

На правах рукописи

ПЕТРОВА

Ульяна Леонидовна

**ВЛИЯНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ
БЕРЕМЕННОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2,
НА АКУШЕРСКИЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор физико-математических наук

Шмаков Роман Георгиевич
Франкевич Владимир Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Беженарь Виталий Федорович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России;

Тезиков Юрий Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация:

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России

Защита состоится «20» июня 2023г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Petrova%20UL-disser.pdf?1293788976>

Автореферат разослан «___»_____2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Острые респираторные вирусные инфекции занимают лидирующую позицию среди инфекционных заболеваний. В конце 2019 года началась эпоха новой коронавирусной инфекции, которая достигла масштаба пандемии. Инфекция COVID-19 - острое инфекционное заболевание, вызванное РНК-содержащим вирусом рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae. Учитывая стремительный рост заболеваемости и молниеносное распространение вируса по всему миру, фокус внимания научных исследований закономерно сместился на изучение данного патогена и последствий его влияния на здоровье человечества (WHO, 2020).

Особое опасение представляют группы риска повышенной восприимчивости и тяжелого течения инфекции COVID-19, к которым относят беременных. Существующие данные о влиянии вируса на акушерские и неонатальные исходы, а также вероятность внутриутробной передачи имеют противоречивый характер (Allotey J. et al, 2020; La Verde M. et al. 2021).

Плацента является «подушкой безопасности» для плода и играет важную роль в его защите от патогенов. Проникновение вируса в клетку возможно благодаря взаимодействию спайкового белка (S) с АПФ2 /TMPRSS2. Было обнаружено, что оба белка экспрессируются в материнско-плодовом интерфейсе.

Актуальность приобретает поиск и использование новых технологий диагностики и профилактики заболеваний. К таким технологиям относятся омикс-технологии. Метаболомные исследования наиболее точно и всесторонне описывают молекулярный фенотип биологического объекта. С помощью данного метода исследования возможно определение метаболических путей, характеризующих патологический процесс, что в дальнейшем может помочь в изучении патогенеза и служить ориентиром для разработки целевых методов лечения (Su Y. et al, 2020).

За время пандемии вирус SARS-CoV-2 неоднократно мутировал и

вызывал новые вспышки с широким диапазоном клинического течения инфекции от бессимптомного до злокачественного с летальным исходом. Учитывая, что циркуляция вируса в природе продолжается и отсутствуют гарантии, защищающие человечество от возникновения новых штаммов с тяжелой эпидемией, а также наличие пробелов в знаниях о влиянии перенесенной инфекции COVID-19 во время беременности на акушерские, неонатальные исходы и изменения метаболомного профиля определили актуальность и научный интерес данного исследования.

Цель исследования

Разработка акушерской тактики и оценка акушерских и неонатальных исходов у пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности, на основании клинико-лабораторных исследований, в том числе изучения метаболомного профиля в системе «мать-плацента-плод»

Задачи исследования

1. На основании ретро- и проспективного исследования выявить факторы риска инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения инфекции COVID-19 у беременных
2. Изучить особенности течения беременности у пациенток проспективной группы, переболевших инфекцией COVID-19 во время беременности
3. Оценить состояние здоровья новорожденных и возможность вертикальной трансмиссии вируса SARS-CoV-2 в зависимости от триместра перенесенной инфекции
4. Проанализировать результаты гистологического исследования плацентарной ткани, полученной от родильниц, переболевших инфекцией COVID-19 во время беременности
5. Определить содержание специфических иммуноглобулинов (IgA, G) к SARS-CoV-2 в грудном молоке родильниц, переболевших инфекцией COVID-19 во время беременности
6. Провести сравнительный анализ метаболомного профиля плазмы венозной, пуповинной крови и амниотической жидкости женщин, переболевших

инфекцией COVID-19 во время беременности

7. На основании полученных данных разработать тактику ведения беременности, осложненной инфекцией COVID-19

Научная новизна

У беременных определены факторы риска инфицирования SARS-CoV-2, а также факторы, ассоциированные с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Изучено влияние новой коронавирусной инфекции в зависимости от срока инфицирования на течение беременности, акушерские и неонатальные исходы.

Выявлен риск трансплацентарной передачи вируса SARS-CoV-2 плоду/новорожденному и оценено здоровье новорожденных у матерей с перенесенной инфекцией COVID-19 в различные сроки беременности.

Выявлены патологические изменения в плаценте в результате воздействия вируса SARS-CoV-2 во время беременности в зависимости от срока инфицирования и степени тяжести заболевания.

Оценено содержание специфических иммуноглобулинов (IgA, G) к SARS-CoV-2 в грудном молоке родильниц, переболевших COVID-19 во время беременности.

На большой выборке пациентов впервые проведено расширенное изучение метаболомного профиля целого спектра биологических сред беременной, плода/новорожденного, всеобъемлюще характеризующее систему «мать - плод», в результате которого выявлены ключевые изменения метаболитов, а также определены взаимозависимые изменения в системе «мать-плод» в результате воздействия вируса SARS-CoV-2 во время беременности.

Теоретическая и практическая значимость

Определены факторы, ассоциированные с повышенной восприимчивостью вируса SARS-CoV-2 и тяжелым течением заболевания.

На основании полученных данных разработаны рекомендации по

снижению заболеваемости и тяжелого течения COVID-19 во время беременности, а также разработана тактика ведения беременных с новой коронавирусной инфекцией.

Наши результаты демонстрирует, что внутриутробная передача возможна в единичных случаях и не характерна для вируса SARS-CoV-2.

Согласно полученным данным грудное молоко родильниц, переболевших инфекцией COVID-19 во время беременности, содержит защитные антитела к вирусу SARS-CoV-2 и несет иммунологическую ценность для новорожденных, оказывая протективное действие против новой коронавирусной инфекции.

Изучен аминокислотный профиль плазмы венозной и пуповиной крови, амниотической жидкости и выявлены изменения в зависимости от срока перенесенной инфекции COVID-19 во время беременности.

Выявленные изменения в метаболомном профиле плазмы пуповинной крови определили необходимость включения новорожденных у матерей с перенесенной инфекцией COVID-19 во время беременности, в группу диспансерного наблюдения по нервно-психическому развитию.

Положения, выносимые на защиту

1. К факторам риска инфицирования SARS-CoV-2 во время беременности относится ИМТ ≥ 25 кг/м². Факторами риска тяжелого течения инфекции COVID-19 во время беременности являются возраст ≥ 35 лет, III триместр беременности, ожирение, гипертензивные расстройства во время беременности (хроническая артериальная гипертензия, гестационная артериальная гипертензия, умеренная преэклампсия), инсулинопотребный гестационный сахарный диабет
2. При бессимптомном, легком, среднетяжелом течении перенесенной инфекции COVID-19 во время беременности достоверно чаще происходят самопроизвольные преждевременные и ранние своевременные роды, при этом отсутствует связь с преэклампсией и задержкой роста плода. Тяжелое течение инфекции COVID-19 ассоциировано с высокой частотой

индуцированных преждевременных родов, оперативным родоразрешением, антенатальной гибелью плода, госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии, потребностью в искусственной вентиляции легких

3. Перенесенная инфекция COVID-19 во время беременности в бессимптомной, легкой и среднетяжелой форме повышает вероятность рождения недоношенных новорожденных, развитие геморрагического синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, специфичных инфекций для неонатального периода, образования церебральных кист, межпредсердных сообщений и госпитализации в отделение патологии новорожденных, но не вызывает тяжелые аномалии развития и летальный исход у новорожденных. Трансплацентарная передача вируса SARS-CoV-2 происходит в единичных случаях и не характерна для новой коронавирусной инфекции
4. Вирус SARS-CoV-2 вызывает взаимосвязанные изменения относительной концентрации ряда аминокислот в системе мать - плод, указывающие на зависимость обменных процессов как в организме матери, так и плода. Выявленные изменения метаболомного профиля являются прогностически значимыми в неврологическом развитии новорожденных, поскольку на территории плода на первый план при инфицировании COVID-19 с большой вероятностью выходят процессы, обеспечивающие защиту головного мозга и удаление токсических продуктов обмена веществ

Личный вклад автора

Автор принимал участие в формировании плана научной работы, формулировке цели и задач, сборе биоматериала, в том числе в COVID-госпитале. Диссертант систематизировал общедоступные литературные данные по теме работы. Диссертант проанализировал данные медицинской документации, выполнил клиническую часть работы и обобщил полученные результаты. Автор участвовал в написании научных статей по результатам, проведенной работы. Статистическая обработка, интерпретация полученных данных проведены автором самостоятельно в соответствии с правилами и

обеспечивают достоверность результатов, сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Апробация результатов

Основные результаты исследования были представлены на III Национальном Конгрессе с международным участием «ЛАБРИН-2021. Инфекции. Год с COVID-19: итоги» (Москва, 2021), XIV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2021), VI Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2022). Диссертация обсуждена на межклинической конференции (23.12.2022) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (09.01.2023, протокол № 1).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные выводы и положения, базирующиеся на результатах исследования, активно используются в практической деятельности акушерских и поликлинических отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Основные заключения и рекомендации по итогам работы включены в лекции и практические семинары для клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 9 печатных научных работ, в том числе 7 статей - в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме. Включает в себя: введение, обзор литературы, описание методов исследования, главы собственного исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список, приложение. Работа представлена на 256 страницах, иллюстрирована 65 рисунками и 95 таблицами. Библиографический указатель включает 17 работ на русском языке и 222 - на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включено 590 беременных, которые были разделены на 4 группы. I основная группа представлена пациентками, беременность которых осложнилась инфекцией COVID-19, данная группа была разделена на 3 подгруппы: Ia подгруппа- беременные с перенесенной инфекцией COVID-19 в I триместре, Ib подгруппа - во II триместре, Iv подгруппа- в III триместре. В группу контроля включены пациентки беременности, которых не осложнилась инфекцией COVID-19. Во II основную группу включены пациентки с тяжелым течением заболевания, закончившимся летальным исходом. IV группа представлена беременными, получавшие лечение инфекции во временно сформированном «COVID-госпитале» на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Распределение участниц исследования представлено в таблице 1.

Таблица 1. **Распределение участниц исследования по группам**

Группы	Характеристика групп	Количество пациенток
I основная группа (благоприятный исход)	Женщины, переболевшие COVID-19 во время беременности	215
- Ia подгруппа	Беременные, переболевшие COVID-19 в I триместре	43
- Ib подгруппа	Беременные, переболевшие COVID-19 во II триместре	84
- Iv подгруппа	Беременные, переболевшие COVID-19 в III триместре	88
II основная группа (неблагоприятный = летальный исход)	Женщины с тяжелым течением COVID-19, завершившимся летальным исходом	220
Группа контроля (III группа)	Женщины, не инфицированные SARS-CoV-2 во время беременности	89
IV группа («красная зона»)	Беременные, получавшие лечение в «COVID-госпитале» на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ	66

Критерии включения в основную группу:

- ✓ Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании

- ✓ Подтвержденная инфекция COVID-19 во время беременности
- ✓ Отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 на момент родоразрешения

Критерии включения в группу контроля:

- ✓ Отсутствие инфекции COVID-19 во время беременности
- ✓ Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании

Критерии невключения в исследование:

- × Многоплодная беременность
- × Положительный ВИЧ-статус, гепатит В, С
- × Тяжелые соматические заболевания беременной
- × Аутоиммунные заболевания
- × Трансплантация органов в анамнезе
- × Сахарный диабет
- × Предлежание /врастание плаценты

Критерии исключения из исследования:

- × Желание пациентки добровольно прекратить участие в исследовании

Первый этап исследования представлял детальный анализ клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных данных с оценкой акушерских и неонатальных исходов, подробная оценка течения инфекции COVID-19 во время беременности у пациенток, родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (факторы риска инфицирования, симптомы, степень тяжести, на каком этапе оказана медицинская помощь). На II этапе исследования после подписания добровольного информированного согласия пациенткам производился забор венозной и пуповинной крови, амниотической жидкости для изучения метаболомного профиля, забор грудного молока и венозной крови на 3 сутки послеродового периода для иммуноферментного анализа. На III этапе выполнен ретроспективный анализ данных медицинской документации (посмертного эпикриза, заключений патологоанатомических вскрытий, карт

экстренных донесений), полученных из регионов для выявления факторов риска тяжелого течения заболевания. Общая схема исследования представлена на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования.

Все анализируемые результаты вносились в индивидуально разработанную регистрационную карту и в электронную базу данных на платформе MS Excel Microsoft. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (ООО "Статтех", Россия). За критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$ (95% уровень достоверности).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Комплексный анализ клинико-anamнестических данных

Анализ клинико-anamнестических данных, включая средний возраст, старший репродуктивный возраст, антропометрические данные, экстрагенитальный анамнез, не выявил статистически значимые отличия между I основной группой и группой контроля. Однако нарушение жирового обмена ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$) достоверно чаще встречалось у пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности, чем у женщин из группы контроля ($p=0,010$). Структура нарушения жирового обмена не выявила

значимых различий между группами.

Анализ течения беременности у пациенток с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, показал, что в I триместре в данной группе достоверно чаще встречался угрожающий выкидыш, во II и III триместрах гестационный сахарный диабет (рис.2), при этом не было связи с получаемой терапией ($p=0,229$, рис. 3). Нам не удалось выявить повышенной частоты плацента-ассоциированных и гипертензивных нарушений во время беременности (табл. 2).

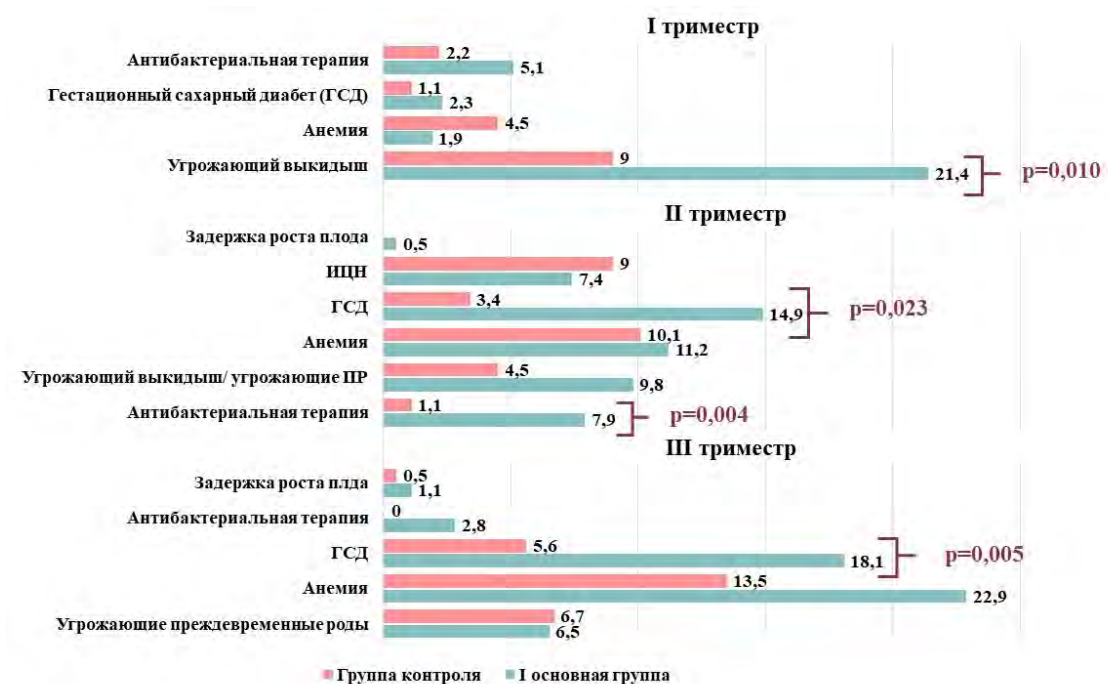


Рис. 2. Течение беременности (%)



Рис. 3. Лечение гестационного сахарного диабета (%)

Таблица 2. Гипертензивные расстройства во время беременности

Показатели	I основная группа			Группа контрол я n=89	p-value
	Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88		
Гипертензивные расстройства	3 (7,0)	6 (7,1)	7 (7,9)	3 (3,4)	0,687
Хроническая артериальная гипертензия	1 (2,3)	2 (2,4)	2 (2,3)	2 (2,2)	1,000
Гестационная артериальная гипертензия	1 (2,3)	3 (3,6)	3 (3,4)	1 (1,1)	0,728
Преэклампсия (в том числе на фоне ХАГ)	1 (2,3)	1 (1,2)	2 (2,3)	-	0,541
- Умеренная	-	1 (1,2)	2 (2,3)		0.417
- Тяжелая	1 (2,3)	-	-		0.107

Одним из этапов нашего исследование было изучение течения инфекции COVID-19 у беременных в зависимости от триместра. В 20,9% случаев инфекция была перенесена бессимптомно, а в 79,1 % имела симптоматическое течение. У 69,8 % беременных инфекция была перенесена в легкой форме, у 9,3% в среднетяжелой. Наиболее частыми симптомами были гипертермия (58,1%) и кашель (41,9%). При инфицировании во II триместре достоверно чаще встречалась anosmia/ageusia, чем при заболевании в I или III триместрах (рис. 4).

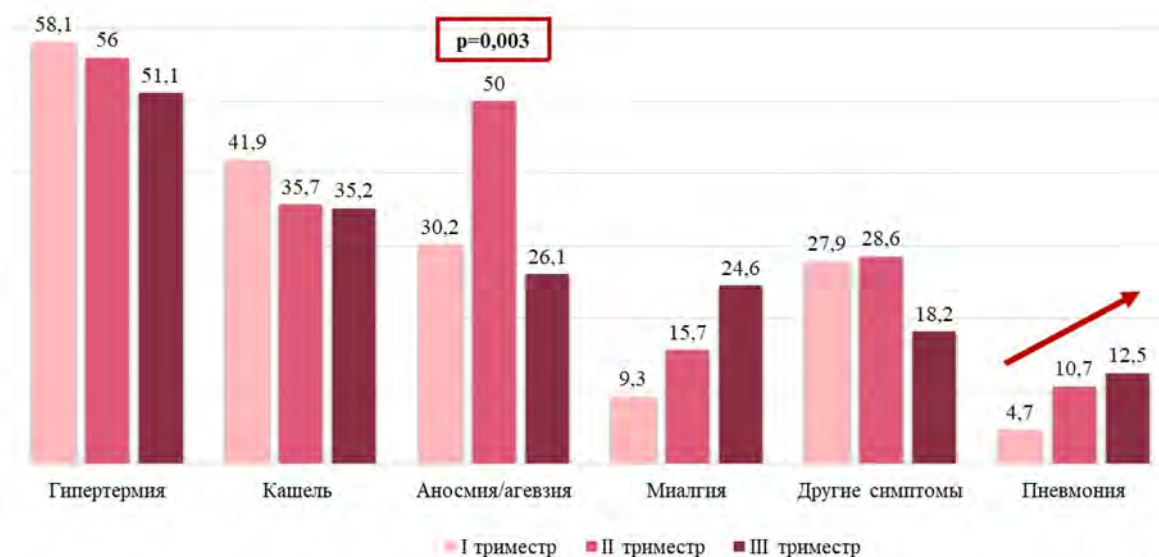


Рис.4. Симптомы COVID-19 во время беременности

При межгрупповом анализе тяжести течения COVID-19, а также звена, на котором оказывалась медицинская помощь при симптоматическом течении, статистически значимых различий получено не было ($p=0,413$). Однако имеется тенденция к увеличению тяжести течения заболевания и частоты стационарного лечения с увеличением срока беременности (рис. 5).



Рис.5. Течение COVID-19 во время беременности

При сравнении звена, на котором оказывалась медицинская помощь беременным при симптоматическом течении COVID-19, нам не удалось выявить достоверные различия ($p=0,05$). Но при заболевании COVID-19 в III триместре беременные достоверно чаще госпитализировались в стационар по сравнению с заболевшими в I триместре ($p=0,021$). Шансы амбулаторного лечения при инфицировании в III триместре были ниже в 4,21 раза, по

сравнению с заболеваемостью в I триместре, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,237; 95% ДИ: 0,065–0,865, рис.6).

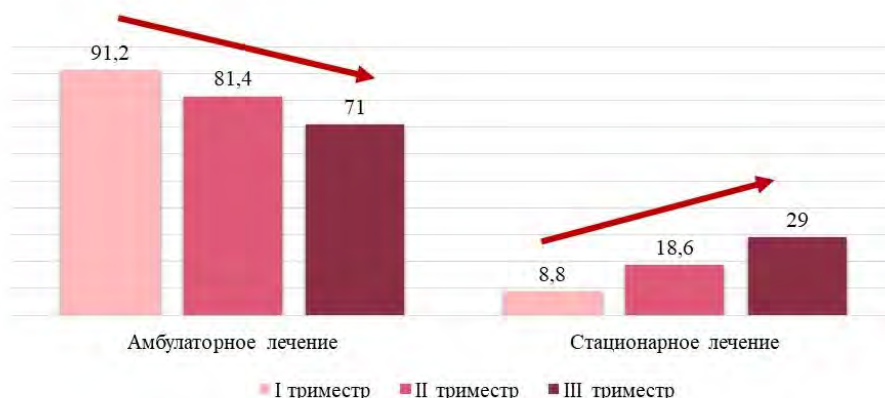


Рис.6. Условия оказания медицинской помощи (%)

Анализ сроков и особенностей родоразрешения показал, что в I основной группе медиана срока беременности на момент родоразрешения была достоверно ниже ($p=0,033$), преждевременные роды ($p=0,038$) и ранние своевременные роды ($0,046$) чаще, чем в группе контроля (табл. 3). При этом статистически значимо ранние своевременные роды происходили у беременных, переболевших COVID-19 в I триместре (40%), по сравнению с группой контроля (18,2%, $p=0,008$). Несмотря на то, что частота кесарева сечения была сопоставима между группами, оценка оперативного родоразрешения показала, что женщины из I основной группы были прооперированы в экстренном порядке ($p=0,002$) достоверно чаще, продолжительность операции была больше ($p=0,005$), потребность в наложении дополнительных гемостатических швах ($p=0,039$) выше, чем в группе контроля.

Таблица 3. Особенности родоразрешения

	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Срок родов; Me (Q1-Q3)	39 (38-40)	40 (39-40)	0,033
Преждевременные роды	15 (7,0%)	1 (1,1%)	0,038
Ранние своевременные роды	59 (27,4%)	16 (18,2%)	0,046

Оперативное родоразрешение			
Кесарево сечение (КС), из которых:	59 (27,4%)	24 (27,3%)	1,000
- Экстренное КС	23 (39%)	17 (77,3%)	0,002
Продолжительность операции, мин; Me (Q1-Q3)	44 (36-54)	33 (30-46)	0,005
Дополнительные гемостатические швы	34 (57,6%)	7 (31,8%)	0,039

Тяжелое течение инфекции COVID-19 с летальным исходом

Мы проанализировали 220 случаев тяжелого течения инфекции COVID-19, закончившиеся летальным исходом (II основная группа) по данным посмертного эпикриза, патолого-анатомического вскрытия, карт экстренного донесения, полученных из регионов РФ. Распределение по федеральным округам представлено на рисунке 7. Сравнение данной когорты выполнялось с I основной группой, инфекция которых завершилась благоприятно.

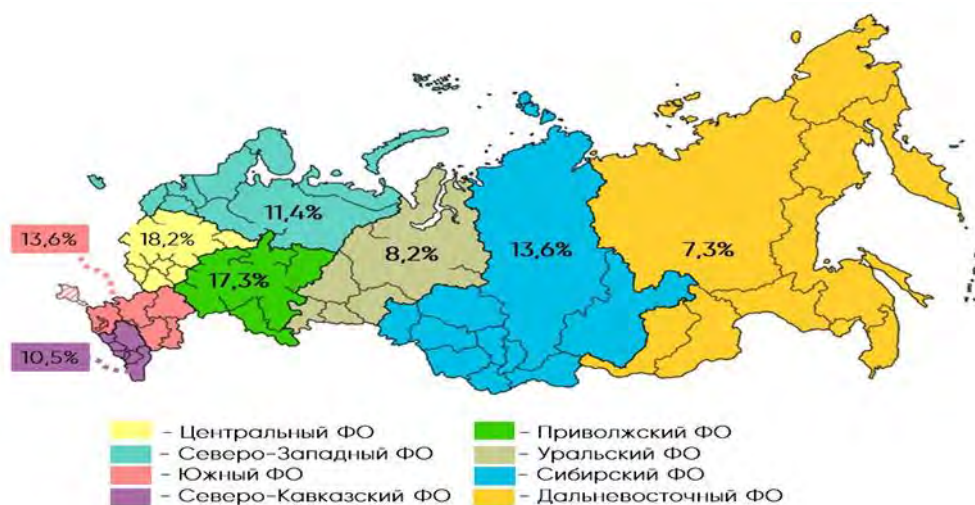


Рис.7. Распределение случаев по федеральным округам РФ

В I триместре не было зафиксировано летальных случаев, во II триместре тяжелое течение, закончившееся летальным исходом, было в 28,2% (62 женщины) и в 71,8% (158 женщин) в III триместре. При сравнении исхода заболевания в зависимости от триместра, в котором произошло инфицирование, было выявлено, что III триместр был достоверно связан с тяжелым течением, закончившимся летальным исходом ($p < 0,001$).

При оценке медианы возраста женщин, которые имели тяжелое течение

инфекции COVID-19, закончившееся летальным исходом ($Me=33$), с женщинами, которые выздоровели ($Me=32$), мы не получили достоверной разницы ($p>0,05$). Однако во II основной группе количество пациенток старшего репродуктивного возраста было больше, чем в группе с благоприятным исходом, данная разница имела статистическую значимость ($p=0,046$).

Для анализа зависимости вероятности наступления летального исхода от возраста была построена ROC-кривая (рис. 8). Пороговое значение показателя "возраст" в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 35. Летальный исход прогнозировался при значении показателя "возраст" выше данной величины или равном ей.

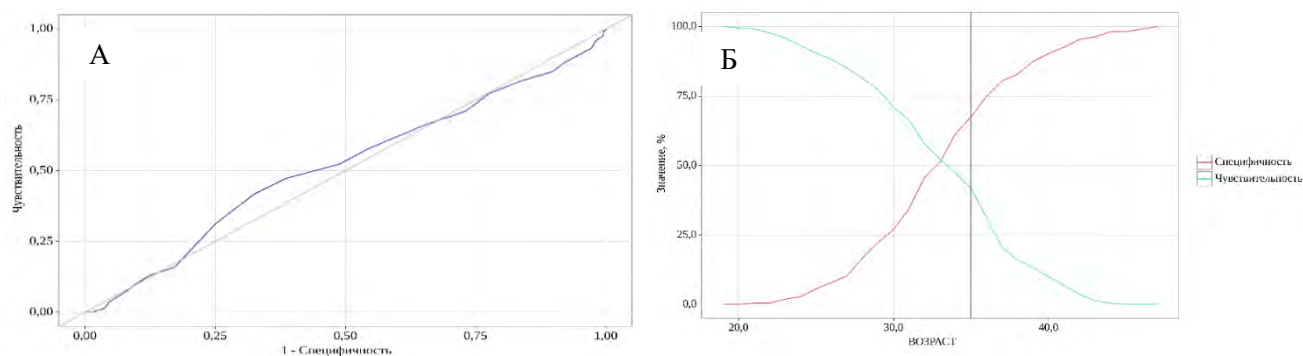


Рис.8. А - ROC- кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода от возраста; Б - анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений возраста

Анализ анамнестических факторов риска показал, что гипертензивные расстройства ($p<0,001$), включая хроническую ($p<0,001$), и гестационную артериальную гипертензию ($p=0,027$), преэклампсию ($p<0,001$), а также инсулинозависимый гестационный сахарный диабет связаны с тяжелым течением инфекции. Мы также выявили, что ожирение было фактором, повышающий риск неблагоприятного течения COVID-19 ($p<0,001$), при этом ожирение 2 степени ($p=0,034$) и 3 степени ($p=0,003$) ухудшали прогноз по сравнению с ожирением 1 степени.

Клиническая картина начала заболевания характеризовалась гипертермией (87,7%), кашлем (75,5%). При оценке объема поражения

легочной ткани накануне поступления или в ближайшие дни после госпитализации в 76% случаев у беременных диагностировали КТ-1 или КТ-2, в 15,6% - КТ3 и 1,2% случаев КТ-4. Во всех случаях пациентки получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Пневмония была диагностирована в 100% случаев. На этом фоне острый респираторный дистресс-синдром развился в 97,1%. В связи с дыхательными нарушениями потребность в искусственной вентиляции легких была необходима в 92,3% случаев и в 4,5% случаев проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация. В 50,9% случаев женщины были госпитализированы в течение первых трех дней от начала заболевания (группа 1), в 33,6% случаев на 4-6 день (группа 2) и в 15,5% через 7 и более дней (группа 3, рис. 9).

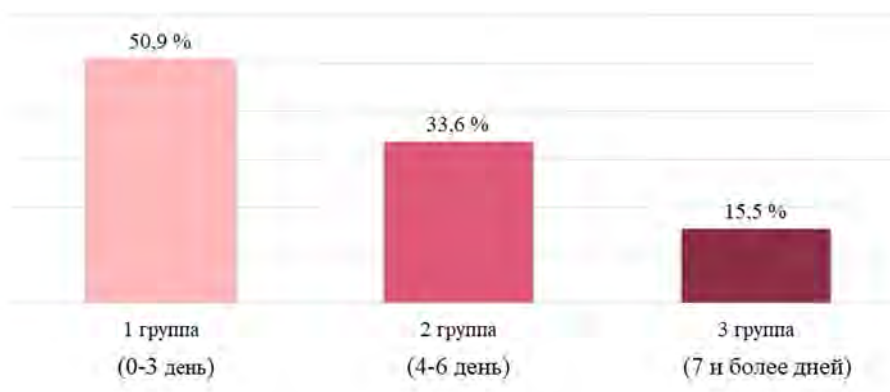


Рис.9. Количество дней от появления первых симптомов до госпитализации в стационар

Мы оценили связь показателя количества дней от госпитализации до летального исхода и показателя количества дней от начала заболевания до госпитализации и установили наличие слабой тесноты обратной связи по шкале Чеддока. При увеличении показателя дней от начала заболевания до госпитализации на 1 следует ожидать уменьшение дней от госпитализации до летального исхода на 0,6 (рис. 10).

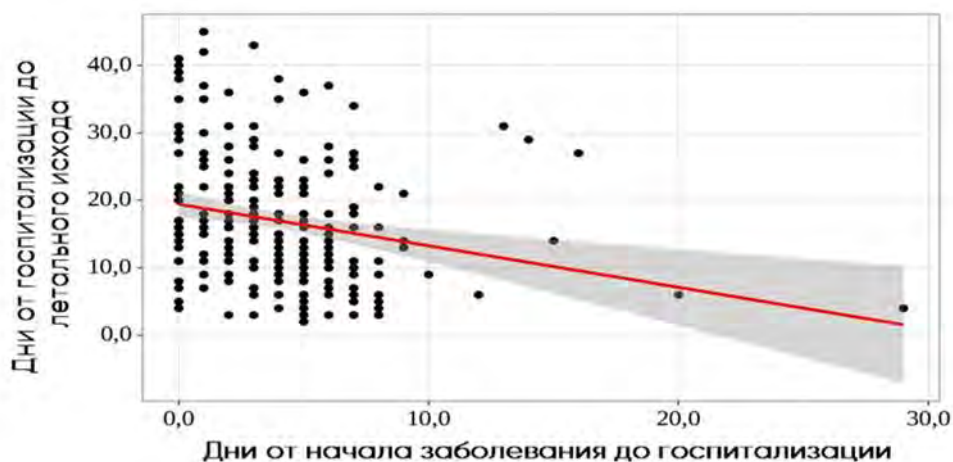


Рис. 10. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «дней от госпитализации до летального исхода» от показателя «дней от начала заболевания до госпитализации»

При сравнении сроков госпитализации от начала заболевания и объем поражения легочной ткани мы не получили статистически достоверной разницы, однако в 3 группе объем поражения легочной ткани равный 75% и более встречался чаще, что можно объяснить более поздним обращением за медицинской помощью и госпитализацией в стационар.

Анализ особенностей родоразрешения во II основной группе показал, что средний срок беременности был достоверно меньше и составил 32 недели ($p < 0,001$). Преждевременные роды встречались в 10 раз чаще, чем в I основной группе и составили 90% случаев. Среди родоразрешенных пациенток в 82,2% (162 женщины) летальный исход наступил после оперативного родоразрешения, из них 24 (15%) были прооперированы во II триместре, 138 (85%) в III триместре. В 56,8% случаев показанием для кесарева сечения послужило нарастание дыхательных нарушений у беременной, резистентных к проводимой терапии, при этом в 27,3% случаев на фоне ОРДС женщин дистресс-синдром развился и у плода. Основным показанием с акушерской стороны явилось развитие дистресс - синдрома у плода (68,5%). Таким образом, в 45% случаев на фоне тяжелого течения инфекции у беременной развился дистресс-синдром у плода. В группе летального исхода медиана оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах составила 6 и 7 баллов соответственно

и была достоверно ниже, чем в группе с благоприятным исходом ($p < 0,001$). При оценке антенатальной гибели плода во II основной группе мы получили достоверную связь со II триместром беременности ($p < 0,001$).

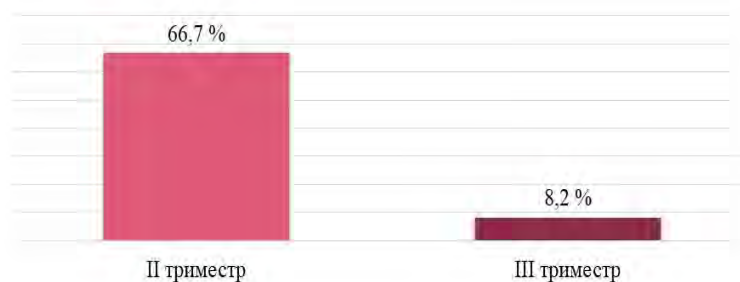


Рис.11. Антенатальная гибель на фоне тяжелого течения инфекции COVID-19
Неонатальные исходы

Успешность завершения беременности напрямую зависит от состояния здоровья новорожденного, поэтому на следующем этапе нами было выполнено сравнение неонатальных исходов. Оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах ($p = 0,338$, $p = 0,458$), средняя масса тела были сопоставимы между I основной и группой контроля ($p = 0,547$). Анализ особенностей течения раннего неонатального периода показал, что в группе перенесенной инфекции COVID-19 во время беременности достоверно чаще рождались недоношенные новорожденные ($p = 0,038$). Такие патологии, как геморрагический синдром ($p = 0,015$), внутрижелудочковое кровоизлияние ($p = 0,029$), инфекция специфичная для перинатального периода ($p = 0,021$), кисты сосудистого сплетения ($p = 0,039$), межпредсердное сообщение ($p = 0,021$) чаще наблюдались в I основной группе. Учитывая более высокую частоту отклонений от нормального течения раннего неонатального периода, новорожденные чаще переводились в отделение патологии ($p < 0,001$). При этом мы не выявили связи с тяжелой патологией и летальным исходом ($p = 1,000$). Учитывая выявленную разницу в ряде показателей между I основной и группой контроля, было проведено сравнение данных параметров между подгруппами I основной

группы и группой контроля. Полученные данные представлены в рисунке 12.

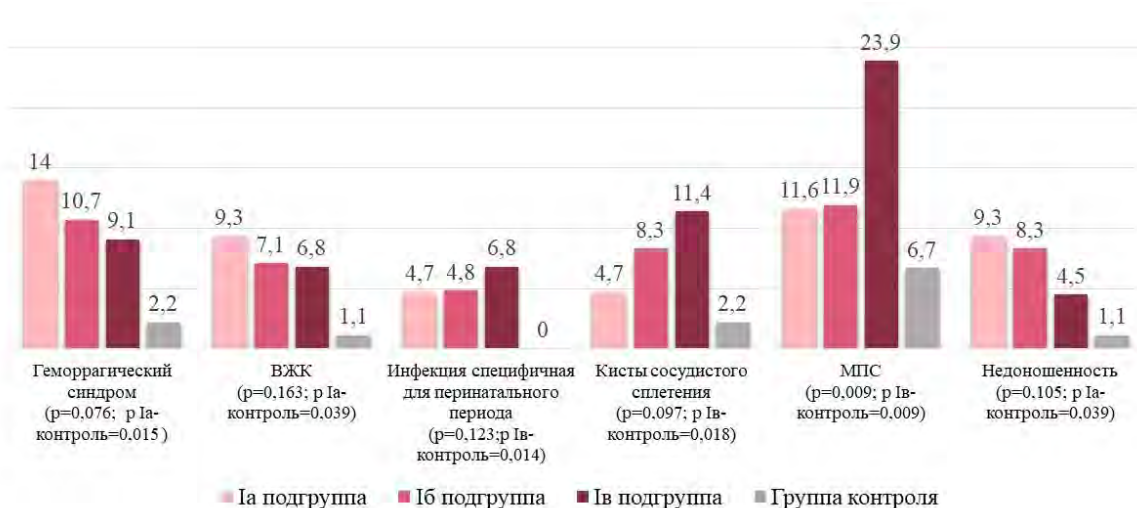


Рис 12. Наблюдаемая патология у новорожденных

Согласно данным мировой литературы вопрос вертикальной трансмиссии вируса остается открытым. Для оценки возможности внутриутробной передачи проведен анализ 66 пациенток, получавших лечение новой коронавирусной инфекции в «COVID-госпитале» на базе Центра. Всего были родоразрешены 42 пациентки из 66 (63,6%). Из 42 родоразрешений своевременные роды были в 81% (34 случая). Все новорожденные проходили тестирование на наличие вируса SARS-CoV-2 при рождении, на 3 и 10 сутки методом ПЦР. В 100% случаев вирус не был обнаружен

Патоморфологические изменения плацентарной ткани

Полученные нами результаты гистологического исследования плацент не выявили специфических изменений, но показали, что в I основной группе мальперфузия диагностировалась достоверно чаще, чем в группе контроля (p=0,021). Мы установили, что у пациенток, переболевших инфекцией в среднетяжелой форме (45,2%), мальперфузия встречалась достоверно чаще, чем при бессимптомной (17,1%) и легкой форме (21%) заболевания (p=0,009). Сравнение других патологических плацентарных состояний представлено на рисунке 13. Согласно полученным нами результатам в I основной группе статистически чаще наблюдались гистологические признаки хориоамнионита, децидуита, инфарктов ворсинчатого дерева, преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов по сравнению с группой контроля. Выявленные

изменения не были статистически значимо связаны ни со сроком перенесенной инфекцией, ни с тяжестью заболевания ($p > 0,05$).

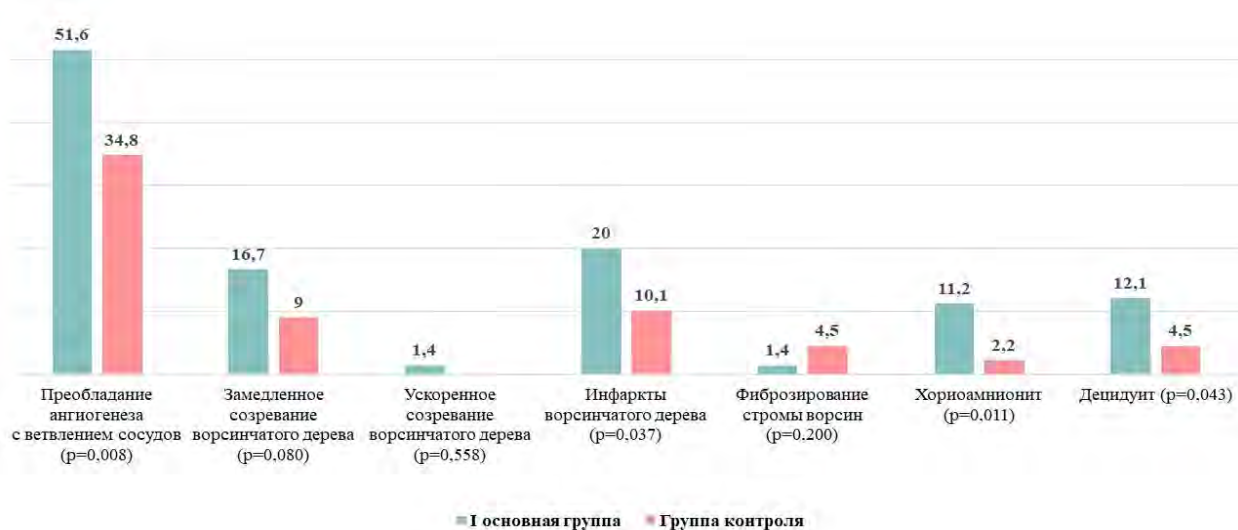


Рис. 13. Другие патологические состояния плаценты (%)

Эпитоп - специфический иммунологический ландшафт грудного молока женщин, переболевших COVID-19 на различных сроках беременности

Мы определили, что грудное молоко женщин, переболевших COVID-19 во время беременности, содержит sIgA-антитела к SARS-CoV-2: к эпитопам N-белка, к линейным эпитопам NTD, RBD, SD1 S-белка и к конформационным эпитопам RBD S-белка. Наиболее часто грудное молоко содержит sIgA-антитела к эпитопам N-белка SARS-CoV-2. Согласно нашим данным sIgA-антитела к конформационным эпитопам области RBD S-белка сохраняются долгое время и даже выявляются в грудном молоке женщин, инфицированных SARS-CoV-2 в I триместре беременности. (рис. 14,15).

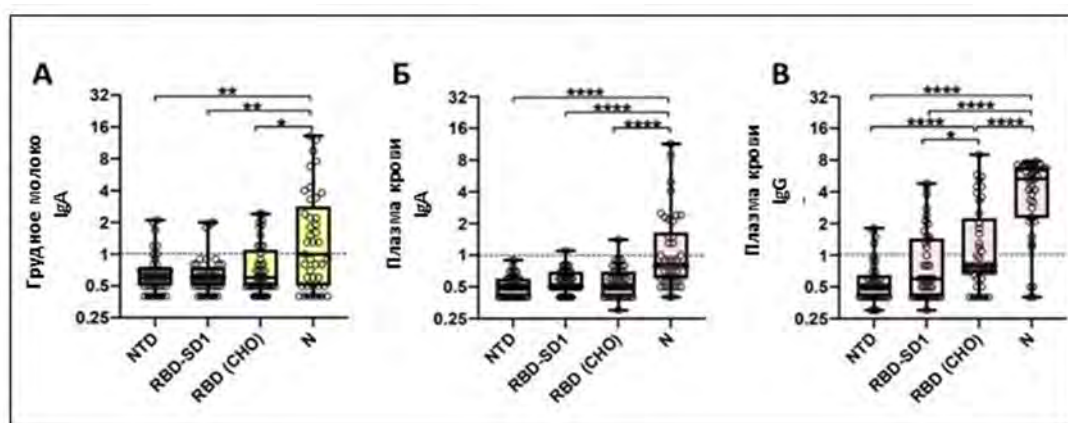


Рис. 14. Результаты ИФА образцов грудного молока и сыворотки крови женщин, переболевших COVID-19 во время беременности.

(A)

	Иммуноглобулин А				Иммуноглобулин А				Иммуноглобулин G			
	Грудное молоко				Сыворотка крови							
Антиген	NTD	RBD-SD1	RBD (CHO)	N	NTD	RBD-SD1	RBD (CHO)	N	NTD	RBD-SD1	RBD (CHO)	N
I-II триместр n=24	14	5	36	32	0	0	5	27	14	32	41	86
III триместр n=17	21	11	16	68	0	5	0	53	5	37	42	100

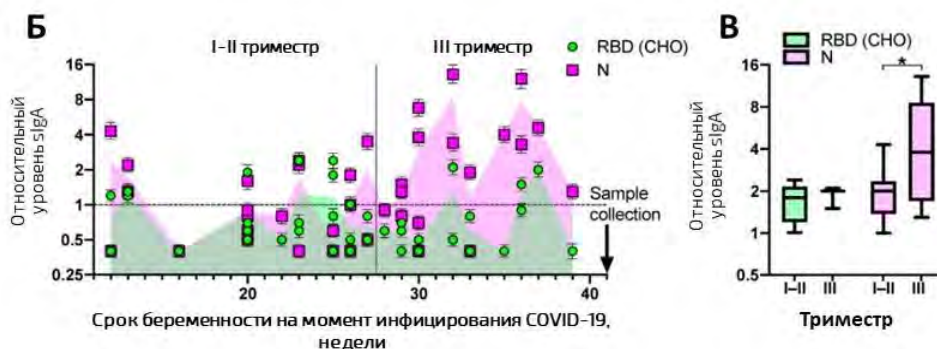


Рис. 15. Зависимость частоты встречаемости положительных проб грудного молока и сыворотки крови от относительных уровней SARS-CoV-2-специфических антител на момент заражения:

A - процент образцов, превышающих пороговое значение для соответствующего класса антител, специфичных к указанному антигену SARS-CoV-2

B – средние индивидуальные значения относительного уровня антител в исследованных образцах, рассчитанные для sIgA, специфичного к фрагментам S-белка SARS-CoV-2 и N-белка в грудном молоке, в зависимости от срока беременности на момент заражения

Метаболомный профиль и инфекция COVID-19

Фундаментальный этап работы представлен проспективным анализом метаболомного профиля женщин, переболевших COVID-19 в различные триместры. Исследуемый биологический материал и количество образцов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Количество анализируемых образцов биологического материала

Биологический материал	Ia подгруппа	Iб подгруппа	Iв подгруппа	Группа контроля
Материнская плазма крови	27	51	50	51
Пуповинная плазма крови	28	40	49	47
Амниотическая жидкость	27	52	50	50

Анализ плазмы венозной и пуповинной крови и амниотической жидкости между группой контроля и трех подгрупп выявил статистически значимое изменение 14 аминокислот (АК).

В нашем исследовании мы выявили снижение относительной концентрации аргинина в венозной плазме беременных и определили, что наибольшее снижение было во II триместре. На фоне резкого снижения аргинина у матери во II триместре мы зафиксировали снижение концентрации цитруллин в пуповинной плазме и амниотической жидкости. цитруллин является предшественником аргинина и метаболитом орнитинового цикла, превращая аминокислоты и аммиак в мочевины.

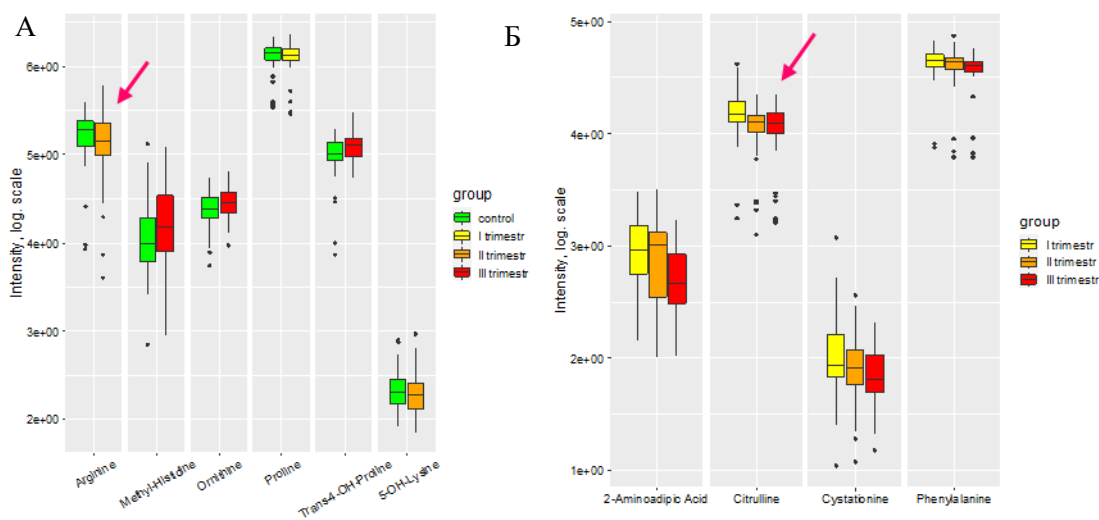


Рис.16. А - Аминокислоты МП, отличающиеся при перенесенной инфекции COVID-19 во время беременности; Б - Аминокислоты НП, статистически значимо отличающиеся при разном времени инфицирования

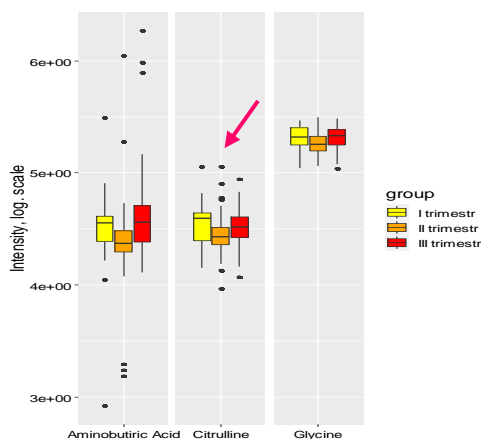


Рис.17. Аминокислоты АЖ, статистически значимо различающиеся при разном времени инфицирования

Подобные разнонаправленные изменения были определены для лизина и аминокислоты адипиновой кислоты. Данные аминокислоты являются связанными метаболитами. Аминокислота адипиновая образуется в тканях при распаде лизина. Мы выявили отображение процессов активного распада лизина в организме матери, путем нарастания аминокислоты адипиновой в пуповинной плазме во II триместре и обратные процессы в III триместре (рис.18). Лизин – это незаменимая аминокислота, дефицит которой приводит к снижению процессов синтеза белка и торможению роста и набора массы тела, иммунодефицитным состояниям.

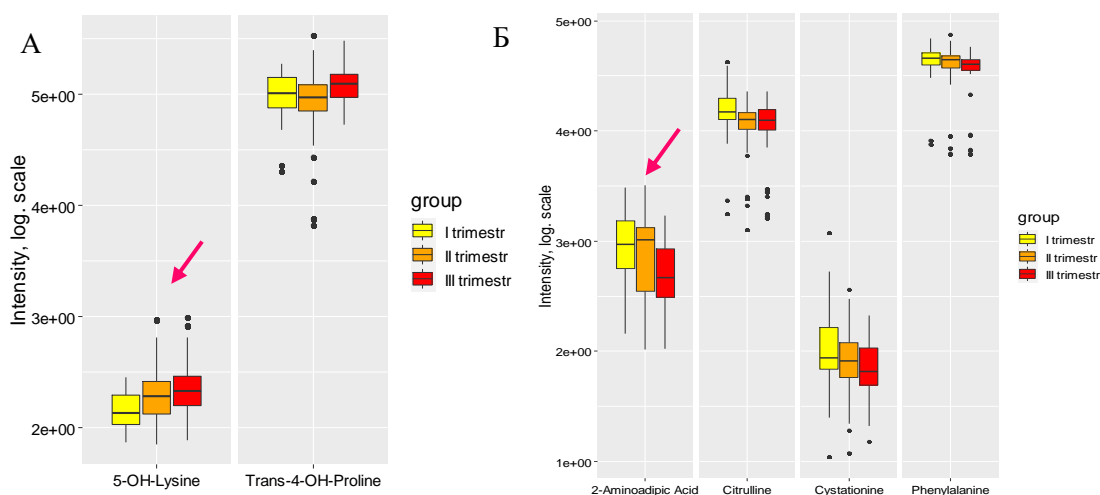


Рис.18. А - Аминокислоты МП, статистически значимо различающиеся при разном времени инфицирования; Б - Аминокислоты ПП, статистически значимо различающиеся при разном времени инфицирования

Отдельный интерес вызывал анализ аминокислот, полученных из амниотической жидкости, так как данная биологическая среда является непосредственным внутриутробным окружением плода и содержит в своем составе метаболиты, участвующие во всех процессах его развития. Мы определили значимое изменение концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в амниотической жидкости: резкое ее снижение во II триместре и последующее увеличение в III триместре. Одновременно с изменением относительной концентрации ГАМК во II триместре, мы выявили снижение уровня глицина, являющегося нейромедиаторной аминокислотой. Глицин оказывает тормозящее действие на нейроны, путем снижения уровня глутаминовой кислоты с последующей активацией выделения ГАМК.

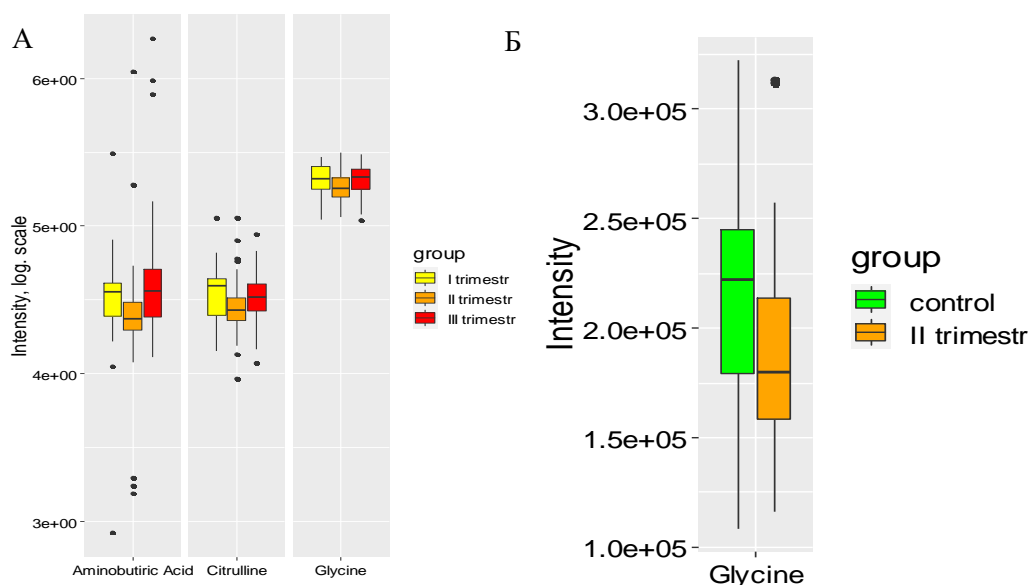


Рис. 19. А - Аминокислоты АЖ, статистически значимо различающиеся при разном времени инфицирования; Б - Аминокислоты АЖ, статистически значимо отличающиеся в контрольной группе и при инфицировании во II триместре

ВЫВОДЫ

1. К факторам риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 во время беременности относится ИМТ ≥ 25 кг/м². Факторами риска тяжелого течения инфекции COVID-19 являются возраст ≥ 35 лет ($p=0,046$), III триместр беременности ($<0,001$), ожирение ($<0,001$), гипертензивные расстройства во время беременности ($<0,001$), инсулинопотребный гестационный сахарный диабет ($<0,045$)
2. Течение беременности у пациенток, переболевших инфекцией COVID-19, характеризуется угрожающим выкидышем, гестационным сахарным диабетом, приемом антибактериальных препаратов. Наиболее частыми симптомами новой коронавирусной инфекции во время беременности являются лихорадка (78,6%), кашель (62,3%). Перенесенная инфекция COVID-19 во время беременности повышает риск самопроизвольных преждевременных родов ($p=0,038$) и ранних своевременных родов ($p=0,046$, 37⁺⁰-38⁺⁶ недель). Тяжелое течение инфекции COVID-19 ассоциировано с индуцированными преждевременными родами ($<0,001$),

оперативным родоразрешением ($<0,001$), антенатальной гибелью плода ($<0,001$), более низкими оценками по шкале Апгар на 1 и 5 минутах ($<0,001$). Поздняя госпитализация в стационар (7 и более дней от начала заболевания) связана с увеличением объема поражения легочной ткани (КТ-3 18,4%, КТ-4 14,8%) и уменьшением количеством дней от госпитализации до летального исхода ($<0,001$)

3. Новорожденные у матерей, переболевших инфекцией COVID-19 во время беременности в бессимптомной, легкой и среднетяжелой форме, входят в группу риска по рождению недоношенными, развитию геморрагического синдрома ($p=0,015$), внутрижелудочковых кровоизлияний ($p=0,029$), инфекций специфичных для неонатального периода ($p=0,021$), образованию церебральных кист ($p=0,039$), межпредсердных сообщений ($p=0,021$) и госпитализации в отделение патологии новорожденных ($<0,001$), при этом вирус не вызывает тяжелые аномалии развития и летальный исход у новорожденных
4. В плацентах, полученных от родильниц, переболевших инфекцией COVID-19 во время беременности, специфические изменения не выявлены, однако для плацент характерно наличие признаков мальперфузии (33,5%) (особенно при перенесенной инфекции в среднетяжелой форме), инфарктов ворсинчатого дерева (20%), преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов (51,6%), воспалительных изменений (децидуит (12,1%), хориоамнионит (11,2%))
5. Трансплацентарная передача вируса SARS-CoV-2 происходит крайне редко и возможна не только на поздних сроках беременности, но и на более ранних сроках, при этом вирус может вызвать плацентит, неонатальную вирусемию с поражением внутренних органов и систем
6. Грудное молоко женщин, переболевших COVID-19 во время беременности содержит sIgA-антитела к эпитопам N-белка SARS-CoV-2. sIgA-антитела к конформационным эпитопам области RBD S-белка сохраняются долгое время и даже выявляются в грудном молоке женщин, перенесших COVID-

19 в I триместре беременности. Грудное молоко женщин, переболевших COVID-19, может быть потенциальным защитным агентом новорожденных от SARS-CoV-2 за счет формирования пассивного иммунитета

7. В метаболомном профиле отмечаются взаимосвязанные изменения относительной концентрации аминокислот в системе мать-плод: связь аргинина в венозной плазме и цитруллина в пуповинной плазме и амниотической жидкости, изменение концентрации гамма-аминомасляной кислоты в амниотической жидкости (резкое снижение во II триместре и последующее повышение в III триместре) - которые сохранятся до конца беременности

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо на прегравидарном этапе информировать пациенток, имеющих нарушение жирового обмена, что они входят в группу риска повышенной заболеваемости COVID-19 и рекомендовать нормализовать массу тела с целью снижения восприимчивости SARS-CoV-2, а также осведомлять, что возраст 35 лет и старше, III триместр, наличие ожирения, гипертензивных расстройств являются факторами, повышающими негативный исход в случае инфицирования SARS-CoV-2 во время беременности
2. Необходимо рекомендовать пациенткам из группы риска тяжелого течения COVID-19 вакцинацию на этапе планирования беременности или при подготовке к программе ВРТ. В случае отсутствия вакцинации при незапланированной беременности, необходимо ее рекомендовать в сроке 22 недели и более
3. Не следует рекомендовать прерывание беременности пациенткам, инфицированным SARS-CoV-2 в I триместре
4. Пациенткам, переболевшим COVID-19 во время беременности, рекомендовано проводить дополнительное доплерометрическое, ультразвуковое исследование через 14-21 день после выздоровления с

целью своевременного выявления фето-плацентарных и/или маточно-плацентарных нарушений, задержки роста плода, оценки индекса амниотической жидкости

5. Инфекция COVID-19 может приводить к повреждению плаценты и функциональным нарушениям, поэтому необходимо рекомендовать непрерывный КТГ мониторинг плода в родах с целью своевременной диагностики дистресс-синдрома плода пациенткам, переболевших COVID-19 во время беременности
6. Грудное молоко родильниц, переболевших COVID-19 во время беременности, является важнейшим фактором защиты новорожденных за счет формирования пассивного иммунитета, в том числе от COVID-19. Важно проводить санитарно-просветительские беседы (лекции) беременным, оказывать поддержку и поощрять грудное вскармливание на всех этапах ведения беременности и в послеродовом периоде
7. В случае инфицирования SARS-COV-2 вне зависимости от степени тяжести необходимо рекомендовать ежедневный мониторинг состояния беременной с целью своевременной диагностики ухудшения состояния и госпитализации в стационар

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Петрова У. Л.**, Шмаков Р. Г. Новая коронавирусная инфекция 2019 и беременность: что мы знаем // **Акушерство и гинекология**. – 2022. – Т. 2. – С. 4-11.
2. Низяева Н. В., Ломова Н. А., Долгополова Е. Л., **Петрова У. Л.**, Карапетян Т. Э., Шмаков Р. Г., Франкевич В. Е. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на систему «мать–плацента–плод» // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2021. – №. 2. – С. 27-34.
3. Низяева Н. В., **Петрова У. Л.**, Долгополова Е. Л., Ломова Н. А., Шмаков Р. Г., Франкевич, В. Е. Возможные патогенетические механизмы влияния на систему «мать-плацента-плод» новой коронавирусной инфекции // **Акушерство и гинекология**. – 2021. – №. S3-1. – С. 19-19.
4. Ломова Н. А., Чаговец В. В., Долгополова Е. Л., Новоселова А. В., **Петрова У. Л.**, Шмаков, Р. Г., Франкевич, В. Е. Изменение аминокислотного профиля плазмы пуповинной крови и амниотической жидкости от матерей с COVID-19 // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2021. – №. 3. – С. 13-24.
5. Сухих Г. Т., Долгушина Н. В., Шмаков, Р. Г., Климов В. А., Яроцкая Е. Л., **Петрова У. Л.** Исходы беременности у пациенток, вакцинированных от COVID-19 во время беременности: предварительные данные // **Акушерство и гинекология**. – 2021. – Т. 11. – С. 5-8.
6. Ломова Н.А., Чаговец В.В., Долгополова Е.Л., Новоселова А.В., **Петрова У.Л.**, Шмаков, Р. Г., & Франкевич, В. Е. Изменение аминокислотного профиля в системе «мать–плод» при COVID-19 // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2022. – №. 3. – С. 53-63.
7. Sukhikh G., **Petrova U.**, Prikhodko A., Starodubtseva N., Chingin K., Chen, H.,... & Shmakov R. G. Vertical transmission of SARS-CoV-2 in second trimester associated with severe neonatal pathology // **Viruses**. – 2021. – Т. 13. – №. 3. – С. 447.
8. Bobik, T. V., Kostin, N. N., Skryabin, G. A., Tsabai, P. N., Simonova, M. A., Knorre, V. D., **Petrova U.**, Shmakov R. G.... & Sukhikh G., Gabibov, A. G. Epitope-specific response of human milk immunoglobulins in COVID-19 recovered women // **Pathogens**. – 2021. – Т. 10. – №. 6. – С. 705.

9. Nizyaeva N. V., Lomova N. A., Dolgopolova E. L., Karapetyan T. E., **Petrova U. L.**, Shmakov, R. G., & Frankevich, V. E. Detection of SARS-Cov-2 N-protein in Mesenchymal Cells of Umbilical Warton's Jelly in Women with COVID-19 // **Biomedical Chemistry: Research and Methods**. – 2022. – T. 5. – №. 1. – С. e00165-e00165.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

