунного ответа на текущую или перенесенную инфекцию. Антитела класса А формируются и выявляются примерно со 2-го дня от начала болезни, максимальное содержание их в крови определяется через 2 недели, но могут сохраняться длительно. Антитела М начинают выявляться на 7-е сутки и сохраняются примерно 2 месяца. Антитела класса G определяются с

3-й недели после начала болезни, в некоторых случаях антитела IgM и IgG появляются одновременно. Выявление отдельных классов антител помогает выявлять различные фазы инфекционного процесса. В активную фазу определяются IgA и/или IgM. В фазу реконвалесценции концентрация IgA и IgM снижается (падение титра в 2-4 раза) при сохраняющихся IgG. Отсутствие IgA и IgM и выявление IgG свидетельствуют о перенесенной инфекции.

Количественная интерпретация результатов исследования на антитела:

- любые иммуноглобулины отсутствуют — заражения не было;
- IgA >1,1 — текущее заболевание в острой форме;
- IgA >1,1 + наличие IgG — начавшееся выздоровление;
- 1,1 > IgA >0,8 — неопределенность, требуется повторный забор крови через две недели;
- IgA <0,8 — отсутствие инфекции или совсем недавнее заражение;
- IgG >1,1 — болезнь преодолена, сформирован иммунитет.

2.2.5. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) вируса SARS-CoV-2

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) используют для диагностики короновиральной инфекции в остром периоде и является наиболее точным диагностическим методом. Забор материала осуществляется из носоглотки пациента. Суть метода заключается в выделении участка ДНК биоматериала, который подвергается ампликации, т.е. удвоению многократно, чтобы появилась возможность визуализации. Если после копирования участка ДНК, в нем выявляется вирус, то это доказывает, что человек заражен.

Интерпретация результатов анализов на короновиральную инфекцию как иммунохимическим методом, так и методом ПЦР представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3. – Интерпретация результатов анализов на SARS-CoV-2 иммунохимическим методом и методом ПЦР

РНК	IgA / IgM.	IgG	интепретация
–	–	–	Отсутствие текущей или ранее перенесенной инфекции
+	–	–	Серонегативный период
+	+	–	Острая фаза инфекции. начало иммунного ответа
+	+	+	Острая или поздняя фаза, выраженный иммунный ответ
–	–	+	Наличие инфекции в прошлом или период выздоровления

В наше исследование были включены женщины, у которых анализом ПЦР РНК не обнаружено, IgA / IgM не обнаружены, IgG обнаружен.

Определение уровня Д-димера - применяли иммуноферментный метод определения содержания Д-димера в сыворотке крови.

2.2.6. Ультразвуковое исследование. Определение количества околоплодных вод ультразвуковым методом мы проводили по методике измерения карманов бокового и передне-заднего. Затем по формуле вычисляли индекс околоплодных вод. Диагноз «маловодие» устанавливали при индексе вод < 5 см. Измерение вертикального кармана и величина его меньше 2 см также являлась критерием диагностики маловодия.

Гемодинамическую функцию плаценты оценивали доплерометрическим измерением угол независимых показателей в маточных артериях и артерии пуповины. Измеряли систолическую и диастолическую скорости кровотока. Угол независимыми параметрами являются систоло–диастолическое отношение, пульсационный индекс, индекс резистентности. Необходимо было соблюдать правила поиска исследуемых сосудов: исследование маточных артерий производили на уровне нижних боковых отделов матки, в артерии пуповины – в нижней трети матки.

Оценка состояния маточно-плодово-плацентарного кровотока проводилась с использованием классификации, согласно которой выделяют 3 степени нарушений: I степень (IA- нарушение кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных артериях при нормальных КСК в артериях пуповины и IB – нарушение КСК в артериях пуповины при нормальных КСК в маточных артериях); II степень – одновременное нарушение КСК в маточных артериях и артериях пуповины, но не достигающее критических изменений, т.е. сохранён конечный диастолический кровоток; III степень – критические нарушения КСК в артериях пуповины (нулевой или реверсный диастолический компонент) при сохранённом или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Таблица 2.4. – Нормы параметров фетометрии по срокам беременности

Срок беременности, в неделях	ОЖ, мм	ОГ, Мм	БПР, мм	ДБ, мм
14	85	103	22	11
15	93	112	27	15

16	102	124	32	18
17	112	135	36	22
18	124	146	40	25
19	134	158	44	28
20	144	170	47	31
21	157	183	50	34
22	169	195	54	36
23	181	207	57	39
24	193	219	59	41
25	206	232	62	44
26	217	243	65	46
27	229	254	67	49
28	241	265	70	51
29	253	275	72	53
30	264	285	75	56
31	274	294	77	58
32	286	304	79	60
33	296	311	81	62
34	306	317	83	64
35	315	322	86	66
36	323	326	88	68
37	330	330	90	70
38	336	333	92	72
39	342	335	93	74
40	347	337	95	76
41	350	340	97	77

Фетометрия плода включала ультразвуковое измерение окружности животика плода, окружности груди плода, бипариетального размера, длины бедренной кости. Нормы вышеуказанных размеров плода, измеренных ультразвуковым методом, представлены в таблице 2.4. Фетометрия – внутриутробное измерение физических параметров плода. Рассчитывали предполагаемую массу плода в граммах. Затем полученные результаты

сравнивали с нормативами и оценивали, насколько симметрично развивается плод и соответствуют ли параметры сроку беременности. Снижение параметров фетометрии бывает различной степени. Диагноз «Синдром задержки роста плода» устанавливали при сочетании снижения параметров фетометрии и нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод».

2.2.7. Измерения объем кровопотери. Метод измерения кровопотери предусматривает оценку кровопотери жидкой крови, измеренной в посуде с делениями и собранной в пеленки жидкой крови, сгустков, взвешенных на весах. Кровь из емкостей, куда стекала кровь, переливали в мерную посуду с делениями. Сгустки крови и пеленки с впитавшейся жидкой кровью в граммах переводили в миллилитры - рыхлые сгустки в граммах умножали на 2, твердые сгустки в граммах умножали на 3. Полученные данные из трех источников (мерная посуда, пеленки, сгустки) в миллилитрах суммировали, что составляло объем кровопотери.

2.2.8. Используемые препараты в исследовании:

1. Дипиридамо́л – антиагрегант и иммуномодулятор. Используется как антиагрегант, который ингибирует агрегацию тромбоцитов, как аденозинергическое средство, влияющее на метаболизм аденозина; как ангиопротектор и корректор микроциркуляции, а также как иммуномодулятор. Этот препарат тормозит агрегацию тромбоцитов. Отмечено сосудорасширяющее действие дипиридамола. Прием дипиридамола связан с увеличением содержания аденозина. За счет повышения синтеза интерферона α и интерферона γ повышается резистентность к вирусам. Противовирусное действие дипиридамола обусловлено подавлением репликации РНК менговируса. По китайским исследованиям ингибирует протеазу вируса SARS-CoV-2. Дипиридамо́л нормализует венозный отток, снижает частоту возникновения тромбозов. Доказано, что дипиридамо́л улучшает плацентарный кровоток, предупреждает гипоксию тканей плода. В нашем исследовании дипиридамо́л был использован женщинам после перенесенного COVID-19 для

профилактики тромбоэмболии и профилактики плацентарной недостаточности. Назначали дипиридамол по 25 мг x 3 раза в день в течение 1 месяца.

2. 1. Донатор оксида азота – тивортин 4,2% питьевая форма. Донатор оксида азота – это условно незаменимая аминокислота. Обладает протективным эффектом и регулирует жизненно важные функции организма на клеточном уровне. Тивортин обладает многочисленными эффектами – антигипоксическим, дезинтоксикационным, защитным для клеток, восстанавливающим клетки, снижающим оксидативный стресс. Регулируя промежуточный обмен, тивортин поддерживает баланс гормонов в организме. Определенную роль тивортин играет в сбережении и обеспечении энергии. Все эти эффекты возможны за счет увеличения в крови уровней инсулина, глюкагона, соматотропного гормона и пролактина. Также тивортин принимает участие в фибринолизе. Тивортин обладает гепатопротективным действием, так как влияет на процессы обеспечения энергией гепатоцитов. Синтез оксида азота происходит в эндотелиоцитах, а тивортин представляет собой субстрат для образования оксида азота при воздействии фермента, катализирующего этот синтез. Поэтому тивортин называют донатором оксида азота. Препарат активирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанинмонофосфата в эндотелии сосудов, уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, подавляет синтез протеинов адгезии предотвращая образование и развитие атеросклеротических бляшек. Также тивортин подавляет синтез эндотелина-1, способствующего дисфункции эндотелия, так как эндотелина-1 является вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки. Препарат стимулирует деятельность вилочковой железы, которая продуцирует Т-клетки, регулирует содержание глюкозы в крови во время физической нагрузки. Проявляет кислотообразующее действие и способствует коррекции кислотно-щелочного равновесия. В настоящем исследовании тивортин аспаргат назначали с целью

профилактики плацентарной недостаточности во время беременности в период активного ангиогенеза в сроки 13-17 недель беременности по 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды.

2. Витамин Е – антиоксидант. Действие токоферрола основано на эффектах, которые потенцируют действие тивортина. Токоферрол участвует в тканевом дыхании, способствует синтезу коллагена, белков различной функции (ферментных, структурных и сократительных), предотвращает синтез холестерина, нормализует уровни липидов в плазме крови. В нашем исследовании витамин Е назначали для потенцирования действия тивортина.

В нашем исследовании мы применяли альфатокоферол в дозе 400 МЕ 1 раз в сутки параллельно с использованием тивортина.

Регистрационная карта (первичный материал) включала данные анамнеза женщин, общего осмотра, оценку индекса массы тела, данные лабораторного обследования, данные ультразвукового исследования. У женщин, которым проводилась комплексная профилактика плацентарной недостаточности, исследования проводились в динамике и заносились в карту соответственно датам проведенного исследования.

2.2.9. Статистическая обработка результатов. Полученные данные обработаны статистически. Статистический анализ полученных данных проведен с помощью прикладного пакета SPSS 17.0 (IBM SPSS Statistics, США). Используются методы определения среднеарифметических значений (M) и ошибки среднего арифметического (m). Вычислены для относительных величин доли (%). Достоверность различий между группами устанавливалась по t-критерию Стьюдента. Для малых и неоднородных групп достоверность различий устанавливали по U-критерию Манна-Уитни. Взаимосвязь признаков определяли с помощью корреляционного анализа по Пирсону с подсчетом коэффициента линейной корреляции (r). Сравнительный анализ проводили с использованием критерия χ^2 . Результаты были статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1. Клиническо-anamнестическая характеристика обследованных групп женщин.

Изучение клиничко-anamнестической характеристики обследованных женщин показало, что женщины двух групп - основной и сравнения были сопоставимы для проведения последующего анализа. Из перенесенных экстрагенитальных заболеваний грипп в анамнезе указали 98(98%) женщин основной группы и 30(100%) женщин группы сравнения, что не имело статистически значимых различий ($p>0,05$). Частота анемии зарегистрирована у 55(55%) женщин основной группы, что статистически значимо ($p=0,038$, хи-критерий=4,33) превышало соответствующий показатель у женщин группы сравнения (10- 33,3% женщин). Из 55 женщин с анемией легкая степень заболевания диагностирована в 48(87,3%) случаях, анемия средней степени тяжести – в 7 (12,7%) случаях.

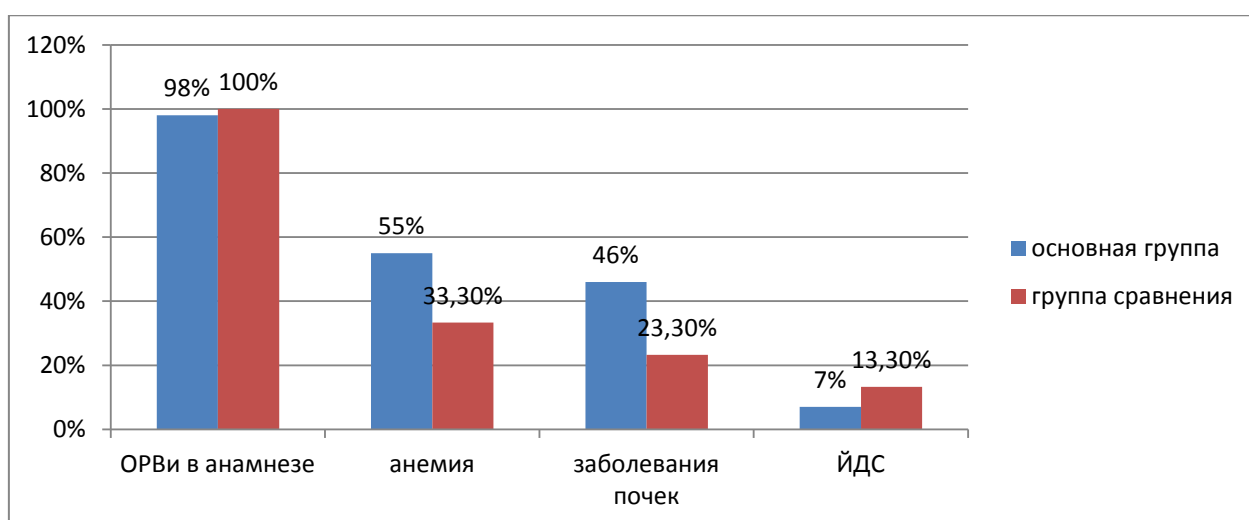


Рисунок 3.1. – Частота ЭГЗ у обследованных групп женщин

Заболевания почек указали 46(46%) женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию и 7(23,3%) женщин группы сравнения ($p=0,027$, хи-критерий=4,91). Йоддефицитные состояния в анамнезе указали 7(7%) женщин основной группы и 4(13,3%) женщин группы сравнения, что статистически значимых различий не имело (значение хи-критерия= 0,195; $p= 0,275$) – рисунок 3.1.

Установлена прямая корреляционная связь средней силы между частотой анемии и заболеваний почек, прямая связь слабой силы между йоддефицитными состояниями и заболеваемостью COVID-19 (таблица)

Таблица 3.1. – Корреляционная связь между перенесенными экстрагенитальными заболеваниями и заболеваемостью COVID-19

	Нормированный коэффициент Пирсона	Сила связи
Анемия- COVID-19	0,254	средняя
Заболевания почек- COVID-19	0,270	средняя
ЙДС- COVID-19	0,135	слабая
ОРВИ в анамнезе - COVID-19		Не существует

Из данных опроса женщин обеих групп выяснено, что менструальная функция у всех обследованных женщин была нормальной. Возраст менархе, длительность менструации, количество дней менструации и длительность менструального цикла были в пределах нормы.

Репродуктивный анамнез женщин основной группы характеризовался тем, что 5 (5%) женщин отметили самопроизвольные аборты, 17 (17%) – неразвивающуюся беременность в анамнезе. Среди женщин группы сравнения потерь беременности не наблюдалось. Все женщины основной группы при сборе анамнеза указали на перенесенный COVID-19 в первом триместре беременности. Согласно данным лабораторного обследования в 31 (31%) случае выявлены антитела к COVID-I, в 69(69%) случаев – антитела к

COVID-19. Новая коронавирусная инфекция протекала в легкой степени у 90 (90%) женщин, средней степени тяжести – у 10(10%) женщин.

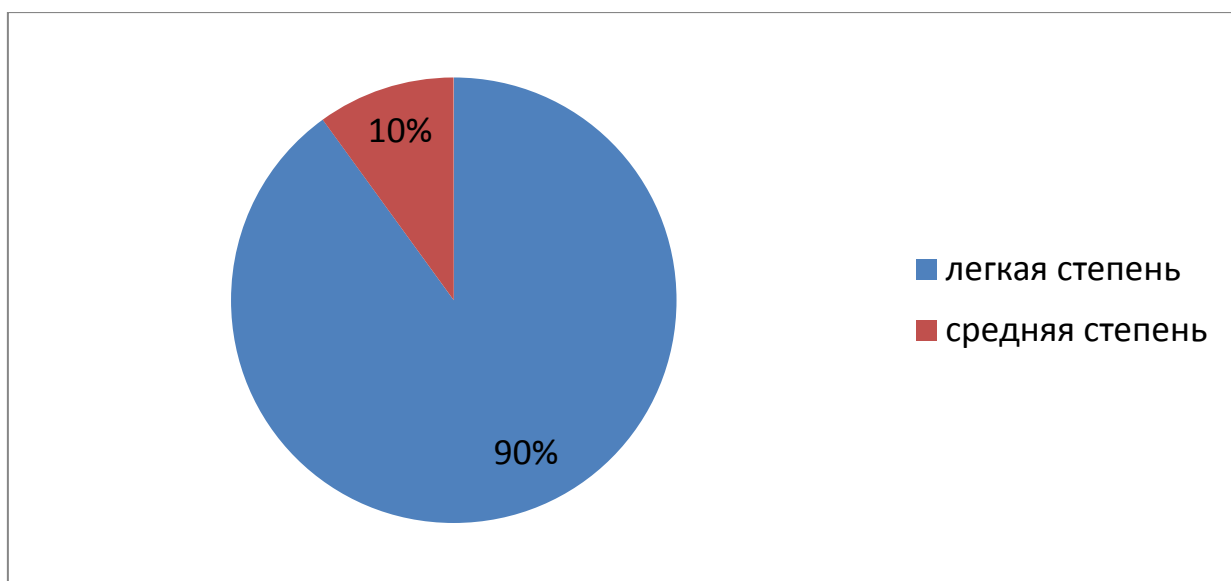


Рисунок 3.2. – Удельный вес женщин, перенесших COVID-19 в легкой и средней степени тяжести.

Среди женщин основной группы первородящие составили 27(27±4,4%), повторнородящие – 55(55±4,9%), многорожавшие – 18(18±3,8%), среди женщин группы сравнения 8(26,7±8,1%), 18(60,0±8,9%), 4(13,3±6,2%) соответственно, что не имело статистически значимого отличия соответствующих показателей между группами обследованных женщин ($p>0,05$). Необходимо отметить, что в обеих группах обследованных женщин преобладали повторнородящие женщины (каждая 2-я женщина). Каждая 4-я обследованная женщина как в основной группе, так и в группе сравнения были первородящими. Самый низкий удельный вес был представлен многорожавшими женщинами (18%) в основной группе и (13,3%) в группе сравнения. Представленные цифры позволяют предположить, что заражаемость коронавирусной инфекцией одинакова среди первородящих, среди повторнородящих и среди многорожавших женщин и распределение женщин по паритету не отличается от женщин, не болевших COVID-19. Все женщины были заражены и болели новой коронавирусной инфекцией в первом триместре беременности. Со второго триместра беременности было

начато обследование женщин, так как к этому периоду времени наступал период выздоровления.

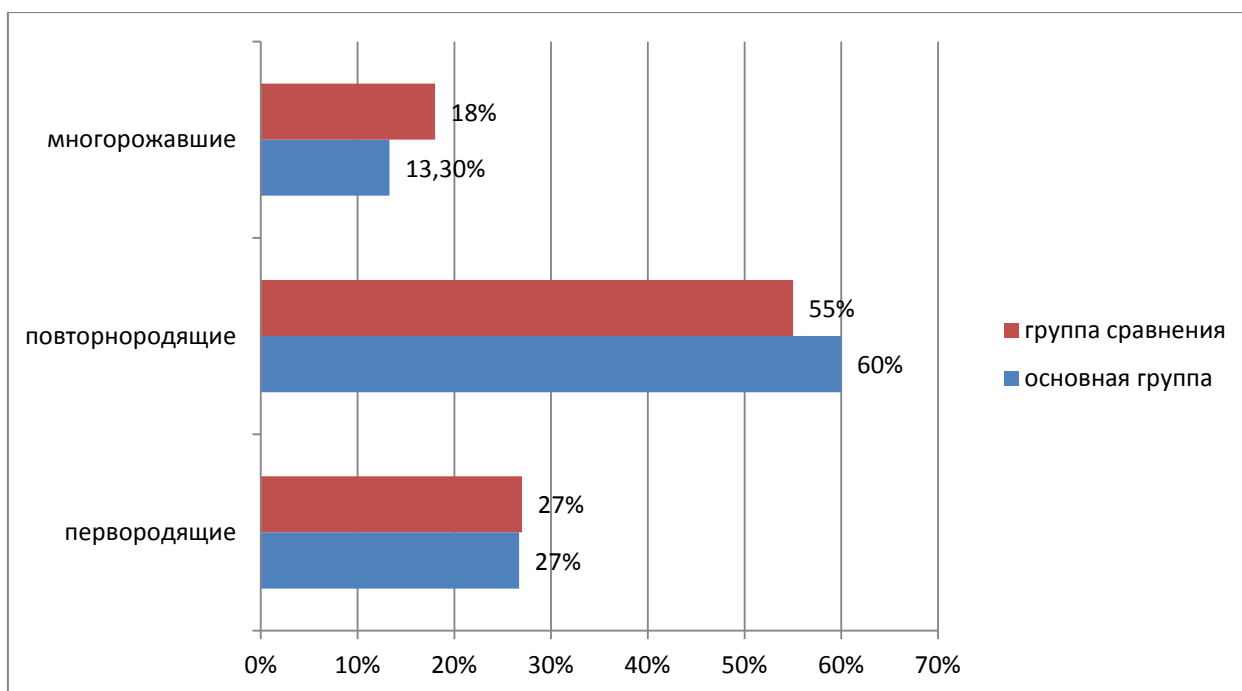


Рисунок 3.3.– Распределение по паритету обследованных женщин

Данные лабораторного обследования женщин основной группы и группы сравнения представлены в таблице 3.2. Как видно из представленных в таблице данных, статистически значимых отличий средних показателей красной крови (гемоглобин), белой крови (лейкоциты) у женщин основной группы ($109,2 \pm 1,2$ г/л; $8,59 \pm 0,36 \times 10^9$ кл/л) и группы сравнения ($107,6 \pm 2,0$; $8,28 \pm 0,28 \times 10^9$ кл/л) не было ($>0,05$). Установлено статистически значимое ($<0,05$) ускорение СОЭ у женщин основной группы ($11 \pm 0,8$ мм/час) по сравнению с соответствующим показателем у относительно здоровых женщин ($8,2 \pm 0,5$ мм/час). Однако величина СОЭ $11 \pm 0,8$ мм/ час, имевшая место у женщин группы сравнения является нормальным показателем.

У женщин основной группы показатели свертывающей системы (фибрин - $12,3 \pm 0,2$ г/л, фибриноген - $304,7 \pm 5,3$ г/л), функции печени (билирубин общий и его фракции - $13,1 \pm 0,6$ г/л, $10,1 \pm 0,5$ г/л, $3,15 \pm 0,13$ г/л, АлАТ - $21,03 \pm 0,8$ ЕД/л, АсАТ - $20,3 \pm 0,4$ ЕД/л), показатели функции почек (мочевина - $5,8 \pm 0,2$ ммоль/л, креатинин - $62,8 \pm 1,4$ ммоль/л) не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) по сравнению с

соответствующими показателями в группе сравнения (фибрин- $13\pm 0,4$ г/л, фибриноген $-319,2\pm 6,4$ г/л; билирубин общий - $14,6\pm 0,6$ мкмоль/л, фракции его - $12,6\pm 0,4$ мкмоль/л, $4,2\pm 0,3$ ммоль/л; АлАТ - $26,8\pm 4,02$ ЕД/л, АсАТ - $30,9\pm 2,7$ ЕД/л; мочевины - $6,03\pm 0,4$ ммоль/л, креатинин - $67,6\pm 4,6$ ммоль/л). Среднее значение общего белка крови в обеих группах ($61,6\pm 0,5$ г/л; $61,3\pm 0,7$ г/л) не имело статистически значимых различий ($p>0,05$).

Таблица 3.2. – Средние показатели лабораторных показателей в обследованных группах женщин

	Основная группа (n=100)	Группа сравнения(n=30)	P
Гемоглобин крови (г/л)	109,2±1,2	107,6±2,0	>0,05
Лейкоциты (10⁹ кл/л)	8,59±0,36	8,28±0,28	>0,05
СОЭ	8,2±0,5	11±0,8	<0,05
Фибрин (г/л)	12,3±0,2	13±0,4	>0,05
Фибриноген(г/л)	304,7±5,3	319,2±6,4	>0,05
Д-димер (нг/мл)	458,8±11,8	184,7±7,6	<0,001
Билирубин общий(мкмоль/л)	13,1±0,6	14,6±0,6	>0,05
Билирубин свободный(мкмоль/л)	10,1±0,5	12,6±0,4	>0,05
Билирубин связанный(мкмоль/л)	3,15±0,13	4,2±0,3	>0,05
Общий белок (г/л)	61,6±0,5	61,3±0,7	>0,05
АлАТ (ЕД/л)	21,03±0,8	26,8±4,02	>0,05
АсАТ (ЕД/л)	20,3±0,4	30,9±2,7	>0,05
Мочевина(ммоль/л)	5,8±0,2	6,03±0,4	>0,05
креатинин(ммоль/л)	62,8±1,4	67,6±4,6	>0,05

Выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение среднего уровня Д-димера ($458,8 \pm 11,8$ нг/мл) у женщин основной группы по сравнению с соответствующим показателем у женщин группы сравнения ($184,7 \pm 7,6$ нг/мл). Таким образом, женщины основной группы и группы сравнения были сопоставимы по данным анамнеза и клинико-лабораторного обследования, что позволило проводить дальнейший анализ особенностей течения беременности, родов, послеродового периода, акушерских и перинатальных исходов в группах обследованных женщин.

3.2. Особенности течения беременности и акушерские исходы женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности.

Влияние новой короновирусной инфекции на беременность остается не до конца изученной областью. Данные в изученной литературе являются разноречивыми. Беременные с COVID-19 угрожаемы по потерям беременности в ранние сроки, дородовому излитию околоплодных вод, преждевременным родам, а у плодов может развиваться синдром задержки развития плода. Эти данные позволили сделать авторам заключение о том, что беременные, перенесшие COVID-19 во время беременности, входят в группу риска по развитию осложнений беременности, угрожаемы по неблагоприятным акушерским и перинатальным исходам [23, 91, 105, 114]. Согласно данным других исследований, частота преждевременного отхождения околоплодных вод (9,2%) и синдрома задержки развития плода (2,8%) отличий от соответствующих показателей в общей популяции беременных не имели [49, 50, 63, 64]. Данные этих исследований касаются женщин в острый период заболевания. В нашем исследовании мы изучали частоту осложнений беременности, которые регистрировались во втором и третьем триместрах беременности после перенесенного COVID-19 в первом триместре беременности.

Разноречивость данных литературы побудила нас изучить частоту осложнений беременности у женщин после перенесенной новой короновирусной инфекции. Также большое количество подобных

исследований посвящено особенностям течения беременности в остром периоде коронавирусной инфекции.

Доказано, что COVID-19, преэклампсия, эклампсия имеют сходный патогенез развития дисфункции эндотелия, что вызывает интерес изучения частоты данного осложнения беременности у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию в ранние сроки беременности.

Таблица 3.3. – Частота осложнений беременности в обследованных группах женщин

Группа роды	Основная	сравнения	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	Уровень значимости
Умеренная преэклампсия	3/100	1/30	34,023	<0,001
Тяжелая преэклампсия	16/100	0/30	4,092	<0,05
маловодие	14/100	1/30	1,633	0,202
многоводие	19/100	1/30	3,231	0,07
ДРПО	10/100	2/30	0,037	0,847
Хорионамнионит	4/100	0/30	0,260	0,611
Угроза прерывания беременности	8/100	5/30	1,083	0,298
Рвота беременных	1/100	1/30	0,004	0,949
Нарушения МПП кровотока	27/100	1/30	6,312	<0,05

Согласно данным нашего исследования, статистически значимых различий в частоте осложнений беременности, таких как угроза прерывания беременности, многоводие, маловодие, ранний токсикоз не установлено (таблица). Выявлено статистически значимое повышение ($p < 0,05$) частоты нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» в группе женщин,

перенесших новую короновирусную инфекцию по сравнению с женщинами группы сравнения (хи-квадрат с поправкой Йейтса 6,312). Необходимо отметить, что как короновирусная инфекция, так и плацентарная недостаточность сопряжены с дисфункцией эндотелия. Этим, по-видимому, можно объяснить повышение частоты проявлений плацентарной недостаточности. Также установлено статистически значимые различия ($p < 0,001$ и $p < 0,05$) частоты умеренной и тяжелой преэклампсии у женщин, перенесших инфекцию по сравнению с соответствующими показателями у женщин группы сравнения (хи-квадрат с поправкой Йейтса 34,023 и 4,092). Большая часть исследований, проведенных ранее доказывают, что COVID-19 во время беременности увеличивает частоту преэклампсии. Наше исследование, посвященное изучению особенностей течения беременности после перенесенного COVID-19 показало, что преэклампсии диагностируются у каждой 5-й женщины, маловодие – у каждой 7-й, многоводие – у каждой 5-й женщины, а частота нарушений плацентарного кровотока – у каждой 3-й – 4-й женщины. Согласно данным литературы, преэклампсии диагностируются у каждой 4-й женщины, маловодие и многоводие – у каждой 5-й женщины, а частота нарушений плацентарного кровотока имеет широкий диапазон и колеблется от 15 до 100% [9, 113, 125].

Среди женщин основной группы в третьем триместре беременности тяжелая преэклампсии диагностирована в 16 из 80 случаев. В 7 их 10 (70%) случаях данный диагноз был установлен у женщин перенесших короновирусную инфекцию в средне-тяжелой степени, в 9 из 70 (12,9%) случаях – у женщин, перенесших инфекцию в легкой форме, что имело статистически значимое различие (хи-квадрат с поправкой Йейтса =14,464; $p < 0,001$) – рисунок 3.4. Полученные данные о частоте преэклампсии в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 свидетельствуют, что дисфункция эндотелия, которая лежит в основе патогенеза инфекции и преэклампсии при средне тяжелой форме короновирусной инфекции

выражена сильнее, что создает больший риск развития преэклампсии в более выраженной степени.

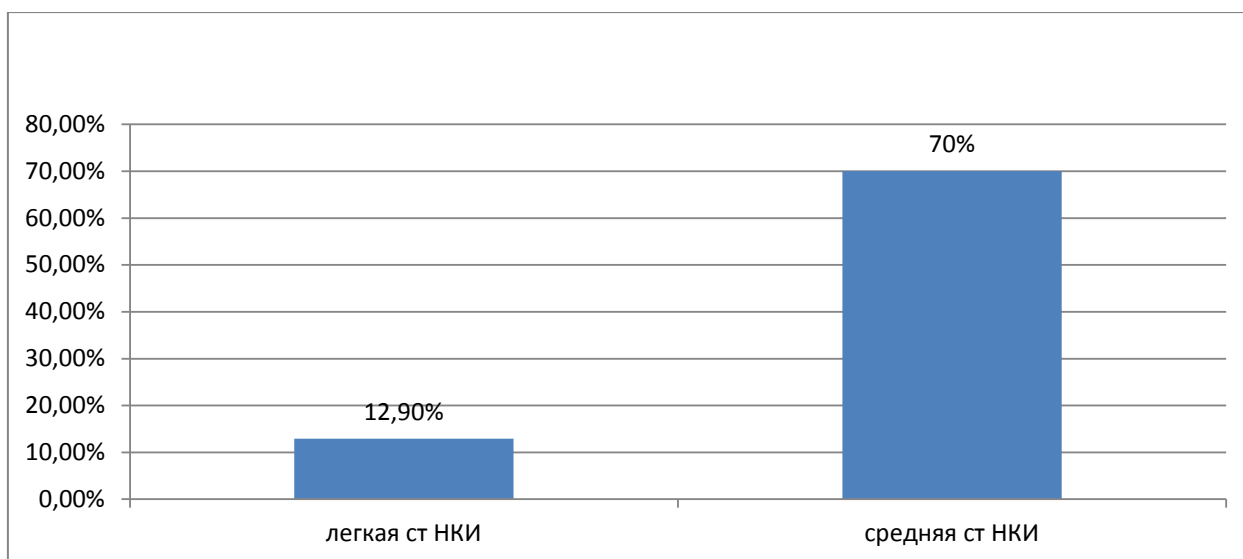


Рисунок 3.4. – Частота тяжелой преэклампсии в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции

Установлена сильная положительная коореляционная связь между степенью тяжести перенесенного COVID-19 в первом триместре беременности и частотой тяжелой преэклампсии в третьем триместре беременности (нормированное значение коэффициента Пирсона =0,64).

Гемодинамическая функция плаценты предусматривает адекватность кровоснабжения пренатально развивающегося плода. Нормальный кровоток в системе «мать-плацента-плод» свидетельствует о состоятельности плаценты. Нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока является одним из показателей плацентарной несостоятельности. Нами изучено состояние маточно-плодово-плацентарного кровотока у беременных перенесших коронавирусную инфекцию в первом триместре беременности в сравнении с женщинами, которые не болели COVID-19. Средние параметры систоло-диастолического отношения в артерии пуповины ($3,56 \pm 0,71$) и маточных артериях ($2,23 \pm 0,22$) у женщин основной группы были достоверно выше, чем у женщин группы сравнения ($1,89 \pm 0,03$; $2,91 \pm 0,35$) – таблица 3.4. Достоверно более высокий средний показатель СДО в артерии пуповины женщин основной группы по сравнению с соответствующим показателем в

группе сравнения свидетельствует о значимости перенесенного COVID-19 в развитие плацентарной недостаточности.

Таблица 3.4. – Средние значения углозависимых параметров в маточных артериях, артерии пуповины в сроке 30 недель беременности у обследованных групп женщин

Показатель группа	Маточные артерии			Артерия пуповины		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
основная (n=80)	2,23±0,22 *	0,72±0,08	0,54±0,03	3,56±0,71*	1,40±0,06	0,82±0,01
сравнения (n=30)	1,89±0,03	0,61±0,02	0,49±0,01	2,91±0,35	1,39±0,07	0,78±0,04

*Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверное отличие между показателями женщин основной группы и группы сравнения*

Среди женщин с легкой формой COVID-19 нарушения кровотока выявлены в 17 случаях (18,9%), среди женщин со средне-тяжелой формой – 10 (100%) случаев, что имело статистически значимые различия (хи-квадрат с поправкой Йетса =26,067; $p < 0,001$). Сравнение показателей доплерометрии у женщин, перенесших короновирусную инфекцию в легкой форме с соответствующими показателями у женщин, перенесших инфекцию в средне тяжелой форме установило более выраженные нарушения при средне тяжелой форме COVID-19: установлены статистически значимые различия всех показателей систоло-диастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в сравниваемых группах (таблица 3.5.).

Следовательно, перенесенная короновирусная инфекция, в основе патогенеза которой лежит дисфункция эндотелия, является фактором риска развития плацентарной недостаточности, при этом более тяжелые формы

перенесенного COVID-19 в период реконвалесценции и в дальнейшем по-видимому в большей степени способствуют неполноценному развитию сосудов плаценты.

Таблица 3.5. – Средние показатели углозависимых параметров в маточных артериях, артерии пуповины у беременных женщин, перенесших COVID-19 различной степени тяжести в сроке 30 недель беременности

Группа показатель	Средняя форма COVID-19 (n=10)			Легкая форма COVID-19 (n=33)		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
Среднее маточных артерий	2,78±0,07*	0,91±0,05*	0,62±0,03*	2,21±0,26	0,71±0,09	0,52±0,04
Артерия пуповины	3,78±0,10	0,98±0,06*	0,67±0,03*	3,54±0,67	1,09±0,05	0,80±0,02

Частота нарушений кровотока в различных звеньях системы «мать-плацент-плод» представлены на рисунке 3.5.

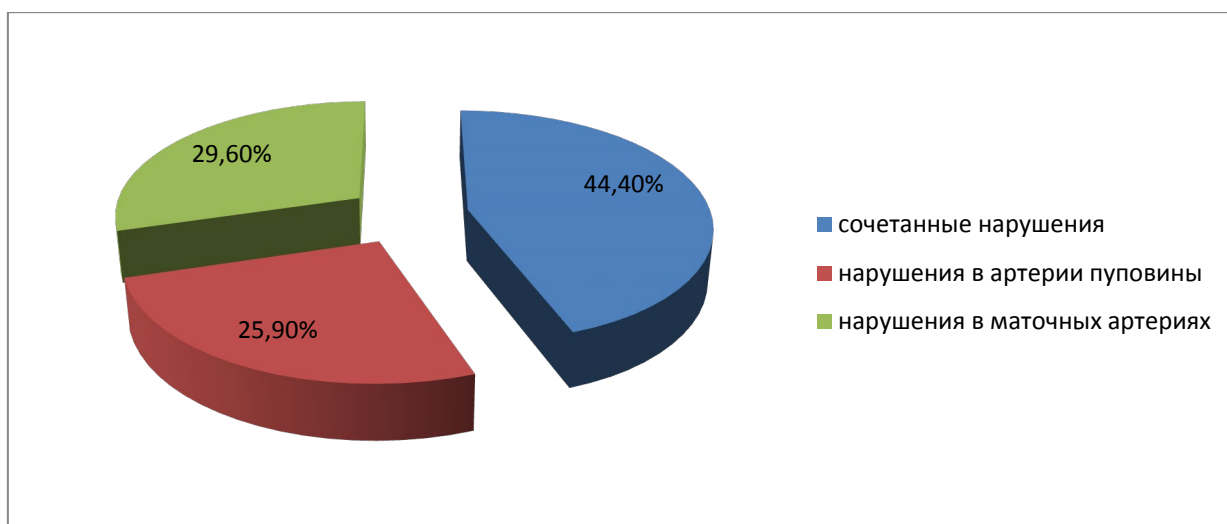


Рисунок 3.5. - Частота нарушений кровотока в различных звеньях системы «мать-плацента-плод» у женщин основной группы в сроке 30 недели беременности

Как видно из представленных на рисунке данных, у беременных основной группы с нарушениями гемодинамической функции плаценты (27 человек) частота сочетанных нарушений кровотока диагностирована в 12 случаях, частоты изолированных нарушений кровотока – в артерии пуповины - в 7 случаях, в маточных артериях – в 8 случаях, что составило в процентах – 44,4%, 25,9%, 29,6%. В группе сравнения нарушения кровотока выявлены в 1 случае, которые были изолированными в маточных артериях и была компенсированной.

Частота нарушений кровотока в различных звеньях системы «мать-плацента-плод» у женщин в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Частота нарушений кровотока в различных звеньях системы «мать-плацента-плод» у женщин в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 в сроке 30 недели беременности

Подгруппа Звено системы	Средняя форма COVID-19 (n=10)	Легкая форма COVID-19 (n=16)	Хи-вадрат	p
маточные артерии	1	6	1,174	0,279
Артерия пуповины	4	3	0,539	0,463
Сочетанные	5	7	0,009	0,926

Статистически значимых различий частоты нарушений кровотока в различных звеньях системы «мать-плацента-плод» у женщин с перенесенной коронавирусной инфекцией различной степени.

В то же время выявлена относительно сильная корреляционная зависимость частоты нарушений кровотока «мать-плацента-плод» в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 в маточных

артериях (нормированный коэффициент Пирсона= 0,408) и средней силы в артерии пуповины (нормированный коэффициент Пирсона=0,321). Нарушения кровотока в различных звеньях системы лежат в основе интерпретации распределения их по формам.

Распределение женщин основной группы и группы сравнения по частоте компенсированных и субкомпенсированных форм плацентарной недостаточности представлено на рисунке 3.6.

В основной группе субкомпенсированная плацентарная недостаточность диагностирована у 14 (51,8%), компенсированная плацентарная недостаточность – у 13 (48,2%) женщин.

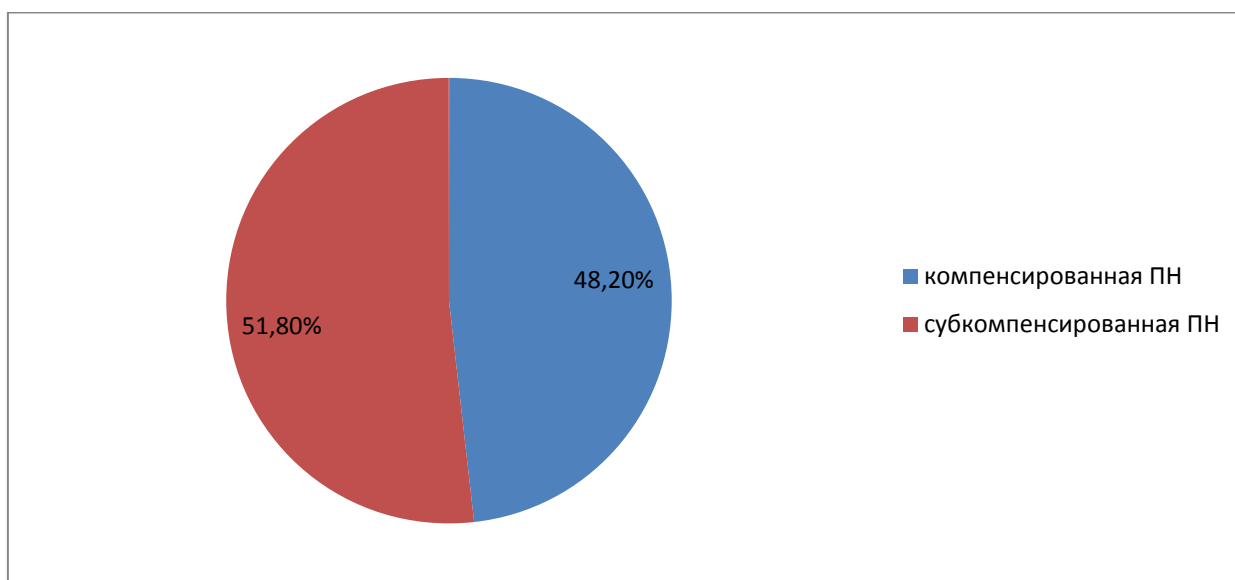


Рисунок 3.6. – Частота компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин основной группы в сроки 30 недели беременности

Частота компенсированной и субкомпенсированной форм плацентарной недостаточности у женщин, перенесших короновиральную инфекцию различной степени тяжести, представлена в таблице 3.7. Статистически значимых различий в частоте компенсированных и субкомпенсированных форм плацентарной недостаточности у женщин, перенесших COVID-19 в легкой и средне-тяжелой формах не установлено. Однако, выявлена прямая корреляционная связь между степенью тяжести

плацентарной недостаточности и степенью тяжести перенесенного COVID-19 (нормированный коэффициент Пирсона =0,351, сила средняя). Степень тяжести COVID-19 и степень тяжести плацентарной недостаточности определяет степень выраженности дисфункции эндотелия, которая характерна для короновиральной инфекции и плацентарной недостаточности.

Таблица 3.7. - Частота компенсированной и субкомпенсированной форм плацентарной недостаточности в сроке 30 недели беременности у женщин, перенесших короновиральную инфекцию различной степени тяжести

Подгруппа	Средняя форма COVID-19 (n=10)	Легкая форма COVID-19 (n=16)	Хи-квадрат	p
Степень компенсации ПН				
компенсированная	7	7	0,813	0,368
субкомпенсированная	3	9	0,813	0,368
декомпенсированная	0	0	1,000*	>0,05

*Примечание: * - точный критерий Фишера*

Таким образом, у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, повышается частота нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока, преэклампсии. При этом частота этих осложнений беременности зависела от степени тяжести перенесенного COVID-19. По-видимому, степень выраженности дисфункции эндотелия характерной для новой короновиральной инфекции, имеет значение в повышении частоты осложнений беременности, в патогенезе которых дисфункция эндотелия играет важную роль. Другие изученные нами осложнения беременности по встречаемости у женщин, перенесших инфекцию, не отличаются при сравнении с соответствующими показателями у женщин, не болевших во время беременности COVID-19.

3.3. Акушерские исходы женщин, перенесших COVID-19 во время беременности.

Среди женщин основной группы родоразрешены 80 женщин, из которых срочные роды зарегистрированы в 64, преждевременные роды – в 13, запоздалые роды – в 3 случаях, что составило в процентах $80 \pm 6,1\%$, $16,3 \pm 5,4\%$, $3,8 \pm 3,5\%$ соответственно. Среди женщин группы сравнения срочные роды имели место у 26 ($86,7 \pm 6,2\%$), преждевременные роды – 2 ($6,7 \pm 4,6\%$), запоздалые роды – у 2 ($6,7 \pm 4,6\%$) женщин.

Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение количества преждевременных родов в группе женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (13/80) по сравнению с женщинами группы сравнения (0/30) (таблица 1).

Таблица 3.8. – Частота различных сроков родов в обследованных группах женщин

Группа роды	Основная	сравнения	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	Уровень значимости
срочные	64/80	28/30	0,281	0,597
преждевременные	13/80	0/30	4,079	<0,05
запоздалые	3/80	2/30	0,02	0,889

В основную группу также были включены 20 (20%) женщин, у которых произошла самопроизвольные аборт. И данный показатель не превышает статистику, согласно которой самопроизвольным аборт заканчиваются 15-20 % клинически установленных случаев беременности.

При COVID-19 с проявлениями пневмонии у беременных женщин установлена связь с более высокой частотой преждевременных родов [113, 125]. Примерно такие же результаты представлены в многоцентровом когортном исследовании, в котором показано, что частота преждевременных родов у беременных с COVID-19 составляет 12% [69]. Другие исследователи

приводят частоту выкидышей (6,1%,14,4%) и преждевременных родов (14,5%, 19%) у беременных с COVID-19, что превышает показатели в общей популяции беременных [32, 48]. Согласно данным проведенного нами исследования, у каждой 6-й женщины, перенесшей новую короновирусную инфекцию, произошли преждевременные роды, что подтверждает выше приведенные данные литературы. В каждом 5-м случае – происходил самопроизвольный аборт.

В период до начала пандемии COVID-19 в 2019 году в НИИ АГ и П частота кесарева сечения составила 18,1% (зарегистрировано 11080 родов, операцией кесарево сечение родоразрешены 2005 женщин). В 2020 году в НИИ АГ и П МЗ и СЗН РТ зарегистрировано 10889 родов, среди которых роды операцией кесарево сечение произошли в 1916 случаях, что составило в процентах 17,6%. Проведено сравнение структуры показаний к операции кесарево сечение в 2020 и 2019 годах. Пандемия COVID-19 была объявлена в 2020 году.

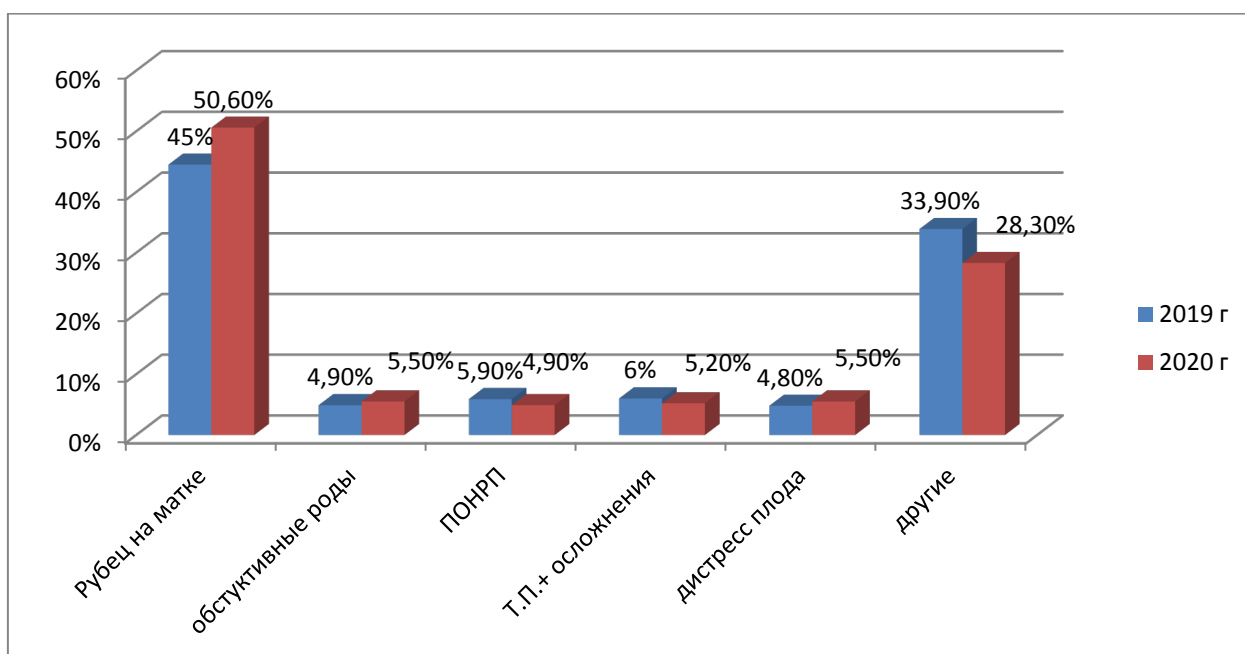


Рисунок 3.7. – Структура показаний к операции кесарево сечение в НИИ АГ и П до и после объявления пандемии COVID-19

Как видно из представленных на рисунке данных, лидирующим показанием к операции кесарево сечение в период пандемии оставался рубец

на матке в сочетании с осложнениями (50,6%), как и в предыдущий год (44,5%). В структуре показаний к операции кесарево сечение удельный вес показания «тяжелая преэклампсия с осложнениями» в 2020 году не увеличился (5,2%) по сравнению с соответствующим показателем в 2019 году (6,0%). Примерно на таком же уровне остался удельный вес остальных показаний к операции кесарево сечение.

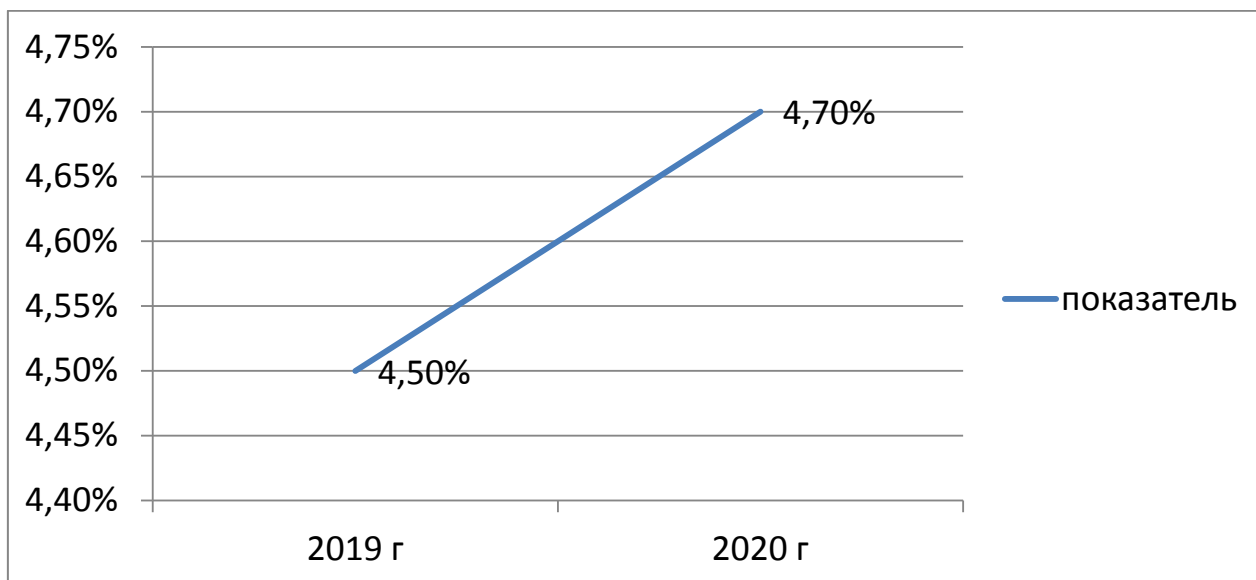


Рисунок 3.7. – Показатель соотношения количества естественных родов к количеству операций кесарево сечение в НИИ АГ и П до и после объявления пандемии COVID-19

Как видно на рисунке 3.7., соотношение количества родов через естественные родовые пути к количеству произведенных кесаревых сечений в 2019 году и в период пандемии COVID-19 был примерно одинаковыми (4,5 и 4,7).

Нами проанализированы 80 историй родов женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, и поступивших на роды в изученный стационар в 2020 году. Среди этих женщин операцией кесарево сечения родоразрешены 12 ($15 \pm 3,9\%$) человек. Данный показатель был ниже общего показателя кесарева сечения в учреждении за 2019 год ($18,1 \pm 0,4\%$). Статистически значимых различий частоты кесарева сечения среди женщин,

перенесших COVID-19 и средним показателем частоты кесарева сечения за 2019 год не установлено ($t=0,7$; $p>0,05$).

Среди этих пациенток 5 женщин имели показания к операции кесарево сечение – «рубец на матке + осложнения, такие как несостоятельность рубца на матке». 8 (66,6%) прооперированы по поводу несостоятельности рубца на матке, 2 (16,7%) - по показаниям «рубец на матке + ДРПО+ неподготовленные родовые пути». 2(16,7%) женщина была прооперирована по поводу поперечного положения плода (рисунок 3.8.). Ни одно из вышеназванных показаний не могло быть последствиями влияния COVID-19 в период реконвалесценции на исход беременности.

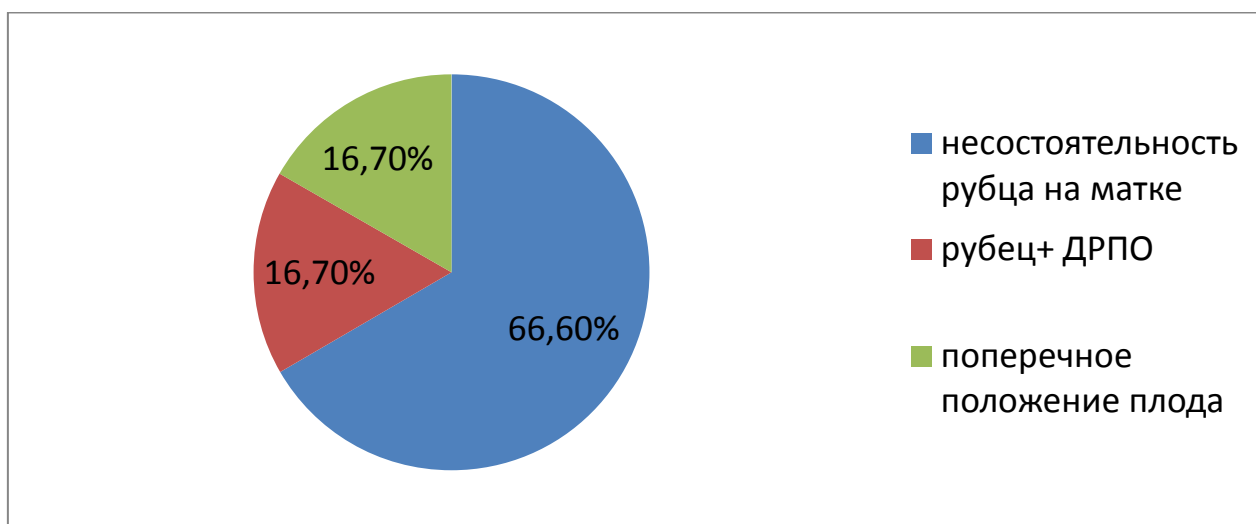


Рисунок 3.8. – Показания к операции кесарево сечение у женщин, перенесших новую короновирусную инфекцию во время беременности

В большей части исследований, посвященных акушерским исходам при перенесенном COVID-19 во время беременности, указывается на рост частоты кесарева сечения, частота которого колеблется от 50% до 69,4% [60, 79, 94, 106]. Так в работе Elshafeey F и соавт (2020) из 252 женщин 175 (69,4%) родоразрешены с помощью кесарева сечения и 77 (30,6%) имели роды через естественные родовые пути. Таким образом, кесарево сечение встречалось чаще в 2 раза чаще, чем роды естественным путем. Такие же цифры приводят и другие авторы, которые представили частоту кесарева сечения у пациенток, перенесших новую короновирусную инфекцию во

время беременности, 78%. При этом срок беременности при кесаревом сечении колебался от 28 до 41 недели беременности[41, 154]. Согласно проведенным нами исследованиям, в период пандемии новой коронавирусной инфекции в стационарах, не обслуживающих женщин с COVID-19 в остром периоде, но в которые поступают на роды женщины после перенесенной инфекции в более ранние сроки, частота кесарева сечения не возрастает. Изучение частоты и структуры показаний к кесаревому сечению у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, показало, что операции были проведены по показаниям, которые не могли быть последствиями влияния COVID-19 в период реконвалесценции на исход беременности.

Таблица 3.10. – Средняя кровопотеря и средний уровень гемоглобина у женщин обследованных групп после родов

Группа показатель	Основная группа (n=80)	Группа сравнения (n=30)	Женщины со средней степенью тяжести COVID-19 (n=10)	P
Средняя кровопотеря в родах (мл)	347,5±30,2	358,4±45,5	355,9±29,9	>0,05
Средний гемоглобин после родов (г/л)	99,23±2,29	103,07±1,49	101,43±1,63	>0,05

С целью изучения влияния коронавирусной инфекции на систему свертывания крови у беременных, нами изучены кровопотеря в родах и показатели красной крови у женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности, а в основной группе в зависимости от степени перенесенной инфекции (таблица 3.10.). Средний объем кровопотери после

родов женщин основной группы составил $347,5 \pm 30,2$ мл, женщин группы сравнения – $358,4 \pm 45,5$ мл, что не имело статистически значимого различия. Среднее содержание гемоглобина женщин группы сравнения после родов ($99,23 \pm 2,29$ г/л) статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$) от соответствующего показателя в основной группе ($103,07 \pm 1,49$ г/л). Средний объем кровопотери женщин, перенесших среднюю степень тяжести COVID-19 и получавших антикоагулянтную терапию (10 человек) составил $355,9 \pm 29,9$ мл, что также не имело статистически значимого отличия ($p > 0,05$) от соответствующих показателей как в основной группе, так и в группе сравнения ($347,5 \pm 30,2$ мл и $358,4 \pm 45,5$ мл).

Таблица 3.11. – Средние уровни фибрина и фибриногена у обследованных групп женщин до родов

Группа показатель	Основная группа (n=80)	Группа сравнения (n=30)	Женщины со средней степенью тяжести COVID- 19 (n=10)	P
Средний уровень фибрина (г/л)	$12,7 \pm 0,1$	$13 \pm 0,4$	$12,4 \pm 0,2$	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$
Средний уровень фибриногена (г/л)	$309,6 \pm 4,3$	$319,2 \pm 6,4$	$308,5 \pm 5,1$	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$

Примечание: P_1 – сравнение показателей в основной группе и группе сравнения; P_2 – сравнение показателей женщин со средней степенью COVID-19 и основной группой; P_3 – сравнение показателей женщин со средней степенью COVID-19 и группой сравнения

Средний уровень показателей свертывающей системы крови у обследованных женщин до родов и после родов представлен в таблице 3.11. Как видно из представленных в таблице данных, статистически значимых различий в средних уровнях фибрина, фибриногена при сравнении соответствующих показателей женщин группы сравнения и основной группы, а также между подгруппой женщин, перенесших новую

коронавирусную инфекцию средней степени тяжести и основной группой, между подгруппой женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести и группой сравнения статистически значимых различий не установлено ($p>0,05$). По-видимому, это объясняется отсутствием гипокоагуляционного воздействия инфекции на свертывающую систему крови.

Полученные нами результаты свидетельствуют об отсутствии влияния перенесенного COVID-19 на объем кровопотери в родах. Наше исследование подтверждает результаты исследований Michelle J Wang, который показал, что у беременных с диагнозом COVID-19 нет повышенного риска акушерского кровотечения, риска материнской заболеваемости [124].

3.4. Перинатальные исходы у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности

Среди женщин основной группы родоразрешены 48 женщин, из которых срочные роды зарегистрированы в 37, преждевременные роды – в 8, запоздалые роды – в 3 случаях, что составило в процентах $77,1\pm 6,1\%$, $16,7\pm 5,4\%$, $6,3\pm 3,5\%$ соответственно. Среди женщин группы сравнения срочные роды имели место у 26 ($86,7\pm 6,2\%$), преждевременные роды – 2 ($6,7\pm 4,6\%$), запоздалые роды – у 2 ($6,7\pm 4,6\%$). Установлено статистически значимое увеличение количества преждевременных родов в группе женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию, что позволяет предположить о возможном влиянии развившейся дисфункции эндотелия, являющейся характерной особенностью коронавирусной инфекции.

Распределение по массе тела новорожденных обследованных женщин представлено в таблице 3.12. Как видно из представленных в таблице данных, статистически значимых различий при распределении по массе тела новорожденных в соответствующих весовых категориях между женщинами основной группы и группы сравнения не выявлено. Отмечена тенденция повышения количество новорожденных с экстремально низкой массой тела,

массой тела 1000-1500 грамм и 1500-2500 грамм у женщин после перенесенного COVID-19.

Таблица 3.12. – Распределение по массе тела новорожденных обследованных женщин

Группа масса	Основная (n=80)	Сравнения (n=30)	Критерий хи- квадрат поправкой Йейтса	Уровень с значимости
500-1000	1	0	0,005	0,942
1000-1500	5	0	1,003	0,317
1500- 2500	7	2	0,023	0,879
2500-3000	16	7	0,014	0,905
3000-3500	34	19	0,977	0,323
3500 и >	17	2	2,307	0,129

Необходимо отметить, что среди новорожденных основной группы женщин в 7 случаях диагностирован синдром задержки развития плода, что составило 14,6%. В группе сравнения диагностирован 1 (3,3%) случай СЗРП. Установлена корреляционная связь средней силы (коэффициент корреляции Пирсона 0,251) между событием перенесенный во время беременности COVID-19 и частотой развития СЗРП, что возможно обусловлено развитием дисфункции эндотелия, являющейся общим в патогенезе короновиральной инфекции и плацентарной недостаточности. В свою очередь плацентарная недостаточность является причиной развития синдрома задержки роста плода.

Распределение новорожденных по оценочным балам соответственно шкале Апгар представлено в таблице 3.13. Сравнение количества новорожденных с различными оценочными балами по шкале Апгар при рождении в группе женщин перенесших во время беременности COVID-19 и в группе женщин, не болевших новой короновиральной инфекцией, показало

отсутствие статистически значимых различий в группах обследованных женщин. Однако, установлена тенденция увеличения количества новорожденных, родившихся в асфиксии (ниже 4 баллов) в основной группе.

Таблица 3.13. - Распределение новорожденных по оценочным баллам соответственно шкале Апгар на 1-й минуте

Группа Апгар	Основная	Сравнения	Критерий хи-квadrat поправкой Йейтса	Уровень значимости
8	28	12	0,548	0,459
7	41	11	1,200	0,274
6	2	3	1,029	0,311
5	2	3	2,654	0,104
4	3	0	0,057	0,812
3	0	0	1,0000*	>0,05
2	1	0	0,057	0,812
1	0	0	1,0000*	>0,05
0	3	0	1,828	0,177

*Примечание: * - статистически значимое отличие с использованием расчета точного критерия Фишера*

Случаев перинатальной смертности в группе сравнения не было. В основной группе зарегистрировано 7 случаев перинатальной смертности – 2 антенатальной гибели плодов и 3 – интранатальной гибели плодов, 2 случая ранней неонатальной гибели плодов. Причиной случаев антенатальной и 2 случаев интранатальной гибели плодов являлись врожденные пороки развития плодов, несовместимые с жизнью. В одном случае интранатальной гибели плода причиной явилась асфиксия плода при очень ранних преждевременных родах и дородовом разрыве плодных оболочек, роды велись через естественные родовые пути после родовозбуждения с использованием мизопростала. Случаи ранней неонатальной смертности

имели место после очень ранних преждевременных родов у матери и причиной послужила дыхательная недостаточность ввиду незрелых легких.

У плодов женщин, перенесших короновиральную инфекцию, может развиваться синдром задержки развития плода, поэтому беременные, перенесшие COVID-19 во время беременности, входят в группу риска по неблагоприятным перинатальным исходам [23, 91, 105, 114].

Другие исследователи считают, что частота синдрома задержки развития плода (2,8%) отличий от соответствующих показателей в общей популяции беременных не имеет. Также ими не отмечено отличий в перинатальных исходах - дистресс плода (26,5%), асфиксия новорожденных (1,4%). Только 1,2% новорожденных имели оценку по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте, а уровень перинатальной смерти составил 2,2%. При этом 11,3% новорожденных были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, что возможно, связано с гипердиагностикой и необоснованной госпитализацией в данное подразделение [32, 48, 49, 50, 63, 64, 115].

Однако, по данным нашего исследования, несмотря на отсутствие статистически значимых различий количества новорожденных в подгруппах с различной оценкой по шкале Апгар, перинатальные исходы новорожденных женщин, перенесших COVID-19, характеризуются увеличением перинатальной смертности, в основном за счет ВПР и очень ранних преждевременных родов.

Для определения возможности грудного вскармливания новорожденных матерей, перенесших короновиральную инфекцию во время беременности, нами проведено определение IgM и IgG к SARS-CoV-2 в крови новорожденных с использованием тестов. В данную группу новорожденных включены новорожденные, которые родились при доношенной беременности через естественные родовые пути. Роды протекали без акушерских осложнений. Ни у одного из обследованных новорожденных оценка по шкале Апгар не было ниже 7 баллов. ранний

неонатальный период протекал гладко у всех обследованных новорожденных.

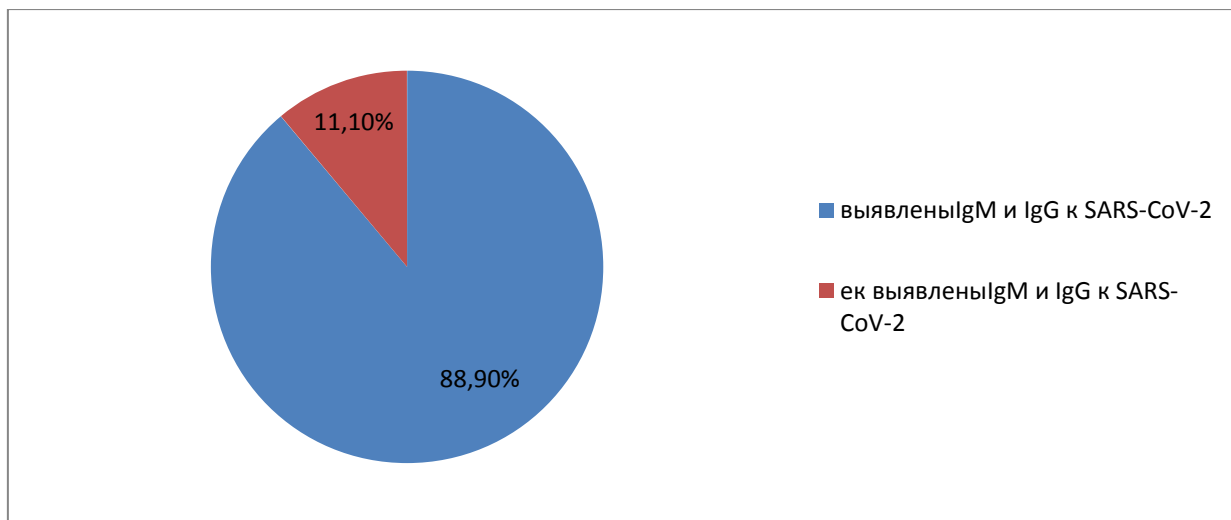


Рисунок 3.9. – Частота новорожденных с приобретенным иммунитетом к короновирусной инфекции в результате грудного вскармливания

На 2-й или 3-й дни раннего неонатального периода новорожденным определяли наличие IgM и IgG к SARS-CoV-2 с использованием тестов. Из 45 у 40 (88,9%) новорожденных в сыворотке новорожденных были обнаружены антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2. Признаков инфицирования новорожденных не было. Все 45 новорожденных, включенных в испытание, были выписаны на 3-е сутки домой. Полученные результаты подтверждают приобретение новорожденными антител при грудном вскармливании. Таким образом, перенесенная новая короновирусная инфекция во время беременности не является противопоказанием к грудному вскармливанию, а наоборот, необходимо поощрять данный вид вскармливания новорожденных.

ГЛАВА 4

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1. Клиническая характеристика женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности и включенных в исследование по оценке эффективности профилактики дисфункции эндотелия

Из 100 женщин, перенесших новую короновиральную инфекцию в первом триместре беременности, в исследование по оценке эффективности дальнейшего ведения беременности были включены 43 женщины после получения добровольного согласия. Среди этих женщин инфекцию SARS-CoV-2 в легкой форме перенесли 33 женщины (подгруппа 1) и в средне-тяжелой форме – 10 женщин (подгруппа 2), что составило в процентах 76,7% и 23,3% соответственно (рисунок 4.1.).

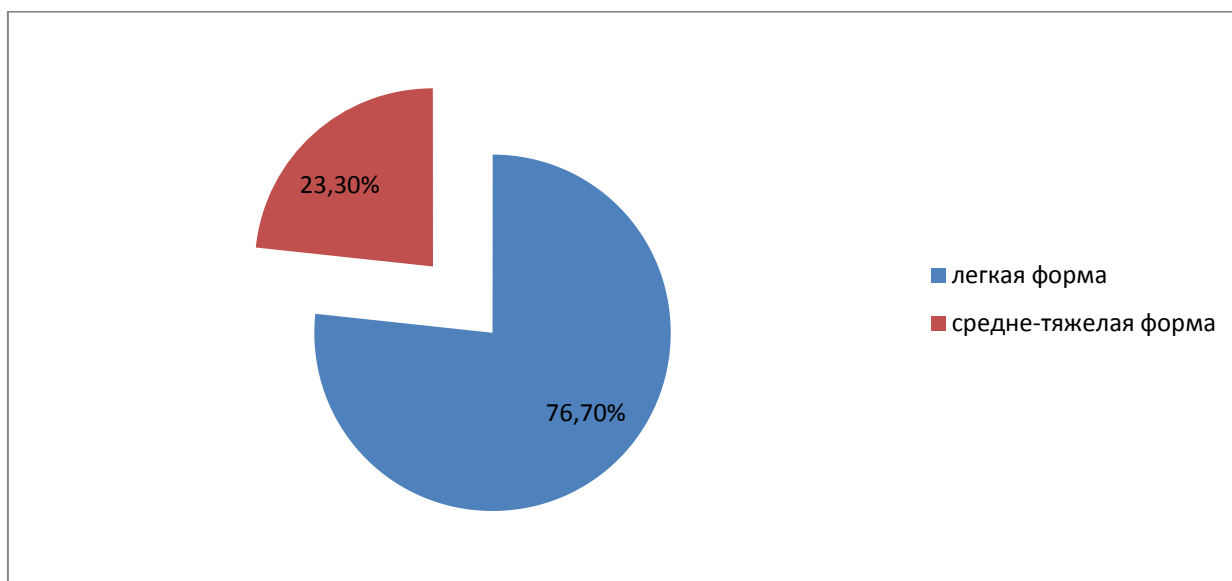


Рисунок 4.1. – Удельный вес женщин получивших лечение с различной степенью тяжести перенесенного COVID-19

Женщин, перенесших короновиральную инфекцию в легкой форме было в 3 раза больше, чем женщин, болевших средне тяжелой формой.

Наблюдение и лечение начиналось со второго триместра беременности. Сбор

анамнеза включал информацию о перенесенных заболеваниях, в том числе о характере течения коронавирусной инфекции.

Изучение клинико-anamnestической характеристики обследованных женщин показало, что женщины изученных подгрупп не отличались по частоте экстрагенитальных заболеваний. Из перенесенных экстрагенитальных заболеваний грипп в анамнезе указали 30(91%) женщин 1-й подгруппы и 10(100%) женщин 2-й подгруппы, что не имело статистически значимые различия ($p>0,05$). Анемия диагностирована у 22 (67%) женщин 1-й подгруппы, что статистически значимо ($p=0,177$, хи-критерий=1,829) не превышало соответствующий показатель у женщин группы сравнения (9- 90% женщин). Заболевания почек указали 14 (42,4%) женщин 1-й подгруппы и 8 (80%) женщин 2-й подгруппы, что также не имело статистически значимых различий ($p=0,086$; хи-критерий=2,963). Йоддефицитные состояния в анамнезе указали 5(15,2%) женщин 1-й подгруппы и 4(40%) женщин 2-й подгруппы, что статистически значимых различий не имело (значение хи-критерия= 1,559; $p= 0,212$).

Таблица 4.1. - Частота ЭГЗ в обследованных подгруппах женщин

Подгруппа	1-я (n=33)	2-я (n=10)	Хи-критерий	P
ЭГЗ				
Частые ОРВИ	30	10	0,078	0,780
Анемия	22	9	1,829	0,177
Заболевания почек	14	8	2,963	0,086
ЙДС	5	4	1,559	0,212

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте экстрагенитальных заболеваний у женщин перенесших коронавирусную инфекцию в легкой форме и средне-тяжелой форме, выявлена

корреляционная зависимость средней силы частоты анемии, Йоддефицитных состояний и ОРВИ в анамнезе от степени тяжести перенесенного COVID-19 (таблица 4.2.)

Таблица 4.2. – Корреляционная связь между степенью тяжести перенесенного COVID-19 и частотой ЭГЗ

ЭГЗ \ Показатель	Нормированный коэффициент Пирсона	Сила связи
Анемия- COVID-19	0,362	Средняя
Заболевания почек- COVID-19	0,428	относительно сильная
ЙДС- COVID-19	0,353	Средняя
ОРВИ в анамнезе - COVID-19	0,211	Средняя

Сильная прямая корреляционная зависимость установлена между частотой заболеваний почек и заболеваемостью COVID-19 (нормированный коэффициент Пирсона 0,428).

Все женщины при сборе анамнеза указали на перенесенный COVID-19 в первом триместре беременности. Согласно данным лабораторного обследования во всех 43(100%) случаев выявлены антитела к SARS COV-2. Новая короновирусная инфекция протекала в легкой степени у 33 (66,7%) женщин, средней степени тяжести – у 10(123,3%) женщин.

Средний индекс массы тела женщин 1-й подгруппы составил $20,3 \pm 1,5$ кг/см², 2-й подгруппы – $19,9 \pm 1,6$ кг/см², что не имело статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Из данных опроса женщин обеих групп выяснено, что менструальная функция у всех обследованных женщин была нормальной.

Среди женщин 1-й подгруппы первородящие составили 9(27,3%), повторнородящие – 20(60,6%), многорожавшие – 5(15,2%), среди женщин 2-й подгруппы 2(20%), 5(50%), 3(30%) соответственно, что не имело статистически значимого отличия между группами обследованных женщин

($p > 0,05$). Таким образом женщины, перенесшие короновиральную инфекцию в легкой и средне-тяжелой формах по таким показателям как частота ЭГЗ, гинекологическим заболеваниям, возраст, паритет, индекс массы тела были сопоставимы для сравнительного анализа.

Таблица 4.3. – Распределение женщин обследованных подгрупп по паритету

Подгруппа	1-я (n=33)	2-я (n=10)	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	P
Первородящие	9	2	0,001	0,981
Повторнородящие	20	5	0,053	0,819
Многорожавшие	5	3	0,352	0,554

Во втором триместре беременность протекала на фоне угрозы прерывания у 3 (9,1%) женщин 1-й подгруппы и 2(20%) женщин 2-й подгруппы, что не было статистически значимым различием (хи-квадрат с поправкой Йейтса= 0,144, уровень значимости=0,705).

Учитывая, что клиническая характеристика женщин, получивших терапию, направленную на предотвращение прогрессирования дисфункции эндотелия по всем выше изученным показателям, за исключением степени тяжести перенесенной короновиральной инфекции, была сопоставимой, нами проведен последующий анализ с учетом степени тяжести перенесенной инфекции.

4.2. Обоснование схемы профилактики осложнений беременности у женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности.

Все женщины получали донаторы оксида азота в сочетании с антиоксидантом в сроки от 14 до 17 недель беременности (в период активного ангиогенеза) и дипиридамола в течение месяца. Общая продолжительность лечения составила 30 дней. Схема профилактического лечения, направленного на предотвращение прогрессирования дисфункции эндотелия, представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4. - Схема профилактического лечения, направленного на предотвращение прогрессирования дисфункции эндотелия

	Название препарата	Дозы	Длительность лечения	Примечание
Донатор оксида азота	Тивортин 4,2%- питьевая форма	1 ст. ложка х 3 раза в день	21 день	Во время еды
Антиоксидант	Витамин Е	400 Е х 1 раз в день	21 день	После еды
Антиагрегант	Дипиридамо́л	1тх 3 раза в день	30 дней	После еды

Все получавшие лечение женщины дали добровольное согласие на терапию и наблюдение в течение беременности. Из 43 женщин, отобранных для проведения данной части обследования, все женщины закончили полный курс профилактического лечения.

Дипиридамо́л – антиагрегант и иммуномодулятор. Используется как антиагрегант, который ингибирует агрегацию тромбоцитов, как аденозинергическое средство, влияющее на метаболизм аденозина; как ангиопротектор и корректор микроциркуляции, а также как иммуномодулятор.

Известно, что дипиридамо́л нормализует венозный отток, снижает частоту возникновения тромбозов. Также дипиридамо́л используют для улучшения гемодинамической функции плаценты. Дипиридамо́л предотвращает патологические изменения в плаценте, уменьшает степень выраженности гипоксии тканей развивающегося плода.

На сегодняшний день известны 2 препарата, являющиеся донаторами оксида азота - это аргинин или тивортин. Тивортин – это торговое название, однако это тот же аргинин, т.е. условно незаменимая аминокислота. Аргинин обладает свойствами регулировать клеточный обмен, за счет чего

происходит регуляция жизненно важных функций организма. Аргинин обладает протективным эффектом за счет антигипоксического, мембраностабилизирующего, цитопротекторного, антиоксидантного, дезинтоксикационного действия. Все эти эффекты способствуют поддержке гормонального баланса организма. В нашем исследовании принято во внимание то, что аргинин является субстратом для фермента ускоряющего синтез оксида азота в эндотелиоцитах. Также мы приняли во внимание, что аргинин угнетает синтез эндотелина-1, являющегося показателем дисфункции эндотелия. Аргинин также препятствует синтезу диметиларгинина, который стимулирует оксидативный стресс.

Токоферол, использован нами для потенцирования действия аргинина. При этом принято во внимание способность токоферола взаимодействовать со свободными радикалами O₂ и ненасыщенных жирных кислот, за счет чего происходит защита от окисления каротина, витамина А, селена за счет чего включается ферментативную антиоксидантную защиту. Токоферол является также антигипоксантом за счет экономии потребления кислорода клетками. Токоферол защищает митохондрии, самые чувствительные органы за счет контроля биосинтеза убихинона, являющегося главным антиоксидантом.

4.3. Результаты профилактики осложнений беременности женщин, перенесших короновиральную инфекцию в первом триместре беременности

Для оценки эффективности профилактического лечения проведено сравнение частоты осложнений беременности, акушерских и перинатальных исходов у женщин получавших лечение (43 человека) и женщин, которым профилактическое лечение не проводилось (37 человек).

Частота осложнений беременности в зависимости от проведенного профилактического лечения представлена в таблице 4.5.

Частота таких осложнений беременности как маловодие (14%), многоводие (14%), дородовый разрыв плодных оболочек (6,9%), хориоамнионит (2,3%) у женщин, получивших профилактическое лечение

статистически значимо ($p > 0,05$) не отличалось от соответствующих показателей женщин, не получивших профилактическое лечение (21,6%; 35,1%; 18,9%; 8,1%). Однако установлена положительная связь средней силы между проведенной терапией и снижением частоты таких осложнений как многоводием (нормированный коэффициент Пирсона 0,341) и дородовым разрывом плодных оболочек (нормированный коэффициент Пирсона=0,251). Частота маловодия и хориоамнионита не была связана с лечением.

Таблица 4.5. - Частота осложнений беременности в зависимости от проведенного профилактического лечения

Группа показатель	Лечение (n=43)	Без лечения (n=37)	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	Уровень значимости
Умеренная преэклампсия	1	2	0,018	0,895
Тяжелая преэклампсия	2	14	11,694	<0,001
маловодие	6	8	0,366	0,546
многоводие	6	13	0,827	0,051
ДРПО	3	7	1,616	0,204
Хориоамнионит	1	3	0,447	0,504
Угроза прерывания беременности	0	8	8,068	<0,005
Нарушения МПП кровотока	9	18	5,650	<0,05

Частота тяжелой преэклампсии у женщин после проведенного лечения составила 4,7%, угрозы прерывания беременности – 0%, нарушений

кровотока в системе «мать-плацента-плод» - 20,9%. У женщин, перенесших новую короновирусную инфекцию в первом триместре беременности и не получавших профилактическое лечение частота тяжелой преэклампсии составила 37,8%, угрозы прерывания беременности – 21,6%, нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» - 48,6%. Установлено, что проведенная терапия статистически значимо ($p < 0,001$; $p < 0,05$) снижает частоту тяжелой преэклампсии (хи-квадрат с поправкой Йейтса=11,694), эпизодов угрозы прерывания беременности (хи-квадрат с поправкой Йейтса=8,068), нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока (хи-квадрат с поправкой Йейтса=5,650).

Таблица 4.6. – Средние показатели доплерометрии у женщин после перенесенного COVID-19 получивших и не получивших лечение

	Маточные артерии			Артерия пуповины		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
Не получили лечение	2,24±0,06	0,73±0,09	0,55±0,04	3,57±0,37	1,41±0,05	0,83±0,02
Получили лечение	2,22±0,03 *	0,71±0,02 *	0,52±0,01 *	3,55±0,25 *	1,39±0,06 *	0,81±0,03 *

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверное отличие средних значений в группе женщин после лечения по сравнению с соответствующими показателями у женщин без лечения

Соответственно проведенная терапия статистически значимо улучшала все уголнезависимые показатели в маточных артериях и артерии пуповины, что свидетельствует об эффективности предложенной нами профилактики плацентарной недостаточности женщин, перенесших короновирусную инфекцию (таблица 4.6.).

Использованные нами препараты у женщин, перенесших новую короновирусную инфекцию во время беременности для профилактики

осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия показали эффективность в отношении снижения частоты таких осложнений как угроза прерывания беременности, преэклампсия и нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод».

Среди женщин, получивших профилактическое лечение, средне-тяжелую форму новой коронавирусной инфекции перенесли 10 (23,3%), легкую форму – 33 (76,7%) женщин. Распределение осложнений беременности в подгруппах пролеченных женщин в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 представлено на рисунке

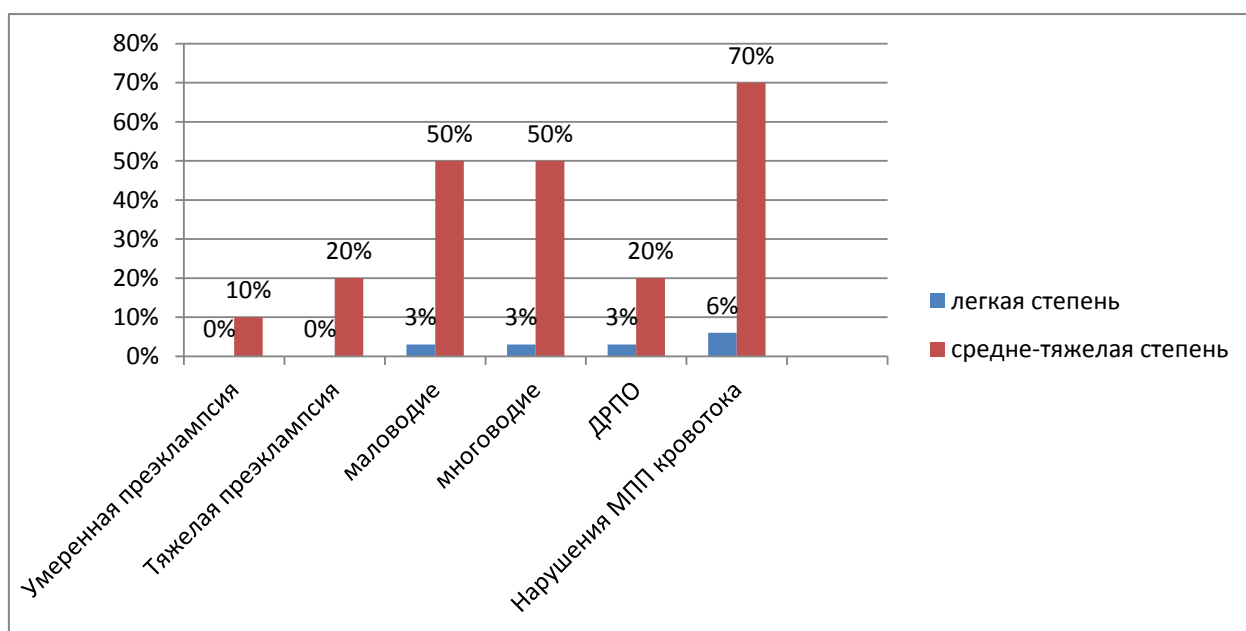


Рисунок 4.2. – Распределение частоты осложнений беременности в подгруппах пролеченных женщин в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19

Сравнительный анализ частоты осложнений беременности в подгруппах пролеченных женщин в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 представлен в таблице 4.7. Как видно из представленных в таблице данных, у женщин, получивших профилактическое лечение эффективность более выражена в случаях перенесенной легкой формы новой коронавирусной инфекции, что подтверждается статистически значимыми различиями в частоте тяжелой преэклампсии, маловодия, многоводия и нарушений кровотока в системе

«мать-плацента-плод». Необходимо отметить, что умеренная преэклампсия беременных с перенесенной коронавирусной инфекцией средне-тяжелой степени диагностирована у одной женщины после проведенного лечения и не зарегистрирована ни в одном случае у женщин, перенесших инфекцию в легкой степени.

У обследованных женщин после проведенной профилактической терапии независимо от степени тяжести перенесенного COVID-19 угроза прерывания беременности не отмечена, что доказывает эффективность профилактики данного осложнения беременности.

Таблица 4.7. - Сравнительный анализ частоты осложнений беременности в подгруппах пролеченных женщин в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19

Группа Показатель	Легкая степень COVID-19 (n=33)	Средняя степень COVID-19 (n=10)	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	Уровень значимости
Умеренная преэклампсия	0	1	0,410	0,895
Тяжелая преэклампсия	0	2	0,049*	<0,05
Маловодие	1	5	10,461	<0,05
Многоводие	1	5	10,461	<0,05
ДРПО	1	2	1,292	0,256
Хорионамнионит	0	1	0,410	0,895
Угроза прерывания беременности	0	0		
Нарушения МПП кровотока	2	7	15,292	<0,001

*Примечание * - точный критерий Фишера*

Наиболее значимые различия получены в отношении нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» - проведенная терапия достоверно значимо ($p < 0,001$) снижала количество случаев нарушений гемодинамической функции плаценты у женщин, перенесших короновиральную инфекцию в легкой степени по сравнению с соответствующим показателем женщин, перенесших COVID-19 в средне-тяжелой форме.

Также выявлена обратная корреляционная связь между частотой осложнений беременности у женщин получивших профилактическое лечение и степенью тяжести перенесенного COVID-19 (таблица 4.8.).

Таблица 4.8. – Зависимость эффективности профилактической терапии (частота осложнений) от степени тяжести перенесенного COVID-19

Группа Показатель	Легкая степень COVID-19 (n=33)	Средняя степень COVID-19 (n=10)	Коэффициент сопряженности Фишера	Сила связи
Умеренная преэклампсия	0	1	0,382	Средняя
Тяжелая преэклампсия	0	2	0,270	Средняя
Маловодие	1	5	0,372	Средняя
Многоводие	1	5	0,497	относительно сильная
ДРПО	1	2	0,271	Средняя
Хориоамнионит	0	1	0,269	Средняя
Нарушения МПП кровотока	2	7	0,553	относительно сильная

Сильная корреляционная зависимость выявлена в отношении количество случаев многоводия (коэффициент сопряженности Пирсона составил 0,497) и случаев нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока (коэффициент сопряженности Пирсона = 0,553). Учитывая сильную связь между частотой нарушений кровотока у женщин получивших терапию и степенью тяжести перенесенного COVID-19, мы сочли целесообразным изучить изменения параметров доплерометрии среди женщин получивших терапию после лечения в зависимости от перенесенной коронавирусной инфекции различной степени тяжести. Как видно из представленных в таблице 4.9. данных, статистически значимых различий в параметрах доплерометрии как в маточных артериях, так и в артерии пуповины у женщин, получивших профилактическое лечение в подгруппах после перенесенной коронавирусной инфекции легкой степени и средней степени тяжести, не установлено.

Таблица 4.9. – Средние показатели доплерометрии у женщин после перенесенного COVID-19 различной степени тяжести получивших лечение

	1-я подгруппа (n=33)			2-я подгруппа (n=10)		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
Правая маточ. артерия	2,21±0,13	0,70±0,09	0,50±0,04	2,23±0,03	0,72±0,01	0,53±0,01
Артерия пупов.	3,54±0,67	1,38±0,05	0,80±0,02	3,56±0,25	1,40±0,06	0,82±0,03

Из 43 женщин, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID -19) и пролеченных, нарушения кровотока диагностированы в 9(20,1%) случаях. Среди не леченных женщин нарушения кровотока диагностированы в 18 случаях (48,6%).

Распределение по звеньям нарушения кровотока у этих женщин зависимости от степени тяжести перенесенного COVID -19 представлено в таблице 4.10. После проведенной терапии у женщин, перенесших короновирuсную инфекцию в средней степени тяжести и легкой степени тяжести количество случаев нарушений кровотока в маточных артериях (4 случая и 1 случай) и артерии пуповины (2 случая и 1 случай), а также сочетание звеньев нарушений кровотока (1 случай и 0 случаев) не имели статистически значимых различий ($p>0,05$). Однако, общее количество диагностированных нарушений кровотока у женщин после перенесенного COVID -19 в средне тяжелой форме (7 случаев) превышало соответствующий показатель беременных перенесших инфекцию в легкой форме (2 случая).

Таблица 4.10. - Распределение по звеньям нарушения кровотока у женщин зависимости от степени тяжести перенесенного COVID -19

Подгруппа Звено системы	Средняя форма COVID-19 (n=7)	Легкая форма COVID-19 (n=2)	Хи-квадрат	P
маточные артерии	4	1	0,394	0,531
Артерия пуповины	2	1	0,080	0,777
Сочетанные	1	0	0,502	0,479

Не установлено статистически значимых различий ($p>0,05$) в количестве случаев компенсированной (6 случаев и 1 случай) и субкомпенсированной (1 случай и 0 случаев) форм плацентарной недостаточности у пролеченных женщин, перенесших короновирuсную инфекцию различной степени тяжести (таблица 4.11).

Таблица 4.11. – Количество случаев компенсированной и субкомпенсированной форм плацентарной недостаточности у пролеченных женщин

Подгруппа	Средняя форма COVID-19 (n=10)	Легкая форма COVID-19 (n=16)	Хи-квадрат	P
Степень компенсации ПН				
компенсированная	6	2	0,502	0,479
субкомпенсированная	1	0	0,502	0,479

Нами проведен детальный анализ показателей доплерометрии, характеризующих гемодинамическую функцию плаценты. С одной стороны проанализирована эффективность терапии при сравнении женщин получавших лечение и женщин, не получавших лечение. Кроме того эффективность изучена в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19. Полученные нами результаты подтверждают эффективность профилактики плацентарной недостаточности независимо от степени тяжести перенесенного COVID-19.

Другая цель профилактики усугубления дисфункции эндотелия заключалась в коррекции показателей СОЭ ($11 \pm 0,8$ мм/час) и Д-димера ($458,8 \pm 11,8$ нг/мл), которые были статистически значимо выше у женщин, перенесших COVID-19 по сравнению с соответствующими показателями у женщин не болевших короновирусной инфекцией ($8,2 \pm 0,5$ мм/час и $184,7 \pm 7,6$ нг/мл). Дипиридамол индуцирует выработку интерферона за счет повышения выработки интерферона альфа и интерферона гамма белыми кровяными тельцами. Действие интерферона заключается в подавлении репликации РНК вирусов. Другим действием интерферона является подавление агрегации тромбоцитов, за счет чего проявляется ангиопротективный эффект препарата. При этом улучшается микроциркуляция в капиллярах

кровеносной системы. отмечен сосудорасширяющий эффект дипиридамола, что нормализует венозный отток и снижается риск тромбообразования.

После проведенного лечения отмечена тенденция снижения среднего уровня скорости оседания эритроцитов ($9,2 \pm 0,7$ мм/час) по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($11 \pm 0,8$ мм/час), однако статистически значимого различия между данными показателями не установлено ($p > 0,05$). Данный показатель воспалительного процесса в результате проведенной терапии может быть использован для динамического наблюдения в период восстановления в период выздоровления от COVID-19.

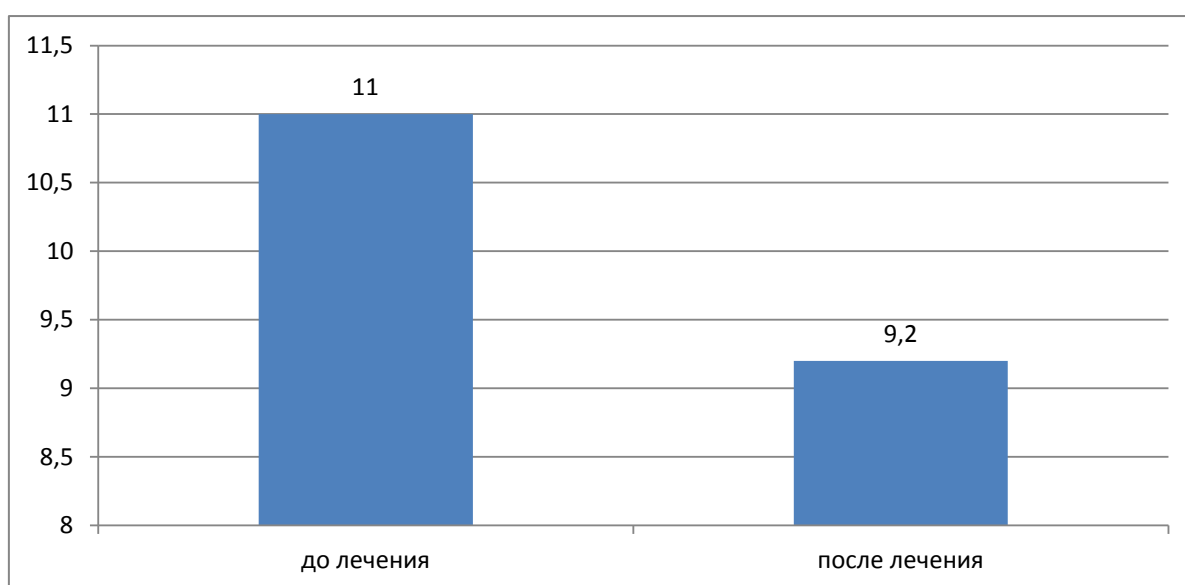


Рисунок 4.3. – Динамика снижения СОЭ (мм/час) у женщин, перенесших COVID-19 в результате применения дипиридамола.

Также установлено, что после терапии дипиридамолом у женщин с повышенными цифрами Д-димера (средний уровень $458,8 \pm 11,8$ нг/мл) отмечалось снижение среднего уровня данного показателя ($394,2 \pm 15,7$ нг,мл), что имело статистически значимые различия сравниваемых показателей ($t=3,2$; $p < 0,05$).

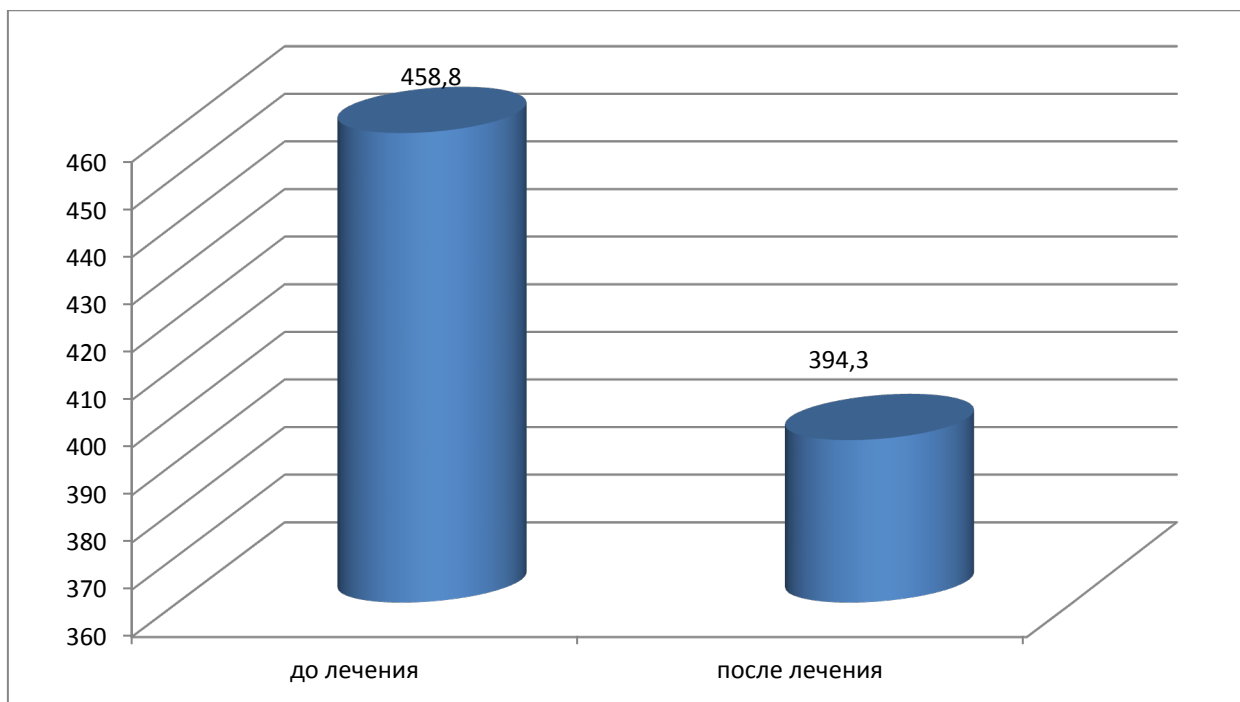


Рисунок 4.4. – Уровень Д-димера (нг/мл) у женщин, перенесших COVID-19 до лечения и после лечения.

Данные результаты доказывают эффективность дипиридамола в отношении коррекции свертывающей системы крови. Отсутствие гипокоагуляционного влияния перенесенного COVID-19 и наличие гиперкоагуляционного влияния на состояние свертывающей системы крови диктует необходимость проведения терапии, направленной на антиагрегацию тромбоцитов и предотвращение дисфункции эндотелия, что является профилактикой тромбоэмболических осложнений.

4.4. Акушерские исходы у женщин, получивших профилактическое лечение.

Среди пролеченных женщин, перенесших короновиральную инфекцию в первом триместре беременности (43 женщины) срочные роды зарегистрированы в 37 случаях, преждевременные роды – в 5 случаях, запоздалые роды – в 1 случае; среди женщин, не получивших терапию - в 27, 8 и 2 случаях соответственно.

Таблица 4.12. – Сроки родоразрешения в обследованных группах женщин

Группа женщин после COVID-19 родов	Лечение	Без лечения	Хи-квadrat с поправкой Йейтса	Уровень значимости
срочные	37/43	27/37	1,386	0,240
преждевременные	5/43	8/37	0,818	0,366
запоздалые	1/43	2/37	0,018	0,895

У женщин, получивших лечение, статистически значимых различий в частоте срочных родов (86%), преждевременных родов (11,6%), запоздалых родов (2,3%) не установлено ($p > 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями у женщин, лечение не получивших (73%; 21%; 5,4% соответственно) – таблица 4.12. Необходимо отметить, что статистически значимое повышение частоты преждевременных родов у женщин, перенесших короновирусную инфекцию и примерно одинаковая частота их независимо от профилактического лечения, позволяют предположить, что необходимы более углубленные исследования причин преждевременных родов у данного контингента беременных. У обследованных женщин после проведенной профилактической терапии независимо от степени тяжести перенесенного COVID-19 угроза прерывания беременности не отмечена, что доказывает эффективность профилактики данного осложнения беременности. Однако примерно одинаковая частота преждевременных родов у пролеченных и не пролеченных женщин определяют роль индуцированных преждевременных родов после перенесенной инфекции.

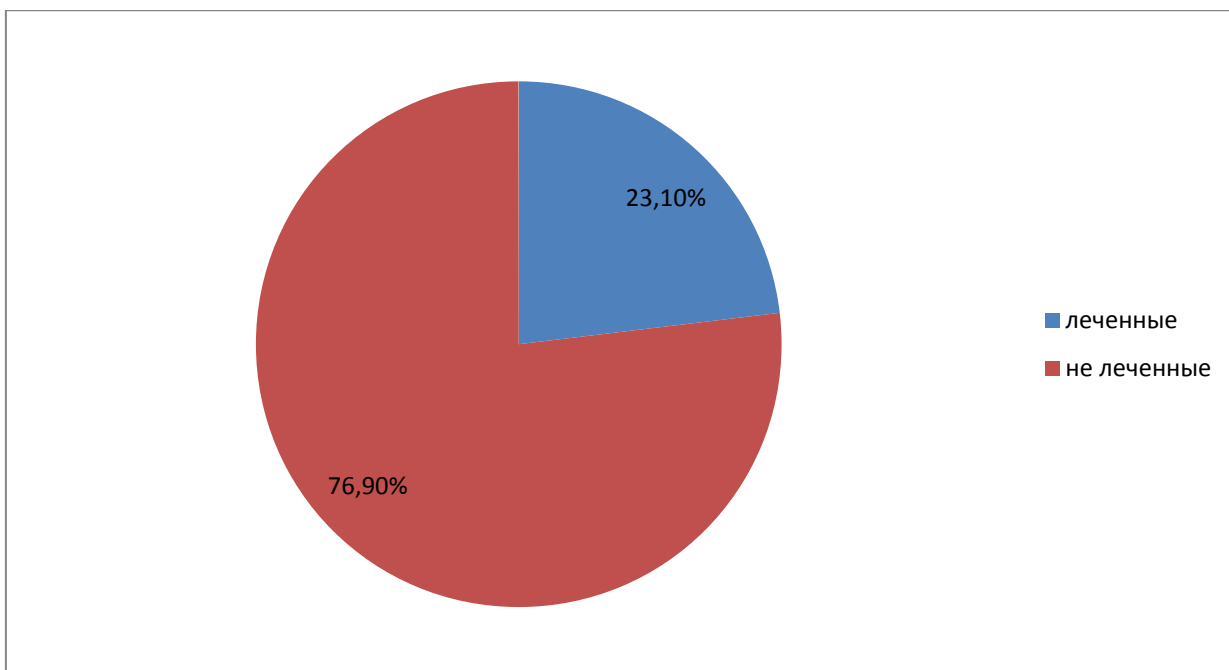


Рисунок 4.5.- Удельный вес женщин получивших терапию и не получивших лечение среди родоразрешенных абдоминальным путем

Среди пролеченных женщин, перенесших коронавирусную инфекцию, операцией кесарево сечения родоразрешены 3 (3/43 – 6,98%) человек, среди женщин не получивших терапию – 10 (10/37 – 27,01%), имело статистически значимое различие (хи-квадрат с поправкой Йейса – 4,94; уровень значимости=0,035). Среди родоразрешенных абдоминальным путем удельный вес женщин получивших терапию (3/13) и не получивших лечение (10/13) представлен на рисунке 4.5., который демонстрирует, что количество кесаревых сечений среди женщин, получивших терапию, было в 3 раза меньше, чем среди женщин, лечение не получивших.

При ведении родов через естественные родовые пути у женщин, перенесших COVID-19 и получивших лечение средний объем кровопотери составил $353,8 \pm 28,6$ мл, у женщин, не получивших лечение – $344,3 \pm 29,7$ мл, что не имело статистически значимых различий ($t=0,23$; $p>0,05$).

Таблица 4.13. – Средние уровни фибрина и фибриногена у обследованных групп женщин до родов

Группа показатель	Основная группа (n=80)	Пролеченные (n=43)	Не получившие лечение (n=37)	p
Средний уровень фибрина (г/л)	12,7±0,2	12,3±0,3	13,3±0,3	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05 P ₄ >0,05
Средний уровень фибриногена (г/л)	309,6±4,4	306,2±5,6	315,6±4,9	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05 P ₄ >0,05

Примечание: p₁ – сравнение показателей в основной группе и подгруппе пролеченных женщин; P₂ – сравнение показателей пролеченных женщин и основной группой; P₃ – сравнение показателей женщин не получивших лечение и основной группой; p₄ – сравнение показателей пролеченных и не получивших лечение женщин.

Таким образом, перенесенная коронавирусная инфекция, а также терапия, имевшая целью приостановить прогрессирование дисфункции эндотелия, не оказывали влияния на снижение показателей свертывающей системы крови. Подтверждением вышесказанному является отсутствие статистически значимых различий в уровнях фибрина и фибриногена у женщин, перенесших COVID-19 независимо от проведенной терапии (таблица 4.13.).

Статистически значимых различий не установлено ($p > 0,05$) при сравнении средних уровней фибрина, фибриногена женщин основной группы и женщин, получивших и не получивших лечение, а также сравнение показателей пролеченных и не получивших лечение женщин. По-видимому, это объясняется отсутствием гипокоагуляционного воздействия инфекции на свертывающую систему крови, а также проведенной терапии.

4.5. Перинатальные исходы у женщин, перенесших COVID-19 в зависимости от проведенной терапии.

Распределение по массе тела новорожденных женщин, перенесших короновиральную инфекцию, в зависимости от проведенной терапии, представлено в таблице 4.14.

Сравнение количества новорожденных с различными оценочными балами по шкале Апгар при рождении в группе женщин перенесших во время беременности COVID-19 в зависимости от лечения показало отсутствие статистически значимых различий в группах обследованных женщин в весовых категориях 500-1000 грамм, 1000-1500 грамм, 1500-2500 грамм и 2500-3000 грамм. Экстремально ранних преждевременных родов у женщин, получивших профилактику усугубления дисфункции эндотелия после перенесенной короновиральной инфекции, не было. Установлено повышение риска рождения детей с экстремально низкой массой тела (нормированный коэффициент Пирсона=0,241; сила связи средняя) и мертворождаемости (нормированный коэффициент Пирсона=0,294) у женщин не получавших лечение, препятствующего прогрессированию дисфункции эндотелия. Также отмечена тенденция уменьшения частоты ранних преждевременных родов после проведенной терапии (2,3%) по сравнению с подгруппой женщин, не получавших лечение (8,1%). В весовой категории 1500- 2500 грамм отмечено примерно одинаковый процент рождения детей независимо от проведенной терапии (2,3% и 2,7%). В весовых категориях 3000-3500 грамм и 3500 грамм и выше установлено статистически значимое увеличение количества новорожденных в подгруппе пролеченных женщин по сравнению с соответствующими показателями в подгруппе женщин, не получивших лечение (таблица 4.14.). Установлено снижение относительного риска рождения детей с массой тела меньше 1500 грамм в результате проведенного лечения (RRR=0,8).

Таблица 4.14. – Распределение по массе тела новорожденных женщин, перенесших коронавирусную инфекцию в зависимости от проведенной терапии

подгруппа масса	Лечение (n=43)	Без лечения (n=37)	Критерий хи- квадрат поправкой Йейтса	Уровень с значимости
500-1000	0	2	0,682	0,409
1000-1500	1	3	0,447	0,504
1500- 2500	1	1	0,373	0,542
2500-3000	9	7	0,003	0,956
3000-3500	25	9	7,973	0,005
3500 и >	7	15	4,718	0,03

Распределение новорожденных по состоянию на момент рождения (оценка по шкале Апгар) показало, что имеет место тенденция снижения случаев рождения детей на 4 и 6 баллов у пролеченных женщин, перенесших коронавирусную инфекцию в первом триместре беременности и тенденция увеличения количества новорожденных с оценкой по шкале Апгар выше 7 баллов (таблица 4.15). Параллели рождения более частое рождение детей с массой тела более 3000 грамм и оценкой по шкале Апгер более 7 баллов позволяют предположить, что профилактическое лечение улучшает условия пренатального развития плодов.

Таблица 4.15. - Распределение новорожденных по оценке состояния в зависимости от проведенной терапии

Группа Апгар	Лечение (n=43)	Без лечения (n=37)	Критерий хи-квадрат поправкой Йейтса	Уровень значимости
8	17	11	0,463	0,459
7	22	19	0,043	0,274
6	0	2	0,682	0,409
5	1	1	0,373	0,542
4	1	2	0,018	0,895
3	0	0	1,0000*	>0,05
2	0	1	0,006	0,940
1	0	0	1,0000*	>0,05
0	0	3	0,724	0,190

*Примечание: * - статистически значимое отличие с использованием расчета двустороннего точного критерия Фишера*

Также зарегистрировано 3 случая мертворождаемости среди женщин, не получивших лечения. Среди женщин, получивших профилактическое лечение, случаев мертворождаемости не зарегистрировано. Установлено снижение риска мертворождаемости (RRR) в 1,6 раза. Полученные данные

свидетельствуют об улучшении перинатальных исходов в результате проведенной терапии.

Оценка эффективности профилактической терапии, направленной на предотвращение прогрессирования дисфункции эндотелия и развития осложнений беременности у женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности показала:

1. Проведенная терапия статистически значительно снижает частоту тяжелой преэклампсии, эпизодов угрозы прерывания беременности, нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока. При этом эффективность терапии более выражена в случаях перенесенной легкой формы новой коронавирусной инфекции - выявлена обратная корреляционная связь между частотой осложнений беременности у женщин получивших профилактическое лечение и степенью тяжести перенесенного COVID-19. Наиболее значимые различия получены в отношении нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» - проведенная терапия достоверно значительно снижала количество случаев нарушений гемодинамической функции плаценты у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой степени по сравнению с соответствующим показателем женщин, перенесших COVID-19 в средне-тяжелой форме. Улучшение маточно-плацентарно-плодового кровотока происходит за счет улучшения всех уголнезависимых показателей в маточных артериях и артерии пуповины, что свидетельствует об эффективности предложенной нами профилактики плацентарной недостаточности.

2. Терапия дипиридамолом у женщин после перенесенной коронавирусной инфекции статистически значительно снижает уровень Д-димера.

3. Профилактическое лечение улучшает акушерские исходы - количество кесаревых сечений среди женщин, получивших терапию, было в 3 раза меньше, чем среди женщин, лечение не получивших.

4. Перенесенная коронавирусная инфекция, а также терапия, имевшая целью приостановить прогрессирование дисфункции эндотелия, не оказывают

влияния на снижение показателей свертывающей системы крови (фибрин, фибриноген), в связи с чем кровопотеря при ведении родов через естественные родовые пути не увеличивается.

5.Проведенная терапия улучшает перинатальные исходы, что доказывают статистически значимое увеличение количества новорожденных в весовых категориях 3000-3500 грамм, 3500 грамм и выше в подгруппе пролеченных женщин по сравнению с соответствующими показателями в подгруппе женщин, не получивших лечение, а также тенденция снижения случаев рождения детей в асфиксии у пролеченных женщин. Кроме того, установлено повышение риска рождения детей с экстремально низкой массой тела и мертворождаемости у женщин, не получавших лечение, препятствующего прогрессированию дисфункции эндотелия.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пандемия коронавирусного заболевания COVID-19, объявленная 11 марта 2020 года ВОЗ, создала определенные проблемы, требующие изучения. В области акушерства это касается особенностей течения беременности, родов, акушерских и перинатальных исходов женщин с COVID-19. Достаточно много исследований, посвященных влиянию острой формы инфекции на течение беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы. Гораздо меньше исследований встречено в литературе относительно последствий перенесенной коронавирусной инфекции.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет опасность для беременных: вероятность их заражения такая же, как у населения в целом. Учитывая то, что вероятность заражения беременных женщин такая же, как и всего населения, определилась проблема беременности в период пандемии COVID-19 [23].

Коронавирусы представляют собой вирусы большого семейства Coronaviridae. Коронавирусы человека были открыты в 1965 году, а в 2019 году один из 7 этих коронавирусов SARS-CoV-2 вызвал пандемию и оказался особо опасным. Учитывая, что в последующем происходили мутации вируса и эпидемии уже мутированных коронавирусных инфекций, изучение влияния перенесенных коронавирусных инфекций на течение беременности, родов, плод, послеродовый период является актуальным направлением исследований и на примере SARS-CoV-2 может быть полезным для других разновидностей коронавирусов.

Влияние коронавирусной инфекции на беременность остается не до конца изученной областью. Данные в изученной литературе являются разноречивыми, получаемые исследователями доказательства накапливаются быстро, требуют обновления данных, поэтому приведенная в данном разделе обзора литературы полна версий и контраверсий, что доказывает актуальность изучения настоящей проблемы [143, 158].

Согласно данным одних авторов, кесарева сечение (65%; 95% ДИ, 0,42-0,87), дистресс плода (29%; 95% ДИ 0,08-0,49), преждевременные роды (23%; 95% ДИ 0,14-0,32) и тяжелый случай или смерть (12%; 95% ДИ 0,03-0,20) превышали соответствующие показатели у беременных без инфекции [24, 68, 101, 145].

Другие авторы связывают высокую частоту преждевременных родов, кесарева сечения и преэклампсии и перинатальной смертности только с тяжелыми формами коронавирусной инфекции [69,113, 125].

Беременные с COVID-19 угрожаемы по потерям беременности в ранние сроки, дородовому излитию околоплодных вод, преждевременным родам, а у плодов может развиваться синдром задержки развития плода и у новорожденных в неонатальный период – язвенно-некротический энтероколит, угрожаемый жизни [23, 91, 105, 114].

Противоречат данные других авторов, которые не отмечают повышения частоты синдрома задержки развития плода, неблагоприятных перинатальных исходов [32, 48, 49, 50, 63, 64, 115].

Большая часть исследований доказывает повышение частоты кесарева сечения у женщин с COVID-19. Актуально изучение частоты и структуры показаний к кесаревому сечению у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности [41, 154].

Особенности изменения уровней Д-димера у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, также очень актуально, так как при изменениях этого показателя после выздоровления от инфекции, высокие уровни его могут влиять на течение беременности, создавать опасность тромбоэмболических осложнений.

Изучение последствий перенесенной коронавирусной инфекции позволит оптимизировать ведение беременности, родов и послеродового периода, что будет способствовать улучшению качества помощи матерям, перенесшим COVID-19 и их новорожденным.

Учитывая вышеизложенное, нами определена цель исследования - оптимизировать профилактику осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия, женщин с перенесенным COVID-19 в первом триместре беременности. Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи: Изучить клинико-anamнестическую характеристику беременных женщин, перенесших короновирусную инфекцию в первом триместре беременности. Изучить частоту и степень тяжести осложнений беременности, родов и послеродового периода у женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности. Оценить маркер дисфункции эндотелия (Д-димер) в третьем триместре беременности женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности. Изучить параметры свертывающей системы крови в третьем триместре женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности. Оценить маточно-плодово-плацентарный кровоток в третьем триместре беременности женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности. Изучить акушерские и перинатальные исходы женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности. Оптимизировать подходы профилактики осложнений беременности. Связанных с дисфункцией эндотелия женщин с перенесенным во время беременности COVID-19. Соответственно поставленным задачам, предметом исследования было изучение частоты и степени тяжести осложнений беременности, родов и послеродового периода, выраженности дисфункции эндотелия, параметров свертывающей системы крови, оценки маточно-плодово-плацентарного кровотока, изучение акушерских и перинатальных исходов, оценка комплексной профилактики осложнений, связанных с дисфункцией эндотелия женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности.

Объект исследования был представлен беременными женщинами, перенесшими короновирусную инфекцию SARS-CoV-2 в первом триместре беременности. Материалом исследования явились беременные женщины, перенесшие короновирусную инфекцию в первом триместре беременности и

поступившие в институт для лечения осложнений беременности и родоразрешения (100 человек – основная группа) и 30 беременных женщин, у которых по результатам лабораторного обследования перенесенной коронавирусной инфекции не было выявлено (группа сравнения). При формировании групп обследованных женщин тщательно учитывали критерии включения в группы и исключения из групп. Критериями исключения из обеих групп обследованных женщин явились такие экстрагенитальные заболевания, как сахарный диабет, пороки сердца.

Для выполнения поставленных задач проведены исследования с использованием методов, таких как общеклиническое, акушерское, инструментальное (ультразвуковое - доплерометрия), лабораторные (общеклинические, биохимические, иммуноферментный метод), определение кровопотери в родах методом измерения. Диагностика перенесенной коронавирусной инфекции основывалась на анализе выявления иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 иммунохимическим методом. Использованы препараты – донаторы оксида азота, антиоксиданты и антиагреганты. Полученные данные статистически обработаны методами параметрической и непараметрической статистики.

Решение поставленных задач проводили последовательно. Исследование проведено в 3 этапа. Первый этап включал отбор беременных женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в первом триместре беременности, что позволило сформировать основную группу и отбор женщин для группы сравнения, в которую были включены женщины с отсутствием лабораторного подтверждения перенесенного COVID-19. На данном этапе проведено клинико-лабораторное обследование отобранных беременных женщин во втором и третьем триместрах беременности. В специально разработанные карты обследования вносилась информация – данные анамнеза, общего и акушерского осмотров, об особенностях течения настоящей беременности, данные лабораторного и ультразвукового исследования. Второй этап обследования включал прослеживание

акушерских и перинатальных исходов в обеих группах. Третий этап исследования преследовал цель оценку эффективности алгоритмов профилактики осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия женщин с перенесенным во время беременности COVID-19.

Основные моменты, установленные при решении первой задачи (изучить клинико-anamнестическую характеристику беременных женщин, перенесших короновиральную инфекцию в первом триместре беременности), требующие обсуждения:

Установлена прямая корреляционная связь средней силы между частотой анемии и заболеваний почек, прямая связь слабой силы между йоддефицитными состояниями и заболеваемостью COVID-19. В литературе не найдено исследований по выяснению связи между данными ЭГЗ и заболеваемостью короновиральной инфекцией. По-видимому, беременные женщины с анемиями и йоддефицитными состояниями в большей степени подвержены заражаемости инфекцией в связи с тем, что данные соматические заболевания сопряжены с дисфункцией эндотелия, что способствует снижению иммунитета и подверженности их заражению инфекциями.

Удельный вес заболевания короновиральной инфекцией SARS-CoV-2 различной степени тяжести, по данным изученной литературы характеризуется превалированием легкой формы, тяжелые формы заболевания составляют максимум 15%, критические формы – 10% среди всех заболевших беременных женщин. Показатели различных степеней тяжести короновиральной инфекции среди беременных и небеременных женщин примерно одинаковые [20, 41]. По результатам нашего исследования среди беременных, перенесших короновиральную инфекцию легкая степень была зарегистрирована в 90% случаев, средне-тяжелая форма – в 10% случаев (в 9 раз реже), что подтверждает данные литературы.

Согласно данным литературы, при изучении связи частоты инфицирования в зависимости от срока беременности и паритета:

первородящие чаще инфицировались в первом и третьем триместрах, повторнородящие – во втором триместре беременности [37]. Полученные нами результаты показали, что в обеих группах обследованных женщин преобладали повторнородящие женщины (каждая 2-я женщина). Каждая 4-я женщина как в основной группе, так и в группе сравнения были первородящими. Самый низкий удельный вес был представлен многорожавшими женщинами.

Результаты лабораторного исследования женщин, перенесших короновиральную инфекцию в первом триместре беременности, выявили статистически значимое ($p < 0,001$) повышение среднего уровня Д-димера ($458,8 \pm 11,8$ нг/мл) у женщин основной группы по сравнению с соответствующим показателем у женщин группы сравнения ($184,7 \pm 7,6$ нг/мл). Новая короновиральная инфекция характеризуется распространенностью коагулопатий и тромбоемболий. Наиболее показательным тестом, указывающим на опасность тромбоемболии, является повышение уровня Д-димера в 3 раза. Изменения уровней прокоагулянтов связано со специфическими взаимодействиями защитных механизмов организма и свертывающей системы крови. Короновиральная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, характеризуется гиперкоагуляцией как с локальным тромбообразованием, так и с микроангиопатиями, поэтому с целью профилактики тромботических осложнений всем пациентам показана профилактика ТЭЛА, а в некоторых случаях терапевтическая антикоагуляция низкомолекулярными гепаринами [2, 75, 90]. Полученные нами данные подтверждают данные литературы о необходимости женщинам, перенесшим короновиральную инфекцию проводить кроме антикоагулянтной терапии с целью профилактики тромботических осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде проводить лечение антиагрегантами.

Решение второй задачи – изучить частоту и степень тяжести осложнений беременности, родов и послеродового периода у женщин, перенесших

COVID-19 в 1-м триместре беременности, позволило выявить ряд особенностей. Согласно данным нашего исследования, статистически значимых различий в частоте осложнений беременности, таких как угроза прерывания беременности, многоводие, маловодие, ранний токсикоз не установлено. Выявлено статистически значимое повышение ($p < 0,05$) частоты нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» в группе женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию по сравнению с женщинами группы сравнения. Необходимо отметить, что как коронавирусная инфекция, так и плацентарная недостаточность сопряжены с дисфункцией эндотелия. Этим, по-видимому, можно объяснить повышение частоты проявлений плацентарной недостаточности. Также установлено статистически значимые различия ($p < 0,001$ и $p < 0,05$) частоты умеренной и тяжелой преэклампсии у женщин, перенесших инфекцию по сравнению с соответствующими показателями у женщин группы сравнения. Большая часть исследований, проведенных ранее доказывают, что COVID-19 во время беременности увеличивает частоту преэклампсии. Наше исследование, посвященное изучению особенностей течения беременности после перенесенного COVID-19 показало, что преэклампсии диагностируются у каждой 5-й женщины, маловодие – у каждой 7-й, многоводие – у каждой 5-й женщины, а частота нарушений плацентарного кровотока – у каждой 3-й – 4-й женщины. Согласно данным литературы, преэклампсии диагностируются у каждой 4-й женщины, маловодие и многоводие – у каждой 5-й женщины, а частота нарушений плацентарного кровотока имеет широкий широкий диапазон и колеблется от 15 до 100% [9, 113, 125]. Полученные нами данные согласуются с данными литературы.

Новым в проведенном нами исследовании являются данные, анализ которых представил результат - установлена сильная положительная коореляционная связь между степенью тяжести перенесенного COVID-19 в первом триместре беременности и частотой тяжелой преэклампсии в третьем триместре беременности.

Нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока является одним из показателей плацентарной несостоятельности. Допплерометрическое исследование состояния кровотока в системе «мать-плацента-плод» показало, что средние параметры систоло-диастолического отношения в артерии пуповины ($3,56 \pm 0,71$) и маточных артериях ($2,23 \pm 0,22$) у женщин основной группы были достоверно выше, чем у женщин группы сравнения ($1,89 \pm 0,03$; $2,91 \pm 0,35$). Также мы сравнили показатели доплерометрии у женщин, перенесших короновиральную инфекцию в легкой форме с соответствующими показателями у женщин перенесших инфекцию в средне-тяжелой форме и установили более выраженные нарушения при средне-тяжелом COVID-19: установлены статистически значимые различия всех показателей систоло-диастолического отношения, пульсационный индекс и индекс резистентности в сравниваемых группах. Также нами выявлена относительно сильная корреляционная зависимость частоты нарушений кровотока в различных звеньях системы «мать-плацента-плод» в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 в маточных артериях и средней силы в артерии пуповины. Установлена прямая корреляционная связь между степенью тяжести плацентарной недостаточности и степенью тяжести перенесенного COVID-19. Полученные нами результаты позволяют предположить, что перенесенная короновиральная инфекция, в основе патогенеза которой лежит дисфункция эндотелия, является фактором риска развития плацентарной недостаточности, при этом более тяжелые формы перенесенного COVID-19 в период реконвалесценции и в дальнейшем по-видимому в большей степени способствуют неполноценному развитию сосудов плаценты.

По результатам нашего исследования, степень выраженности дисфункции эндотелия, характерной для новой короновиральной инфекции, имеет значение в повышении частоты и других осложнений беременности, в патогенезе которых дисфункция эндотелия играет важную роль – преэклампсии и угроза прерывания беременности. При этом частота этих

осложнений беременности зависит от степени тяжести перенесенного COVID-19.

Нами оценены маркер дисфункции эндотелия (Д-димер) в третьем триместре беременности женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности и изучены параметры свертывающей системы крови в третьем триместре женщин, перенесших COVID-19 в 1-м триместре беременности. Статистически значимых различий в средних уровнях фибрина, фибриногена при сравнении соответствующих показателей женщин группы сравнения и основной группы, а также между подгруппой женщин, перенесших новую короновирусную инфекцию средней степени тяжести и основной группой, между подгруппой женщин, перенесших новую короновирусную инфекцию средней степени тяжести и группой сравнения статистически значимых различий не установлено ($p > 0,05$). По-видимому, это объясняется отсутствием гипокоагуляционного воздействия инфекции на свертывающую систему крови. В то же время, установлено гиперкоагуляционное воздействие перенесенной короновирусной инфекции в первом триместре беременности - выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение среднего уровня Д-димера у женщин основной группы по сравнению с соответствующим показателем у женщин группы сравнения. Полученные нами результаты свидетельствуют об отсутствии влияния перенесенного COVID-19 на объем кровопотери в родах. Наше исследование подтверждает результаты исследований Michelle J Wang, который показал, что у беременных с диагнозом COVID-19 нет повышенного риска акушерского кровотечения [124], но имеется повышенный риск тромбоэмболических осложнений [2,90].

Изучение акушерских исходов показало статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение количества преждевременных родов в группе женщин, перенесших новую короновирусную инфекцию по сравнению с женщинами группы сравнения. Наши данные согласуются с данными многоцентрового

когортного исследования, в котором показано, что частота преждевременных родов у беременных с COVID-19 составляет 12% [69].

В большей части исследований, посвященных акушерским исходам при перенесенном COVID-19 во время беременности, указывается на рост частоты кесарева сечения, частота которого колеблется от 50% до 69,4% [60, 79, 94, 106]. Согласно проведенным нами исследованиям, в период пандемии новой коронавирусной инфекции в стационарах, не обслуживающих женщин с COVID-19 в остром периоде, но в которые поступают на роды женщины после перенесенной инфекции в более ранние сроки, частота кесарева сечения не возрастает. Изучение частоты и структуры показаний к кесаревому сечению у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время беременности, показало, что операции были проведены по показаниям, которые не могли быть последствиями влияния COVID-19 в период реконвалесценции на исход беременности.

Согласно нашим результатам, средние объемы кровопотери после родов женщин после перенесенной коронавирусной инфекции, независимо от степени тяжести ее не имело статистически значимого отличия ($p > 0,05$) от соответствующих показателей у здоровых беременных, что подтверждает данные литературы [124].

Изучение перинатальных исходов показало равномерное и не отличающееся статистически значимо распределение новорожденных по оценочным балам соответственно шкале Апгар и весовым категориям в группе женщин перенесших во время беременности COVID-19 и не болевших новой коронавирусной инфекцией. В то же время установлена корреляционная связь средней силы между событием перенесенным во время беременности COVID-19 и частотой развития СЗРП, что возможно обусловлено развитием дисфункции эндотелия, являющейся общим в патогенезе коронавирусной инфекции и плацентарной недостаточности. наши результаты согласуются с рядом исследований, согласно которым

плодов женщин, перенесших короновиральную инфекцию, может развиваться синдром задержки развития плода, поэтому беременные, перенесшие COVID-19 во время беременности, входят в группу риска по неблагоприятным перинатальным исходам [23, 91, 105, 114]. По данным нашего исследования, несмотря на отсутствие статистически значимых различий количества новорожденных в подгруппах с различной оценкой по шкале Апгар, перинатальные исходы новорожденных женщин, перенесших COVID-19, характеризуются увеличением перинатальной смертности, в основном за очень ранних и ранних преждевременных родов.

Для определения возможности грудного вскармливания новорожденных матерей, перенесших короновиральную инфекцию во время беременности, нами проведено определение IgM и IgG к SARS-CoV-2 в крови новорожденных с использованием тестов. В данную группу новорожденных включены новорожденные, которые родились при доношенной беременности через естественные родовые пути. Роды протекали без акушерских осложнений. Ни у одного из обследованных новорожденных оценка по шкале Апгар не было ниже 7 баллов. Ранний неонатальный период протекал без осложнений. На 2-й или 3-й дни раннего неонатального периода новорожденным определяли наличие IgM и IgG к SARS-CoV-2 с использованием тестов. Из 45 у 40 (88,9%) новорожденных в сыворотке новорожденных были обнаружены антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2. Признаков инфицирования новорожденных не было. Все 45 новорожденных, включенных в испытание, были выписаны на 3-е сутки домой. Полученные результаты подтверждают приобретение новорожденными антител при грудном вскармливании, что подтверждает не только возможность, но и необходимость грудного вскармливания новорожденных матерей, перенесших короновиральную инфекцию в первом триместре беременности.

Оценка эффективности профилактики прогрессирования дисфункции эндотелия и развития осложнений беременности женщинам после

перенесенного SARS-CoV-2 проведена 43 женщинам, давшим добровольное согласие на проведение исследования. В перечень комплексной профилактики дисфункции эндотелия включены донаторы оксида азота, антиоксиданты, антиагреганты. Сравнительный анализ проводили между женщинами, которым проведено лечение и женщинами, не получавшими лечение. Установлено, что проведенная терапия статистически значимо ($p < 0,001$; $p < 0,05$) снижает частоту тяжелой преэклампсии эпизодов угрозы прерывания беременности нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока. Проведенная терапия статистически значимо улучшала все уголнезависимые показатели в маточных артериях и артерии пуповины, что свидетельствует об эффективности предложенной нами профилактики плацентарной недостаточности женщин, перенесших короновирусную инфекцию.

Также нами проведен анализ эффективности профилактического лечения беременных в зависимости от степени тяжести перенесенного SARS-CoV-2. Профилактическое лечение было более эффективным в случаях перенесенной легкой формы новой короновирусной инфекции, что подтверждается статистически значимыми различиями в частоте тяжелой преэклампсии, маловодия, многоводия и нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» по сравнению с соответствующими показателями после средне-тяжелой формы короновирусной инфекции. Наиболее значимые различия получены в отношении нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод». Подтверждением эффективности лечения является также выявлена обратная корреляционная связь между частотой осложнений беременности у женщин получивших профилактическое лечение и степенью тяжести перенесенного COVID-19. Сильная корреляционная зависимость выявлена в отношении случаев нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока.

Оценка коррекции лабораторных показателей (СОЭ и Д-димера), которые были статистически значимо выше у женщин, перенесших COVID-19 по

сравнению с соответствующими показателями у женщин не болевших коронавирусной инфекцией выявила, что после проведенного лечения отмечена тенденция снижения среднего уровня скорости оседания эритроцитов и статистически значимо снижался уровень Д-димера. Известно, что дипиридамола обладает антиагрегантным и ангиопротективным действием, а также имеет модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона. Нами показана эффективность применения данного препарата для коррекции изменений лабораторных показателей женщин, перенесших коронавирусную инфекцию.

Снижение количества кесаревых сечений (количество кесаревых сечений среди женщин, получивших терапию, было в 3 раза меньше, чем среди женщин, лечение не получивших) свидетельствует об улучшении акушерских исходов женщин, которые получили профилактическое лечение. Проведенная терапия улучшает перинатальные исходы, что доказывают статистически значимое увеличение количества новорожденных в весовых категориях 3000-3500 грамм, 3500 грамм и выше в подгруппе пролеченных женщин по сравнению с соответствующими показателями в подгруппе женщин, не получивших лечение, а также тенденция снижения случаев рождения детей в асфиксии у пролеченных женщин. Кроме того, установлено повышение риска рождения детей с экстремально низкой массой тела и мертворождаемости у женщин, не получавших лечение, препятствующего прогрессированию дисфункции эндотелия.

Таким образом, женщины, перенесшие коронавирусную инфекцию в первом триместре беременности, относятся к группе риска по неблагоприятным акушерским и перинатальным исходам. Повышение частоты осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия диктует необходимость проведения профилактического лечения для снижения частоты осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия и предотвращения прогрессирования дисфункции эндотелия, что улучшает акушерские и перинатальные исходы.

ВЫВОДЫ

1. Установлена прямая корреляционная связь средней силы между частотой анемии ($r=0,254$), заболеваний почек ($r=0,270$) и заболеваемостью COVID-19. Каждая 4-я женщина, перенесшая короновиральную инфекцию, были первородящими. Среди беременных, перенесших короновиральную инфекцию легкая степень (90%) была зарегистрирована в 9 раз чаще, чем средне-тяжелая степень (10%) [4-А].

2. Перенесенный в первом триместре беременности COVID-19 статистически значимо ($p<0,05$; $p<0,001$) повышает частоту нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» (хи-квадрат - 6,312) и преэклампсий (хи-квадрат-34,023) по сравнению с женщинами, не болевшими короновиральной инфекцией. Установленная сильная положительная корреляционная связь между степенью тяжести перенесенного COVID-19 в первом триместре беременности и частотой тяжелой преэклампсии в третьем триместре беременности (нормированное значение коэффициента Пирсона =0,64) подтверждает ведущую роль дисфункции эндотелия в патогенезе инфекции и преэклампсии [3-А, 9-А].

3. Средние параметры систоло-диастолического отношения в артерии пуповины ($3,56\pm 0,71$) и маточных артериях ($2,23\pm 0,22$) у беременных после перенесенного COVID—19 статистически значимо повышаются по сравнению с соответствующими показателями у здоровых беременных ($1,89\pm 0,03$; $2,91\pm 0,35$). Более выраженные нарушения установлены при перенесенной средне-тяжелой форме COVID-19, проявляющиеся статистически значимыми различиями всех уголнезависимых показателей как в маточных артериях, так и в артерии пуповины по сравнению с соответствующими показателями у женщин, перенесших легкую форму COVID-19. Относительно сильная корреляционная зависимость (нормированный коэффициент Пирсона=0,408) частоты нарушений кровотока в различных звеньях системы «мать-плацента-плод» в зависимости

от степени тяжести перенесенного COVID-19 подтверждают, что степень тяжести плацентарной недостаточности зависит от степени тяжести перенесенного COVID-19[3-А, 9-А].

4. Выявленное статистически значимое ($p < 0,001$) повышение среднего уровня Д-димера ($458,8 \pm 11,8$ нг/мл) у женщин после перенесенного COVID-19 по сравнению с соответствующим показателем у женщин не болевших COVID-19 ($184,7 \pm 7,6$ нг/мл) подтверждает гиперкоагуляционное воздействие коронвирусной инфекции на состояние свертывающей системы крови[6-А].

5. Статистически значимых различий в средних уровнях фибрина, фибриногена при сравнении соответствующих показателей женщин болевших COVID-19 ($12,7 \pm 0,1$ г/л) и женщин, не болевших COVID-19 ($13 \pm 0,4$) не установлено ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии гипокоагуляционного воздействия коронвирусной инфекции на состояние свертывающей системы крови[6-А].

6. У женщин, перенесших коронвирусную инфекцию по сравнению с соответствующими показателями беременных, не болевших COVID-19, статистически значимо ($p < 0,05$; хи-квадрат 4,079) увеличивается количество преждевременных родов (16,3% и 0%), отсутствуют различия ($p > 0,05$) среднего объема кровопотери ($347,5 \pm 30,2$ мл. и $358,4 \pm 45,5$ мл.), не повышается ($p > 0,05$) частота кесарева сечения ($15 \pm 3,9\%$ и $18,1 \pm 0,4\%$) [4-А, 8-А].

7. Перинатальные исходы новорожденных женщин, перенесших COVID-19, характеризуются увеличением перинатальной смертности (7 случаев) по сравнению с соответствующим показателем у женщин, не болевших коронвирусной инфекцией (0 случаев) [1-А].

8. Профилактическое лечение женщин после перенесенного COVID-19 статистически значимо (критерий хи-квадрат -11,7 и 5,7; $p < 0,001$; $p < 0,05$) снижает частоту тяжелой преэклампсии (4,7%), нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока (20,9%) по сравнению с соответствующими показателями женщин, не получивших лечения (37,8% и 48,6%).

Профилактическое лечение более эффективно в случаях перенесенной легкой формы новой коронавирусной инфекции, что подтверждается статистически значимыми различиями (точный критерий Фишера 0,05; критерий хи-квадрат 15,3) в частоте тяжелой преэклампсии (0%), нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» (6,1%) по сравнению с соответствующими показателями после перенесенной средне-тяжелой формы коронавирусной инфекции (20% и 70% соответственно) [5-А,7-А].

9. Эффективность дипиридамола для коррекции свертывающей системы крови доказывает статистически значимое снижение ($t=3,2$; $p<0,05$) среднего уровня Д-димера ($394,2 \pm 15,7$ нг/мл) по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($458,8 \pm 11,8$ нг/мл) [7-А,10-А].

10. У женщин, получивших профилактическое лечение частота кесаревых сечений меньше в 3 раза, чем у женщин, не получивших лечение, что доказывает положительное влияние проведенной терапии на акушерские исходы [5-А,7-А].

11. Профилактическое лечение улучшает перинатальные исходы: статистически значимо ($p<0,05$) увеличивается количество новорожденных в весовых категориях выше 3000 грамм (74,4%), снижается риск мертворождаемости ($RRR=1,6$) и рождения детей с экстремально низкой массой тела ($RRR=0,8$) [2-А, 5-А, 7-А].

Практические рекомендации

1. Всем женщинам, перенесшим коронавирусную инфекцию в первом триместре беременности, необходимо проводить лабораторное исследование, включающее определение Д-димера.

2. Всем женщинам, перенесшим коронавирусную инфекцию в первом триместре беременности, показано динамическое наблюдение за состоянием плода – доплерометрия, начиная с 26 недель беременности 1 раз в месяц в случае отсутствия нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод», при наличии нарушений кровотока - по показаниям.

3. Всем женщинам с высоким уровнем Д-димера показана терапия для профилактики тромбоэмболических осложнений во время беременности. При повышенном уровне Д-димера показано назначение препаратов, обладающих антиагрегантным и ангиопротективным действием (дипиридамол 1х3 раза в течение 1 месяца).
4. Всем беременным, перенесшим короновирусную инфекцию в первом триместре беременности, показана профилактика усугубления дисфункции эндотелия, включающая донатор оксида азота (с 13 по 17 недели беременности по 1 ст.л. питьевой тивортинх3 раза в день во время еды), антиоксиданты (с 13 по 17 недели беременности витамин Е 400 МЕ х1 раз утром).
5. В период эпидемий короновирусных инфекций организаторам перинатальной службы необходимо планировать койки в детском отделении интенсивной терапии, учитывая повышающуюся частоту преждевременных родов.
6. Новорожденным матерей, перенесших новую короновирусную инфекцию в первом триместре беременности, грудное вскармливание не противопоказано.
7. Установлено повышение частоты преждевременных родов у женщин после перенесенного COVID-19 в первом триместре беременности. Поэтому женщинам перенесшим короновирусную инфекцию, показано ультразвуковое исследование в сроке 24 недели для определения длины шейки матки. При длине шейки матки меньше 25 мм и наличие угрожающих явлений преждевременных родов (боли внизу живота и возбудимость матки), провести профилактику преждевременных родов – назначить дюфастон по 100 мг х 1 раз в день на период до снятия симптомов угрозы прерывания беременности и удлинения шейки матки больше 25 мм. отмена дюфастона должна проводиться постепенно
8. Всем беременным в период эпидемий короновирусных инфекций проводить консультирование по методам неспецифической профилактики

заражаемости инфекцией – носить маски, часто мыть руки мылом и использовать для обработки рук антисептики, избегать контактов с инфицированными людьми, избегать посещения мест скопления людей, часто проветривать помещения и укреплять иммунитет здоровым образом жизни (правильное питание, своевременный отдых, здоровый ночной сон).

Список литературы

- [1] COVID-19, септический шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови / **В. О. Бецадзе**, Д. О. Хизроева, А. Д. Макацария [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2020. – №75 (3). – С. 214-225.
- [2] **Абдуллаев Р. Ю. О.** Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Р. Ю. О. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // Consilium Medicum. – 2020. – №11. – С. 51-55.
- [3] **Абдурахманова Ф. М.** Респираторно вирусные инфекции нового типа у беременных / Ф. М. Абдурахманова // Материалы научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения» Душанбе. – 2020. – С. 13-14.
- [4] **Анварова Ш. С.** COVID-19 и хронические осложнения сахарного диабета / Ш. С. Анварова, Н. Ф. Ниязова, Б. С. Насырова // Материалы научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения» Душанбе. – 2020. – С. 18-19.
- [5] Антикоагулянтное ведение беременных с коронавирусной инфекцией / **И. А. Лапина**, Ю. Э. Доброхотова, В. В. Таранов, Т. Г. Чирвон // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2020. – №4 – С. 109-113.
- [6] **Артымук Н. В.** Дискуссионные вопросы рекомендаций по ведению беременных с COVID-19 / **Н. В. Артымук**, Т.Е. Белокриницкая // Женское здоровье и репродукция. – 2020. – №2 (45). – С. 2.
- [7] **Ахмеджанова М. Ш.** Влияние вируса COVID-19 на работу сердечно-сосудистой системы / М. Ш. Ахмеджанова, М. М. Ахмедова // Материалы научно-практической конференции «Коронавирусная

инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения» Душанбе. – 2020. – С. 21-22.

- [8] **Береговенко Д. А.** Особенности COVID-19 у беременных и новорожденных // Д. А. Береговенко, А. Ю. Горова, А. С. Ляшенко // Студенческий. – 2020. – №42-1 (128). – С. 89-93.
- [9] **Берёза К. В.** Осложнения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с пневмониями (обзор литературы) / К. В. Берёза, И. В. Жуковец., И. А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – №76. – С. 126-132.
- [10] Влияние новой коронавирусной инфекции на сексуальную функцию женщин. Обзор литературы / **Н. В. Артымук**, М. Н. Сурина, А. В. Аталян, А. Д. Моамар // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – Т. 5. – №4. – С. 126-132.
- [11] **Воропаев Д. Д.** Частота встречаемости различных форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин / Д. Д. Воропаев, А. И. Кошкина // В сборнике: Неделя науки – 2020. Материалы Международного молодёжного форума. – 2020. – С. 12-14.
- [12] **Гончарова М. А.** Новая коронавирусная инфекция SARS-COV-2: влияние на течение беременности / М. А. Гончарова, Ю. А. Петров // Главный врач Юга России. – 2020. – №4 (74). – С. 27-31.
- [13] Д-димер у больных COVID-19 с различной температурой тела в дебюте заболевания / **И. А. Матвеев**, Т. А. Матвеева, А. С. Завалина [и др.] // В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов. Материалы XI Терапевтического форума. г. Тюмень. – 2020. – С. 53-55
- [14] **Джураев М. Н.** Некоторые концепции о патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19 / М. Н. Джураев, С. К. Хокимов, Н. И. Каримова // Материалы научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология,

диагностика и современные возможности лечения» Душанбе. – 2020. – С. 58-59.

- [15] **Жуковская С. В. Мл.** Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных: диагностика, особенности течения, принципы родоразрешения и ведения послеродового периода / С. В. Мл. Жуковская, Л. Ф. Можейко, С. В. Жуковская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10. – №2. – С. 118-137.
- [16] **Исмаилова И. В.** Особенности влияния COVID-19 на организм беременной женщины / И. В. Исмаилова // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2020. – №11-1 (50). – С. 70-73.
- [17] **Кабанов А. А.** Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникшее при этом поражение легочной ткани –вариантом ангиогенного отека легких /А. А. Кабанов, Д. Г. Дерибин // Вестник РАМН. – 2020. – №75(2). – С. 15-19.
- [18] **Калиматова Д. М.** Особенности течения беременности и родов при инфекции COVID-19 / Д. М. Калиматова, Ю. Э. Доброхотова // Практическая Медицина. – 2020. – Т.18. – №2. – С. 6-11
- [19] **Ковальчук А. С.** Течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременной (клинический случай) / А. С. Ковальчук, А. Н. Кучерявенко // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – №33. – С. 75-79.
- [20] **Мухаммадиева С. М.** Исходы беременности и родов при острой вирусной инфекции, пневмонии и COVID-19 / С. М. Мухаммадиева, Б. Т. Мирзабекова, Г. А. Ахмеджанова // Материалы научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения» Душанбе. – 2020. – С. 117-119.
- [21] Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и группы риска в акушерстве и гинекологии / **А. Д. Макацария**, В. О. Бицадзе, Д. Х.

- Хизроева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – №2. – С. 159-162.
- [22] Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего востока / **Н. В. Артымук**, Т. Е. Белокриницкая, О. С. Филиппов, Е. М. Шифман // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. №2. – С. 41-48.
- [23] Новая короновирусная инфекция и беременность / **К. А. Оганян**, К. В. Шаперо, А. М. Савичева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – №6. – С. 71-80.
- [24] Новый коронавирус SARS-COV-2 и беременность: обзор литературы/ **Т. В. Припутневич**, А. Б. Гордеев, Л. А. Любасовская, Н. Е. Шабанова // Акушерство и гинекология. – 2020. – №5. – С. 6-12.
- [25] **Оздоева И. М. Б.** Беременность и роды у женщин, инфицированных COVID-19 / **И. М. Б. Оздоева**, Ю. А. Петров, А. Д. Купина // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2020. – №4 (37). – С. 57-62.
- [26] Особенности ведения беременности, родов и послеродового периода при короновирусной инфекции COVID-19 // Методические рекомендации. – Душанбе. – 2020. – С. 64.
- [27] Особенности течения COVID-19 у беременных дальнего востока и сибиря / **Т. Е. Белокриницкая**, Н. В. Артымук, О. С. Филиппов, Е. М. Шифман // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – №3. – С. 85-91.
- [28] Особенности течения беременности, акушерская и терапевтическая тактика при новой короновирусной 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.
- [29] Оценка течения беременности, родов и состояния плода у женщин с COVID-19 / **В.А. Вуколова**, Е. В. Енькова, Ю. С. Рыжиков [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. №6. – С. 56-62.

- [30] **Петров Ю. А.** Новая коронавирусная инфекция и беременность / **Ю. А. Петров, А. Е. Шаталов, А. Д. Купина** // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – №2 (44). – С. 8-12.
- [31] **Припутневич Т. В.** Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы / Т. В. Припутневич, А. Б. Гордеев, Л. А. Любосовская // Акушерство и гинекология. – 2020. - №5. – С. 6-12.
- [32] **Радынова С. Б.** Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и беременность / С.Б. Радынова, Ю.С. Болькина // Дневник науки. – 2020. – №10 (46). – С. 3.
- [33] **Рахмонов Д. Т.** Клинические особенности течения коронавирусной инфекции у больных с хроническим обструктивным бронхитом / Д. Т. Рахмонов, Б. Э. Расулов, Р. Д. Джамолова // Материалы научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения» Душанбе. – 2020. – С. 156-157.
- [34] **Саторов С.** Общая информация о коронавирусах и коронавирусной инфекции / С. Саторов, З. С. Бобоходжаева, С. Т. Ибодзода // Материалы научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения» Душанбе. – 2020. – С. 188-189.
- [35] Случай стремительного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной / **В.Ф. Беженарь, И.Е. Зазерская, А.Н. Кучерявенко** [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – №1. – С. 186-193.
- [36] **Сугрובה А.А.** Особенности гомеостаза у беременных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А.А. Сугрובה, Л.И. Трубникова, М.Л. Албутова // В сборнике: Актуальные вопросы медицины. Сборник статей II Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 53-55.

- [37] **Шевелева Д.И.** Особенности течения вирусной инфекции COVID-19 при беременности / Д.И. Шевелева, А.В. Романовская, Н.Ф.Хворостухина // Практическая медицина. 2020. – Т. 18. – №6. С. 20-23.
- [38] Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии / **В.В. Рассохин**, А.В. Самарина, Н.А. Беляков, Т.Н. Трофимова, О.В. Лукина, П.В. Гаврилов, О.А. Гриненко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12. – №2. – С. 7-30.
- [39] Эпидемиология, характеристика и влияние COVID-19 на детей, подростков и беременных женщин / **О. Ирфан**, К.Танг, М. Арии, З.А. Бхутта // ПФ. – 2020. – №4. – С. 352-359.
- [40] A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection / **M. C. Sharps**, D. J. L. Hayes, S. Lee [et al.] // Placenta. – 2020. – Vol. 101. – P. 13–29.
- [41] A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth / **F. Elshafeey**, R. Magdi, N. Hindi [et al.] // International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 150 (1). – P. 47-52.
- [42] **Ahmed S.** Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad / S. Ahmed, O. Zimba, A. Y. Gasparyan // Clinical rheumatology. – 2020. – Vol. 39 (9). – P. 2529-2543.
- [43] An Immunological Perspective: What Happened to Pregnant Women After Recovering From COVID-19? / **S. Zhao**, T. Xie, L. Shen [et al.] // Frontiers in immunology. – 2021. – Vol. 12.
- [44] Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province / **L. Zhang**, Y. Jiang, M. Wei [et al.] // Zhonghua fu chan ke za zhi. – 2020. – Vol. 3 (55). – P. 166–171.
- [45] Anticoagulation in critically ill patients on mechanical ventilation suffering from COVID-19 disease, The ANTI-CO trial: A structured

- summary of a study protocol for a randomised controlled trial / **N. Kharma**, S. Roehrig, A. A. Shible [et al.] // *Trials*. – 2020. –21 (1) – P. 769.
- [46] **Bellos, I.** Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis / **I. Bellos**, A. Pandita, R. Panza // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2021. – Vol. 256. – P. 194-204.
- [47] **Benhamou D.** Obstetric Anaesthesia and Critical Care Club Working Group. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients / D. Benhamou, H. Keita, A. S. Ducloy-Bouthors // *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. – 2020. – Vol. 39 (3). – P. 351-353.
- [48] Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 13 States, March 1-August 22, 2020 / **MJ. Delahoy**, M. Whitaker, A. O'Halloran [et al.] // *Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. - Vol. – 69 (38). – P. 1347-1354
- [49] Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers / **R. Khoury**, PS. Bernstein, C. Debolt [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 2 (136). – P. 273–282.
- [50] 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 (Clinical research ed.)*. – 2020. – Vol. 369.
- [51] Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020 / **S. Ellington**, P. Strid, VT. Tong [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – Vol. 69 (25). – P. 769-775.
- [52] **Chi J.** Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review / J. Chi,

- W. Gong, Q. Gao // Archives of gynecology and obstetrics. – 2021. – Vol. 2 (303). – P. 337–345.
- [53] Clinical analysis of ten pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study / **D. Cao**, H. Yin, J. Chen [et al.] // International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 95. – P. 294-300.
- [54] Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children / **H. Liu**, F. Liu, J. Li [et al.] // The Journal of infection. – 2020. Vol. 5 (80). – P. e7–e13.
- [55] Clinical and immunologic features among COVID-19-affected mother-infant pairs: antibodies to SARS-CoV-2 detected in breast milk / **X. Gao**, S. Wang, W. Zeng [et al.] // New Microbes and new Infections. – 2020. – Vol. 37.
- [56] Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records / **H. Chen**, J. Guo, C. Wang [et al.] // Lancet. – 2020. – 395 (10226). – P. 809-815.
- [57] Clinical Characteristics and Neonatal Outcomes of Pregnant Patients With COVID-19: A Systematic Review / **M. M. Islam**, T.N. Poly, B.A. Walther [et al.] // Frontiers in medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 573468.
- [58] Clinical Characteristics and Neonatal Outcomes of Pregnant Patients With COVID-19: A Systematic Review. Front Med (Lausanne) / **S. Atique**, H. Salmani, B. Alsinglawi [et al.] // Frontiers in medicine. – 2020 – Vol. 7. – P. 573468.
- [59] Clinical Characteristics and Outcomes of Childbearing-Age Women With COVID-19 in Wuhan: Retrospective, Single-Center Study / **L. Wei**, X. Gao, S. Chen [et al.] // Journal of medical Internet research. – 2020. – Vol. 8 (22). – P. e19642.

- [60] Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China / **L. Chen**, Q. Li, D. Zheng [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 382 (25)
- [61] Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review / **O. Turan**, A. Hakim, P. Dashraath [et al.] // International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 1 (151). – P. 7–16.
- [62] Clinical course of coronavirus disease-2019 in pregnancy / **A. Pereira**, S. Cruz-Melguizo, M. Adrien [et al.] // Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. – 2020. – Vol. 7 (99). – P. 839–847.
- [63] Clinical course of novel COVID-19 infection in pregnant women / **R. G. Shmakov**, A. Prikhodko, E. Polushkina [et al.] // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. – 2020. – P. 1–7.
- [64] Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study / **R. A. M. Pierce-Williams**, J. Burd, L. Felder [et al.] // American journal of obstetrics & gynecology MFM. – 2020. – Vol. 3 (2). – P. 100-134.
- [65] Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study / **N. Yu**, W. Li, Q. Kang [et al.] // The Lancet. Infectious diseases. – 2020. – Vol. 5 (20). – P. 559–564.
- [66] Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019 / **H. Yang**, G. Sun, F. Tang [et al.] // The Journal of infection. – 2020. – Vol. 1 (81). – P. e40–e44.
- [67] Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019 / **H. Yang**, G. Sun, F. Tang [et al.] // The Journal of infection. – 2020. – Vol. 1 (81).

- [68] Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / **Y.J. Gao**, L. Ye, J.S. Zhang [et al.] // BMC infectious diseases. – 2020. – Vol. 20 (1) – P. 564.
- [69] Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / **V. M. Savasi**, F. Parisi, L Patanè [et al.] // Obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 2 (136). – P. 252–258.
- [70] Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / **J. Moutchia**, P. Pokharel, A. Kerri [et al.] // PLoS one. – 2020. – Vol. 10 (15).
- [71] Clinical Manifestation and Laboratory Characteristics of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women / **C. Wu**, W. Yang, X. Wu [et al.] // Virologica Sinica. – 2020. – Vol. 3 (35). – P. 305–310.
- [72] Clinical manifestations and maternal and perinatal outcomes with COVID-19 / **W. Li**, N. Yu, Q. Kang [et al.] // American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989). – 2020. – Vol. 5 (84).
- [73] 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 (Clinical research ed.) – 2020. – Vol. 370.
- [74] Clinical update on COVID-19 in pregnancy: A review article / **G. A. Ryan**, N. C. Purandare, F. M. McAuliffe [et al.] // The journal of obstetrics and gynecology research. – 2020. – Vol. 8 (46). – P. 1235–1245.
- [75] Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019 / **T. Iba**, J. H. Levy, M. Levi [et al.] // Critical care medicine. – 2020. – Vol. 48 (9). – P. 1358-1364.
- [76] Complicated COVID-19 in pregnancy: a case report with severe liver and coagulation dysfunction promptly improved by delivery / **L. Ronnje**, J. K. Länsberg, O. Vikhareva [et al.] // BMC pregnancy and childbirth. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 511.

- [77] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know / **S. A. Rasmussen**, J. C. Smulian, J. A. Lednicky [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 5 (222). – P. 415–426.
- [78] Coronavirus disease 2019 in children: Clinical & epidemiological implications. / **V. S. Kuttiatt**, P. R. Abraham, R.P. Menon [et al.] // The Indian journal of medical research. – 2020. Vol. 1 & 2 (152). – P. 21–40.
- [79] Coronavirus disease 2019 in pregnancy / **X. Qiancheng**, S. Jian, P. Lingling [et al.] // International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 95. – P. 376–383.
- [80] Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals / **N. Breslin**, C. Baptiste, C. Gyamfi-Bannerman [et al.] // American journal of obstetrics & gynecology MFM. – 2020. – Vol. 2 (2) – P. 100-118.
- [81] Coronavirus disease. (COVID-19) Pandemic / **World Health Organization (WHO)** // <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019>. – 2020.
- [82] COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection in Pregnancy: A Systematic Review / **H. Akhtar**, C. Patel, E. Abuelgasim, A. Harky // Gynecologic and obstetric investigation. – 2020. – Vol. 85 (4). – P. 295-306.
- [83] COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy / **E. Vlachodimitropoulou Koumoutsea**, A. J. Vivanti, N. Shehata [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2020. – Vol. 18 (7). – P. 1648-1652.
- [84] COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission / **E. Pettiroso**, M. Giles, S. Cole, M. Rees // The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. – 2020. – Vol. 5 (60). – P. 640–659.

- [85] COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission / E. Pettirosso, M. Giles, S. Cole [et al.] // *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. – 2020. – Vol. 5 (60). – P. 640–659.
- [86] COVID-19 and pregnancy: a review of current knowledge / **P. Maleki Dana**, F. Kolahdooz, F. Sadoughi [et al.] // *Le infezioni in medicina*. – 2020. – Vol. suppl 1 (28). P. 46–51.
- [87] COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes / **K. P. Muyayalo**, D.-H. Huang, S.-J. Zhao [et al.] // *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y.: 1989). – 2020. – Vol. 5 (84).
- [88] COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction / **N. Jaiswal**, M. Puri, K. Agarwal [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2021. – Vol. 259. – P. 7–11.
- [89] 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.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2020. – Vol. 18 (11). – P. 3086-3098.
- [90] COVID-19 HD Study Group. Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low Low-Molecular Weight Heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD): a structured summary of a study protocol / **M. Marietta**, P. Vandelli, P. Mighali [et al.] // *Trials*. – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 574.
- [91] COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis / **G. Capobianco**, L. Sadari, S. Aliberti [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2020. – Vol. 252. – P. 543-558.

- [92] COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes / **A. K. Mostaured**, K. Nuruzzaman. M. Golam [et al.]. – Bangladesh. – 2020. – (MedRxiv preprint: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.31.20049304>).
- [93] COVID-19-related disease severity in pregnancy / **JL. Thompson**, LM. Nguyen, KN. Noble, DM. Aronoff // American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989). – 2020. Vol. 5 (84).
- [94] Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review / **F. Parazzini**, R. Bortolus, PA. Mauri [et al.] // International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 1 (150). – P. 41–46.
- [95] **Diriba K.** The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis / K. Diriba, E. Awulachew, E. Getu // European journal of medical research. – 2020. – Vol. 25 (1) – P. 39.
- [96] **Dotters-Katz S.K.** Considerations for Obstetric Care during the COVID-19 Pandemic / S.K. Dotters-Katz, B.L. Hughes // American journal of perinatology. – 2020. – Vol. – 37 (8). – P. 773-779.
- [97] **Düz M. E.** D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis / M. E. Düz, A. Balcı, E. Menekşe // Tuberkuloz ve toraks. – 2020. – Vol. 68 (4). – P. 353-360.
- [98] Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review / **J. Juan**, M.M. Gil, Z. Rong, [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 1 (56). – P. 15–27.

- [99] Elevated levels of D-dimer in patients with COVID-19: prognosis value / **S. Oualim**, S. Abdeladim, A. E. Ouarradi [et al.] // The Pan African medical journal. – 2020. – Vol. Suppl 2 (35). – P. 105.
- [100] **Figueiro-Filho E. A.** COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries / E. A. Figueiro-Filho, M. Yudin, D. Farine // Journal of perinatal medicine. – 2020. – Vol. 9 (48). – P. 900–911.
- [101] **Gujski M.** Current State of Knowledge About SARS-CoV-2 and COVID-19 Disease in Pregnant Women / M. Gujski, E. Humeniuk, I. Bojar // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2020. – Vol. 26.
- [102] Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis / **J. Servante**, G. Swallow, J. G. Thornton [et al.] // BMC pregnancy and childbirth. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 108.
- [103] Immune thrombocytopenia flare with mild COVID-19 infection in pregnancy: A case report / **G. Nesr**, C. Garnett, C. Bailey [et al.] // British journal of haematology. – 2020. – Vol. 190 (3). – P. e146-e148.
- [104] Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / **F. Di Toro**, M. Gjoka, G. Di Lorenzo [et al.] // Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 1 (27). – P. 36–46.
- [105] Impact of COVID-19 on Pregnancy / **P.-L. Wang**, YY Liu, CH Wu [et al.] // International journal of medical sciences. – 2021. – Vol. 3 (18). – P. 763–767.
- [106] Impact of COVID-19 on pregnancy and delivery - current knowledge / **A. Krupa**, M. Schmidt, K. Zborowska [et al.] // Ginekologia polska. – 2020. – Vol. 9 (91). – P. 564–568.

- [107] Increased placental expression of angiotensin-converting enzyme 2, the receptor of SARS-CoV-2, associated with hypoxia in twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) / **Q. Mao**, S. Chu, S. Shapiro [et al.] // *Placenta*. – 2021. – Vol. 105. – P. 7–13.
- [108] Intraoperative coagulopathy during cesarean section as an unsuspected initial presentation of COVID-19: a case report / **K. E. Kinsey**, E. Ganz, S. Khalil, L. Brustman // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 481.
- [109] Is COVID-19 Similar in Pregnant and Non-Pregnant Women? / **M. Selim**, S. Mohamed, M. Abdo [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 6 (12). – P. e8888.
- [110] **Komine-Aizawa S.** Placental barrier against COVID-19 / // *Placenta*. – 2020. – (99). – P. 45–49.
- [111] **Kucirka L. M.** Severity of COVID-19 in pregnancy: A review of current evidence / **L. Kucirka M.**, A. Norton, J. S. Sheffield // *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*. – 2020. – Vol. 5 (84).
- [112] Laboratory Abnormalities in Pregnant Women with Novel Coronavirus Disease 2019 / **L. Shi**, Y. Wang, H. Yang [et al.] // *American journal of perinatology*. – 2020. – Vol. 37 (10). – P. 1070-1073.
- [113] **Lu A. C.** Elective Surgery and COVID-19 / A. C. Lu, A. M. Burgart // *Annals of Surgery*. – 2020. – Vol. 6 (272). – P. e291–e295.
- [114] Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: a prospective cohort study / **R. Pirjani**, R. Hosseini, T. Soori [et al.] // *Journal of travel medicine*. – 2020. – Vol. 7 (27).
- [115] Maternal and perinatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated with COVID-19 in Kuwait / **A. Ayed**, A. Embaireeg, A. Benawadh [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2020. – Vol. 1 (20). – P. 754.

- [116] Maternal and Perinatal Outcomes in Patients with Suspected COVID-19 and Their Relationship with a Negative RT-PCR Result / **Y. Cuñarro-López**, Ó. Cano-Valderrama, P. Pintado-Recarte [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 11 (9).
- [117] Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection / **WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19** // Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 2 (57). – P. 232–241.
- [118] Maternal death due to COVID-19 / **S. Hantoushzadeh**, A. A. Shamshirsaz, A. Aleyasin [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 1 (223). – P. 109.e1-109.e16.
- [119] Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes With COVID-19: A Multicenter Study of 242 Pregnancies and Their 248 Infant Newborns During Their First Month of Life / **M. A. Marín Gabriel**, M. Reyne Vergeli, S. Caserío Carbonero [et al.] // The Pediatric infectious disease journal. – 2020. – Vol. 12 (39). – P. e393–e397.
- [120] Maternal-Neonatal Dyad Outcomes of Maternal COVID-19 Requiring Extracorporeal Membrane Support: A Case Series / **K. M. Douglass**, K. M. Strobel, M. Richley [et al.] // American journal of perinatology. – 2021. – Vol. 38 (1). – P. 82-87.
- [121] **Naidoo N.** Maternal endothelial dysfunction in HIV-associated preeclampsia comorbid with COVID-19: a review / N. Naidoo, J. Moodley, T. Naicker // Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension. – 2021. - Vol. 44 (4). – P. 386-398.
- [122] Neonatal Late Onset Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 / **D. Buonsenso**, S. Costa, M. Sanguinetti [et al.] // American journal of perinatology. – 2020. – Vol. 37 (8). – P. 869-872.

- [123] Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review) / **D. Petrakis**, D. Margină, K. Tsarouhas [et al.] // *Molecular medicine reports*. – 2020. – Vol. 1 (22). – P. 9–19.
- [124] Obstetric Hemorrhage Risk Associated with Novel COVID-19 Diagnosis from a Single-Institution Cohort in the United States / **M. J. Wang**, M. Schapero, R. Iverson [et al.] // *American journal of perinatology*. – 2020. – Vol. 37 (14). – P. 1411-1416.
- [125] Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / **D. Di Mascio**, A. Khalil, G. Saccone [et al.] // *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. – 2020. – Vol. 2 (2). – P. 100-107.
- [126] Outpatient Assessment and Management for Pregnant Women With Suspected or Confirmed Novel Coronavirus (COVID-19) / **Society for Maternal-Fetal Medicine ACOG-SMFM** // *American Journal of Obstetrics and Gynecologists*. – 2020. – Vol. 19.
- [127] Physiological changes in pregnancy / **P. Soma-Pillay**, C. Nelson-Piercy, H. Tolppanen, A. Mebazaa // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2016. – Vol. 27 (2). – P. 89-94.
- [128] Placental Pathology in COVID-19 / **E. D. Shanes**, L. B. Mithal, S. Otero [et al.] // *American journal of clinical pathology*. – 2020. – Vol. 1 (154). – P. 23–32.
- [129] Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19 / **L. Gao**, J. Ren, L. Xu [et al.] // *Diagnostic pathology*. – 2021. – Vol. 1 (16). – P. 8.
- [130] Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease / **A. L Hsu.**, M. Guan, E. Johannesen [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 2 (93). – P. 1038–1044.
- [131] Preeclampsia and the crucial postpartum period for Covid-19 infected mothers: A case report / **F. Azarkish**, F. Sheikhi, Z. Mirkazehi [et al.] // *Pregnancy hypertension*. – 2021. – Vol. 23. – P. 136-139.

- [132] Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study / **M. Mendoza**, I. Garcia-Ruiz, N. Maiz [et al.] // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2020. – Vol. 11 (127). P. 1374–1380.
- [133] Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study / **M. Prabhu**, K. Cagino, KC. Matthews [et al.] // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2020. – Vol. 12 (127). – P. 1548–1556.
- [134] Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection / **E. H. Adhikari**, W. Moreno, A.C. Zofkie [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3 (11) – P. e2029256.
- [135] Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx) / Martinez- **R. J. Portilla**, A. Sotiriadis, C. Chatzakis [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 2 (57). – P. 224–231.
- [136] Prevalence and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Illness in Symptomatic Pregnant and Postpartum Women Stratified by Hispanic Ethnicity / **I. T. Goldfarb**, M. A. Clapp, M.D. Soffer [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 2 (136). P.300–302.
- [137] Prone Positioning for Pregnant Women With Hypoxemia Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / **M. C. Tolcher**, J. R. McKinney, C. S. Eppes [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 2 (136). – P. 259–261.
- [138] Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden / **J. Collin**, E. Byström, A. Carnahan,

- M. Ahrne. // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 99 (7) – P. 819-822.
- [139] Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths: A Systematic Review / **K. K. Mackey**, C. K. Ayers, K. K. Kondo // *Annals of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 174 (3) – P. 362 -373.
- [140] Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review / **B. J. F. Huntley**, ES. Huntley, D. Di Mascio [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 2 (136). – P. 303–312.
- [141] Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19 / **D. Di Mascio**, C. Sen, G. Saccone [et al.] // *Journal of perinatal medicine*. – 2020. – Vol. 9 (48). – P. 950–958.
- [142] **Rostami M.** D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review / M. Rostami, H. Mansouritorghabeh // *Expert review of hematology*. – 2020. – Vol. 13 (11). – P. 1265-1275.
- [143] SARS-CoV-2 and Pregnancy: A Review of the Facts / **RM. Czeresnia**, ATA. ISW. Trad, Britto [et al.] // *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. – 2020. – Vol. 42 (9). – P. 562-568.
- [144] Sars-CoV-2 in pregnancy: Why is it better than expected? / **T. Ghi**, E. Di Pasquo, A. Mekinian // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2020. – Vol. 25 – P. 476-478.
- [145] SARS-CoV-2 Infection Among Hospitalized Pregnant Women: Reasons for Admission and Pregnancy Characteristics - Eight U.S. Health Care Centers, March 1-May 30, 2020 / **L. Panagiotakopoulos**, TR. Myers, J. Gee [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – Vol. 38 (69). – P. 1355–1359.

- [146] SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review / **K. Narang**, A. L. Enninga, M. D. S. K. Gunaratne [et al.] // Mayo Clinic proceedings. – 2020. – Vol. 8 (95). – P. 1750–1765.
- [147] SARS-COV-2 infection during pregnancy, a risk factor for eclampsia or neurological manifestations of COVID-19? Case report / **A. Garcia Rodriguez**, S. Marcos Contreras, S. M. Fernandez Manovel [et al.] // MC pregnancy and childbirth. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 587.
- [148] SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes / **A. Khalil**, E. Kalafat, C. Benlioglu [et al.] // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 25. – P. 100446.
- [149] SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication of maternal COVID-19 / **L. Linehan**, K. O'Donoghue, S. Dineen [et al.] // Placenta. – 2021. – Vol. 104. – P. 261–266.
- [150] **Schwartz D. A.** An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes / D. A. Schwartz // Archives of pathology & laboratory medicine. – 2020. – Vol. 7 (144). – P. 799–805.
- [151] **Schwartz D. A.** Characterizing COVID-19 maternal-fetal transmission and placental infection using comprehensive molecular pathology / D. A. Schwartz, K. M. Thomas // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 60.
- [152] **Schwartz D. A.** Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2 / D. A. Schwartz, D. Morotti // Viruses. – 2020. – Vol. 11 (12).
- [153] **Schwartz D. A.** Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. // D. A. Schwartz, A. L. Graham // Viruses. – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 194.

- [154] Severe Coronavirus Infections in Pregnancy: A Systematic Review / **RR Galang**, K Chang, P Strid [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 2 (136). – P. 262–272.
- [155] Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission / **M.C. Alzamora**, T. Paredes, D. Caceres [et al.] // *American journal of perinatology*. – 2020. – Vol. 37 (8) – P. 861-865.
- [156] Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be downplayed / **M. Westgren**, K. Pettersson, H. Hagberg, G. Acharya // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2020. – T. 99. Vol. 7. – P. 815–816.
- [157] **Stanczyk P.** COVID-19 during pregnancy, delivery and postpartum period based on EBM / **P. Stanczyk**, T. Jachymski, P. Sieroszewski // *Ginekologia polska*. – 2020. – Vol. 7 (91). – P. 417–423.
- [158] The clinical course of COVID in pregnancy / **S. Syeda**, C. Baptiste, N. Breslin [et al.] // *Seminars in perinatology*. – 2020. – Vol. 44 (7). – P. 151284.
- [159] Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization / **M. C. Smithgall**, X. Liu-Jarin, D. Hamele-Bena [et al.] // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 6 (77). – P. 994–999.
- [160] Thrombotic microangiopathy, DIC-syndrome and COVID-19: link with pregnancy prothrombotic state / **A. D. Makatsariya**, E. V. Slukhanchuk, V. O. Bitsadze [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2020. – July. – P. 1-9.
- [161] **Uygun-Can B.** Clinical Properties and Diagnostic Methods of COVID-19 Infection in Pregnancies: Meta-Analysis / B. Uygun-Can, B. Acar-Bolat // *BioMed research international*. – 2020. – Vol. 2020.

- [162] **Wang Z.** Clinical characteristics and laboratory results of pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China / Z. Wang, Z. Wang, G. Xiong // International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 150 (3) – P. 312-317.
- [163] **Zaigham M.** Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies / M. Zaigham, O. Andersson // Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. – 2020. – Vol. 7 (99). – P. 823–829.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах:

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК при Президенте РФ

[1-А.] Гадоева.Т.Х. Перинатальные исходы у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности [Текст] / Т.Х. Гадоева // <<СИМУРГ>>. -2021.-12(4).-С. 49-52

[2-А.] Гадоева Т.Х. Вакцинация от новой короновиральной инфекции беременных женщин в период пандемии COVID-19. [Текст]/ М.Я Камилова, Г.К. Давлатзода, Ф.Р. Ишан-Ходжаева, Т.Х Гадоева // <<СИМУРГ>>. 11(3) 2021.-С.110-114.

[3-А.] Гадоева Т.Х. Особенности гемодинамической функции плаценты беременных, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности [Текст] / М.Я.Камилова, Т.Х. Гадоева Т.Х. // Наука и инновации. – 2023. – №3 С. 49-54.

[4-А.] Гадоева Т.Х. Акушерские исходы беременных перенесших COVID-19 в первом триместре беременности [Текст] / Т.Х.Гадоева // <<СИМУРГ>>. 18(2) 2023 С. 110-115.

[5-А.] Гадоева Т.Х. Результаты профилактики осложнений беременности у женщин, перенесших COVID-19 [Текст] / Т.Х.Гадоева // Наука и инновации. – 2023. – №4-С. 5-11.

[6-А.] Гадоева Т.Х. Влияние перенесенной короновиральной инфекции на коагуляционный потенциал беременных женщин [Текст] // Т.Х.Гадоева, М.Я.Камилова // <<СИМУРГ>> 18(2) 2023 С. 116-121.

Статьи и тезисы в сборниках материалов съездов и конференций

[7-А.] Гадоева Т.Х. Особенности ведения беременности женщин, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности / Т.Х.Гадоева, М.Я.Камилова, Ф.Р.Ишан-Ходжаева, М.М.Юнусова // Материалы 7 съезда акушеров-

гинекологов Республики Таджикистан (26.11.2022 года). Душанбе. – С. 144-150.

[8-А.] Гадоева.Т.Х. Частота кесарева сечения в стационаре 3-го уровня в период пандемии COVID-19. [Текст]/ М.Х. Каландарова, Г.К Давлатзода, Т.Х. Гадоева, Ф.Р. Ишан-Ходжаева, С.У. Арабова.// << Мать и Дитя >>.- 2021. – №3. – С. 26-29.

[9-А.] Гадоева.Т.Х. Особенности течения беременности у женщин перенесших COVID-19 в первом триместре беременности. [Текст] / Г.К.Давлатзода, М.М.Юнусова, Т.Х.Гадоева, Ф.Р.Ишан-Ходжаева, Н.Норматова.//<<Мать и Дитя>>.- 2021. – №3. – С. 22-25.

[10-А.] Гадоева Т.Х. Результаты применения дипирадамола у беременных женщин с плацентарной недостаточностью, реконвалесцентных по COVID-19. [Текст] / Т.Х. Гадоева, А.Б. Мирзоева, М.Я. Камилова, З.К. Бойматова, Ф.Р. Ишан-Ходжаева. // <<Мать и Дитя>>. – 2021. – №3. – С. 18-21.

Доклады на съездах и конференциях

1. Гадоева Т.Х. Особенности ведения беременных женщин перенесших COVID-19 в первом триместре беременности. Материалы VII СЪЕЗДА акушеров-гинекологов РТ (с международным участием). г. Душанбе. (26.11.2022г.)

2. Гадоева Т.Х. Перинатальные исходы у женщин перенесших COVID-19 в первой половине беременности. XVII научно-практическая конференция молодых ученых и студентов. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. <<Актуальные вопросы современных научных исследований >> г. Душанбе. (29.04.2022г.)