

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное учреждение**

**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ и ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

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

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Шмаков Р.Г.

доктор физико-математических наук Франкевич В.Е.

Москва 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы исследования	4
Задачи исследования.....	7
Теоретическая и практическая значимость работы	9
Положения, выносимые на защиту.....	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Вирусология, эпидемиология, патогенез SARS-CoV-2.....	15
1.2 Адаптационные изменения во время беременности	25
1.3 Течение инфекции COVID-19 во время беременности	28
1.4 Плацентарные изменения и вертикальная трансмиссия.....	31
1.5 Грудное вскармливание	40
1.6 Омиксные исследования и COVID-19.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Материалы исследования	45
2.2 Дизайн исследования.....	45
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1 Общеклинические методы исследования	49
2.2.2 Биохимические методы исследования	50
2.3.3 Функциональные методы исследования	50
2.3.4 Специальные методы обследования.....	52
2.3.5 Анализ течения неонатального периода у новорожденных	54
2.4 Статистическая обработка полученных результатов	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	58
3.1 Анализ клинико-anamнестических данных женщин	58
3.2 Особенности течения беременности.....	68
3.3 Течение новой коронавирусной инфекции во время беременности.....	77
3.4 Особенности родоразрешения	82
3.5 Особенности течения послеродового периода.....	97
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ В АКТИВНУЮ СТАДИЮ ИНФЕКЦИИ COVID-19	103
ГЛАВА 5. НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ	131
ГЛАВА 6. СЛУЧАЙ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ SARS-COV-2 ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ	137

ГЛАВА 7. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТКАНИ	148
ГЛАВА 8. ЭПИТОП - СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ГРУДНОГО МОЛОКА ЖЕНЩИН, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ.....	154
ГЛАВА 9. МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ОТ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	158
ГЛАВА 10. ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ	176
ГЛАВА 11. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	186
ВЫВОДЫ.....	225
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	227
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	230
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	256

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – это обширная группа заболеваний преимущественно верхних дыхательных путей вирусной этиологии. ОРВИ, включая грипп, являются фактором риска неблагоприятного течения беременности, развития акушерской и перинатальной патологии, материнской и перинатальной смертности. Именно поэтому не ослабевает научный интерес к изучению этой проблемы. Современный урбанизированный ритм жизни создает условия для регулярного столкновения женщин с разнообразными респираторными вирусами в течение всей беременности. Повышенный научный интерес к влиянию ОРВИ на акушерские и неонатальные исходы обусловлен широкой распространенностью, высокой патогенностью и контагиозностью указанной группы заболеваний, а также регулярными изменениями нуклеотидной последовательности генома вирусов, в результате которых появляются новые типы/штаммы, устойчивые к существующей терапии, что требует усовершенствования и разработки новых методов лечения и профилактики.

Острые респираторные вирусные инфекции занимают лидирующую позицию среди инфекционных заболеваний. В Российской Федерации число ежегодно инфицируются ОРВИ и гриппом более 30 миллионов человек [1], а ежегодный суммарный экономический ущерб от ОРВИ оценивается в 40 миллиардов рублей, составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней [2]. Среди здорового взрослого населения коэффициент инфицированности вирусными агентами составляет 15-20%, а у беременных он возрастает в 4 раза и достигает 55- 82% [3]. ОРВИ в некоторых случаях могут привести к летальному исходу. По данным различных авторов тяжёлое течение и летальные исходы наблюдались при различных ОРВИ, протекавших как в виде моно-, так и микстинфекции [4,5].

В группу ОРВИ входят более 200 видов вирусов: вирус гриппа (наиболее часто встречающийся), вирус парагриппа, аденовирус, респираторно-

синцитиальный вирус, риновирус, реовирус, метапневмовирус, в том числе коронавирус и др [6,7]. Пик заболеваемости наблюдается в период с конца декабря до начала марта, и часто протекает в виде эпидемии. В это время частота осложнений ОРВИ во время беременности достигает до 20-30% [8]. Беременные в виду адаптационно-приспособительных изменений входят в группу высокого риска по неблагоприятному течению и исходам. Респираторные вирусные патогены вызывает поломку физиологических иммунных механизмов матери со снижением иммунологической реактивности, что обусловлено нарушением всех функций иммунокомпетентных клеток в результате репликации вируса и приводит к затяжному течению инфекции во время беременности. Имеются данные о проникновении вирусов респираторной группы через плацентарный барьер, что приводит к поражению системы «мать-плацента- плод» [8]. Наиболее часто встречающиеся осложнения после перенесенного гриппа и ОРВИ во время беременности являются плацентарная недостаточность (64%), задержка роста плода (9%), угроза невынашивания (36%), интранатальная гипоксия плода (12%), церебральная ишемия плода (20%), внутриутробная пневмония (2%) [9].

С появлением новой коронавирусной инфекции фокус внимания научных исследований закономерно сосредоточился на изучение данного патогена. Новая коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) - острое инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил возбудителю официальное название SARS-CoV-2. Первый случай заболевания был зарегистрирован в городе Ухань, провинции Хубэй Китайской Народной республике в декабре 2019 года [10]. Появление нового коронавируса породило массу вопросов, однако ранее известным штаммам коронавируса уделяли мало внимания в виду относительно легкого течения инфекции.

Стремительный рост заболеваемости и молниеносное распространение вируса по всему миру вызвали большую озабоченность среди медицинского сообщества. 11 марта 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку COVID-19 пандемией. Несмотря на меры, предпринимаемые правительствами многих стран, эпидемиологическая обстановка остается тяжелой, а вирус продолжает распространяться. Во всем мире с начала пандемии подтверждено более 660 млн случаев инфекции COVID-19, из которых более 6,5 млн закончились летальным исходом [11]. Особое опасение представляют группы риска повышенной восприимчивости и тяжелого течения инфекции COVID-19, к которым относят беременных [12]. Именно поэтому актуальным является детальное изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции у беременных.

Согласно прошлому опыту течения вспышек респираторных вирусных инфекций во время беременности отмечалась высокая частота материнских осложнений, таких как самопроизвольные выкидыши, преждевременное излитие околоплодных вод и преждевременные роды, потребность перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, необходимость в искусственной вентиляции легких [13,14].

Установлено, что вирусная пневмония, протекающая на фоне сопутствующих заболеваний таких, как хронические сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, ожирение, сахарный диабет увеличивает материнскую и неонатальную смертность [15].

Актуальность приобретает поиск и использование новых технологий диагностики и профилактики. К таким технологиям превенции относятся омикс-технологии: геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики. Особый интерес может представлять метаболомика, изучающая низкомолекулярные соединения, которые являются конечными продуктами обмена веществ. С помощью метаболомного анализа можно идентифицировать и количественно измерить метаболиты в организме, которые в совокупности составляют метаболический профиль. Таким образом,

метаболомные исследования наиболее точно и всесторонне описывают молекулярный фенотип биологического объекта. В связи с этим метаболомика является наиболее перспективным направлением поиска точных маркеров, используемых для выявления заболевания на ранней стадии и прогнозирования течения болезни. Помимо этого, 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. В доступной литературе практически отсутствуют данные об изучении метаболомного профиля у беременных с новой коронавирусной инфекцией.

Таким образом, учитывая накопленные знания о неблагоприятных акушерских исходах, ассоциированных с SARS-CoV и MERS-CoV, было высказано много опасений по поводу влияния SARS-CoV-2 на течение и исходы беременности [16]. Существующие пробелы в знаниях о влиянии новой коронавирусной инфекции 2019 на акушерские и неонатальные исходы обуславливают актуальность научной работы и определило цель настоящего 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 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 – плацента - 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 работы

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.

Методология и методы исследования

Работа проведена на территории ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – профессор, академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в 1-м родильном отделении (заведующий – профессор О.Р. Баев), 2-м родильных отделениях (заведующая – к.м.н. И.А. Ушакова) 1-м акушерском физиологическом отделении (заведующая – к.м.н. И.В. Мешалкина) и во 2-м акушерском физиологическом отделении (заведующая – к.м.н. А.А. Игнатьева). Специальные лабораторные методы исследования: метаболомный анализ амниотической жидкости, плазмы пуповинной и венозной крови выполнены в отделе системной биологии в репродукции (заведующий – д. ф.- м. н. В.Е. Франкевич), иммуноферментный анализ венозной крови, грудного молока в лаборатории клинической иммунологии (заведующая – д.м.н. Л.В. Кречетова). Общеклинические исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории (заведующая – д.м.н. Т.Ю. Иванец), гистологическое исследование плацентарной ткани проводилось в 2-м патолого-анатомическом отделении (заведующий – профессор А.И. Щеголев). Исследование проводилось с сентября 2020 года по август 2022 года.

В исследование было включено 590 женщин, из которых 304 пациентки (проспективная группа) родоразрешены на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Перед участием в исследовании беременные подписывали добровольное информированное согласие. В ретроспективную группу вошли 220 женщин (данные медицинской документации, полученные из регионов РФ), новая коронавирусная инфекция которых закончилась летальным исходом. В группу «красная зона» вошли 66 пациенток, которые получали лечение в COVID-госпитале на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Комиссией по этике биомедицинских исследований Центра был одобрен протокол проведения данного исследования (№ 13 от 10.12.2020).

Обследование пациенток проводилось в соответствии с утвержденными Минздравом России клиническими рекомендациями по профилю «Акушерство», а также согласно приказ Министерства Здравоохранения России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869). В работе применены современные методы обследования пациентов: клинические (детальный сбор анамнеза, общий и акушерско-гинекологический осмотры), клиничко-лабораторные (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови с определением уровня С-реактивного белка, гемостазиограмма, общий анализ мочи, инструментальные (ультразвуковое исследование плода - фетометрия, включая доплерометрию и цервикометрию), патоморфологическое исследование тканей плаценты. Специальные методы подробно описаны в разделе материалы и методы.

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

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4, 5 паспорта «акушерства и гинекологии».

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследований подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование (590 беременных), а также использованными современными методами обследования и статистической обработкой данных.

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, в клинико-диагностической лаборатории (заведующая д.м.н. Т.Ю. Иванец) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор академик РАН Г.Т. Сухих). 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 («Акушерство и гинекология», «Вестник Российского государственного медицинского университета», Biomedical Chemistry: Research and Methods).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в утвержденной форме, включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, описание методов исследования, глав 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 239 источника, из которых 17 работ на русском языке и 222 - на английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Вирусология, эпидемиология, патогенез SARS-CoV-2

Коронавирусы (CoV, семейство Coronaviridae) представляют собой большое семейство зоонозных РНК-содержащих вирусов, из которых медицинское значение в настоящее время имеют 7 видов. Согласно современной таксономии Coronaviridae включает 2 подсемейства и 8 родов. Коронавирусы двух видов (Alphacoronavirus и Betacoronavirus) способны инфицировать человека и вызывать тяжелые заболевания.

Коронавирусы инициируют патологические процессы у человека инфекционной этиологии, которые протекают клинически разнообразно с мультисистемной патологией и с разной степенью тяжести. Коронавирусные заболевания имеют неодинаковый характер распространения и инфицирования среди людей, некоторые из них вызывают спорадические инфекции, другие виды обладают способностью к эпидемическому и даже пандемическому распространению [17].

До 2002 года коронавирусы человека считали вирусами сезонного ОРВИ, не ассоциированного с тяжелыми осложнениями. Однако в ноябре на юге Китайской Народной Республике в провинции Гуандун произошла вспышка респираторной инфекции, получившей название «тяжелый острый респираторный синдром» (ТОРС, с англ. *severe acute respiratory syndrome - SARS*), вызванная новым коронавирусом SARS-CoV рода Betacoronavirus. Летальность составила 11% [18,19]. Через 10 лет в 2012 году на Ближнем Востоке (Саудовская Аравия) зарегистрированы новые случаи тяжелого респираторного заболевания, названного «ближневосточным респираторным синдромом» (БВРС, с англ. *Middle East respiratory syndrome- MERS*), вызванным другим ранее неизвестным коронавирусом MERS-CoV, отнесенный к роду Betacoronavirus [18]. Летальность составила около 35% [20]. В конце 2019 года в Китайской Народной Республике провинции Хубэй в городе Ухань зафиксирована вспышка заболевания, позднее получившего название инфекция **COVID-19** (от англ. **Coronavirus infectious disease - 2019**),

вызванная ранее неизвестным коронавирусом. Полногеномное секвенирование и филогенетический анализ показали, что новый коронавирус, вызывающий инфекцию COVID-19, является представителем рода Betacoronavirus, как и вирус ТОРС и БВРС. Международный комитет по таксономии вирусов присвоил возбудителю официальное название SARS-CoV-2 - коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 [21].

Источником первичного инфицирования людей во всех 3 случаях были представители животного мира. Исследования показали, что схожие с SARS-CoV вирусы циркулируют в популяции летучих мышей, которые, вероятно, являются их природным резервуаром. Ареал видов-носителей SARS-CoV-подобных вирусов охватывает в том числе южные регионы России, включая Северный Кавказ, Черноморское побережье, Крым, а также южные регионы азиатской части Российской Федерации [18]. Учитывая экологические и биологические особенности летучих мышей (высокую численность и плотность популяций во время дневок и зимовок, перемешивание популяций во время миграций), в одной смешанной популяции может циркулировать несколько видов вирусов, которые выделяются в большом титре с фекалиями и мочой и заражают ближайших особей. Многие виды селятся непосредственно вблизи жилища человека (чердаки), а выделяемые ими вирусы напрямую инфицируют человека и домашний скот [22,23]. **Вирус SARS-CoV-2** - это оболочечный вирус с положительно направленной одноцепочечной молекулой рибонуклеиновой кислоты (РНК) с размером генома примерно 30 тысяч пар оснований [21]. Геном SARS-CoV-2 кодирует неструктурные белки, четыре структурных белка (спайковый = шиповидный (S), оболочечный (E), мембранный (M), нуклеокапсидный (N)), а также ряд вспомогательных белков [24–26] (рисунок 1). Основным путем проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку-хозяина связано с взаимодействием белка S с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) соматической клетки (рисунок 2) [27–30]. Белок S собирается в виде

гомотримера¹ и встраивается в несколько копий в мембрану вириона, придавая ему вид, визуально напоминающий корону. Спайковый белок зрелого вириона состоит из двух нековалентно связанных субъединиц: субъединица S₁, состоящая из рецептор-связывающего домена (RBD), распознающий пептидазный домен АПФ2, и субъединица S₂, состоящая из мембрано-связывающего домена (MBD). Таким образом, субъединица S₁ отвечает за первичный контакт с рецептором клетки-хозяина и определяет тропизм вируса, а субъединица S₂ опосредует слияние вирусной и клеточной мембран с последующим проникновением патогена в клетку. Данные субъединицы разделены сайтом S₁/S₂, который содержит участок для расщепления фурином, трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), или катепсином L. После связывания с АПФ2 шиповидный белок расщепляется TMPRSS2 в S₂' сайте. Это расщепление активирует субъединицу S₂, приводя к конформационным изменениям из метастабильной в более стабильную форму и тем самым обеспечивая слияние билипидного слоя вируса и мембраны клетки-хозяина, в результате чего происходит высвобождение вирусного рибонуклеинового комплекса в клетку [31]. Таким образом, спайковый - S - белок вируса SARS-CoV-2 играет ключевую роль в патогенезе, а его рецептор-связывающий домен, является мишенью для естественного и вакцинно-индуцированного иммунитета [20, 32–36].

¹ Белок, состоящий из трёх идентичных полипептидных субъединиц

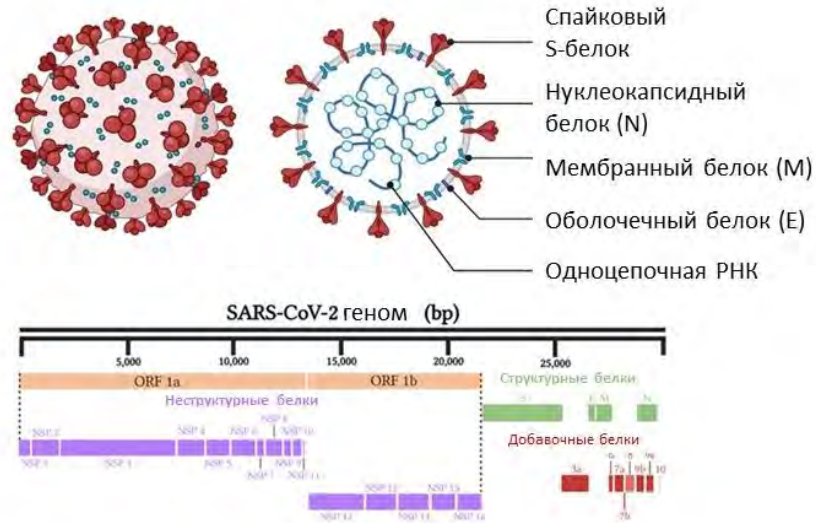


Рисунок 1. Строение вируса SARS-CoV-2 [37]

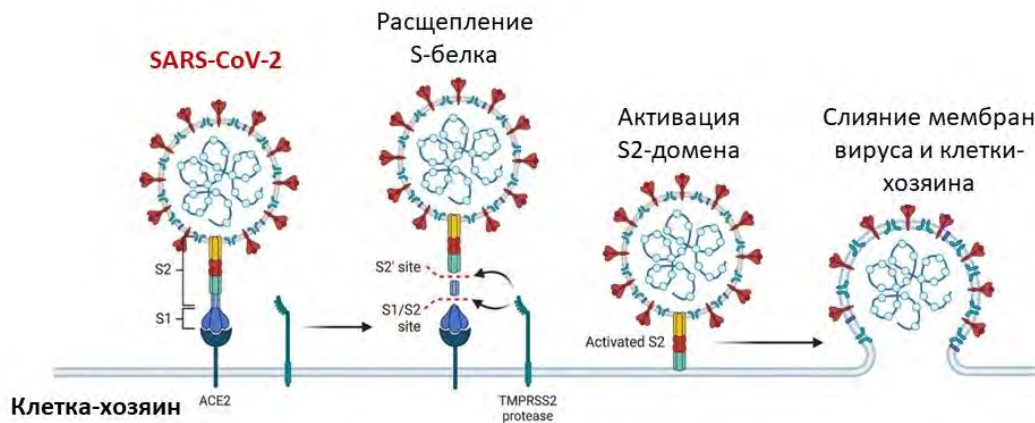


Рисунок 2. Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку [37]

Анализ моделей животных и баз данных человеческих транскриптомов предполагает, что экспрессия АПФ2 в легких относительно ограничена альвеолярными эпителиоцитами II типа, но выше в эпителии верхних отделов бронхов и значительно выше в носовом эпителии, особенно в реснитчатых клетках [38–43], в которых в основном происходит репликация вируса. Несмотря на то, что респираторный путь является доминирующими входными воротами при инфекции COVID-19, высокие уровни экспрессии АПФ2 обнаруживаются также в тонком и толстом кишечнике, яичках, почках, миокарде и щитовидной железе [40,44]. Поражение сердца, вызванное SARS-CoV-2, часто обнаруживалось при патологоанатомическом вскрытии [45], а

наличие АПФ2 в клетках толстого кишечника и почек было предложено в качестве объяснения желудочно-кишечных и почечных осложнений инфекции COVID-19. Экспрессия АПФ2 в желудочно-кишечном тракте подтверждает данные, что многие коронавирусы могут передаваться фекально-оральным путем, помимо респираторного. Воспалительные цитокины, высвобождаемые при тяжелом течении COVID-19, такие как IL-1 β и интерфероны I и III типа, могут усиливать экспрессию АПФ2, потенциально создавая петлю положительной обратной связи для репликации вируса [38,46–48]. Рецептор АПФ2 также экспрессируется в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте [49,50], плаценте, где он играет важную роль в пролиферации трофобластов, ангиогенезе и регуляции артериального давления во время беременности. Таким образом, имеются предпосылки не только для реализации патогенетических процессов, характерных для преэклампсии, но и создаются входные ворота для внутриутробной передачи вируса. Несколько сопутствующих заболеваний и состояний, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, хронические легочные заболевания, возраст и курение, являются факторами риска повышенной восприимчивости SARS-CoV-2. Было предложено, что ряд этих факторов модулирует экспрессию АПФ2. Широко признанные эпидемиологические данные указывают на то, что курение табака в анамнезе увеличивает риск развития тяжелых заболеваний [51,52]. Однако неясно, вызывает ли курение активацию АПФ2 и связано ли это с усилением инфекции. Многие биохимические исследования показали, что экспрессия АПФ2 увеличивается в образцах легочной ткани курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [47,53,54]. Однако другие исследования показали, что курение не влияет на экспрессию АПФ2 в дыхательных путях [43] и что курение не является значимым эпидемиологическим фактором риска для COVID-19 [55,56]. Ограниченное количество исследований показало, что сахарный диабет связан с повышенной экспрессией АПФ2 в клетках мокроты человека и в ткани почек мышей [44,57] и что кистозный

фиброз связан с активацией АПФ2 и TMPRSS2 в образцах легких человека. [38] Первоначально предполагалось, что распространенные антигипертензивные препараты, такие как ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, могут усиливать экспрессию АПФ2 [58], вызывая опасение, что использование этих препаратов может увеличить тяжесть заболевания [59,60]. Хотя эта гипотеза согласуется с взаимосвязью между артериальной гипертензией и более тяжелым течением COVID-19, недавние исследования опровергли эту гипотезу [43,56,61,62]. Таким образом, на сегодняшний день ни одно сопутствующее заболевание не было однозначно связано с уровнем экспрессии АПФ2.

Группа ученых из Китая построили карту риска поражения внутренних органов человека, используя секвенирование одноклеточной РНК (scRNA-seq), полученные из основных систем человека, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, пищеварительную и мочевыделительную системы. С помощью анализа данных scRNA-seq китайские ученые идентифицировали органы, подверженные высокому риску инфицирования SARS-CoV-2, такие как легкие, сердце, пищевод, почки, мочевой пузырь и подвздошная кишка, и определили типы клеток (например, альвеолоциты II типа, клетки миокарда, клетки проксимальных канальцев почек), (рисунок 3). [41]



Рисунок 3. Карта внутренних органов с высоким и низким риском поражения SARS-CoV-2: *красный цвет - высокий риск, серый цвет- низкий риск инфицирования*

Механизм передачи вируса - аспирационный. Основным способом передачи инфекции является воздушно-капельный путь от человека к человеку при вдыхании распыленных в воздухе при кашле или чихании капель с вирусами, а также при попадании вируса на поверхности и последующем инфицировании контактным путем через слизистые оболочки ротовой полости, глаз, носа (рисунок 4). [63]

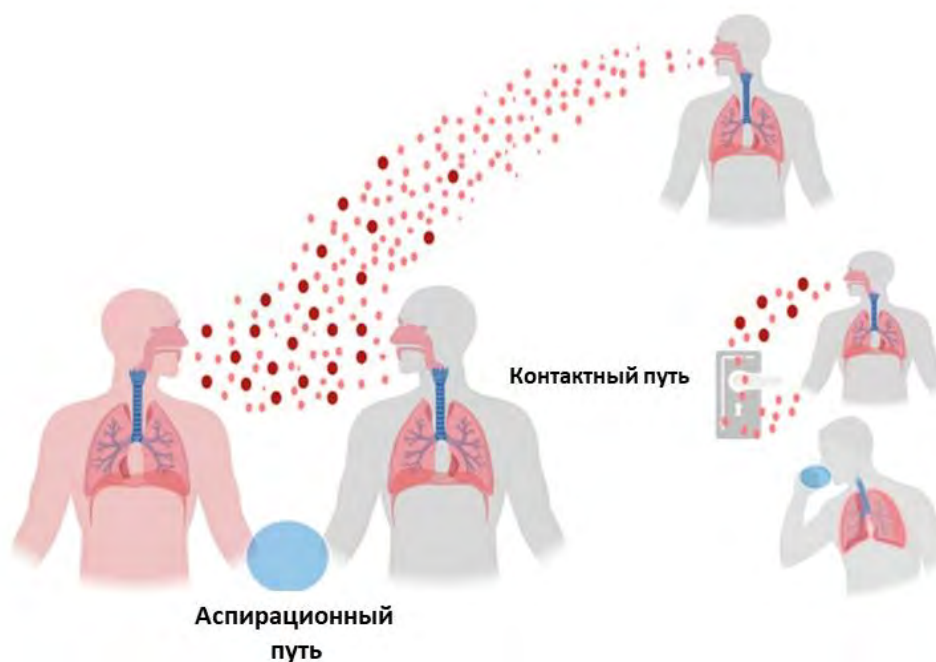


Рисунок 4. Механизм передачи вируса SARS-CoV-2 [64]

Диагностика

Ранняя диагностика необходима для отслеживания контактов, выявления горячих точек с активной передачей среди населения и контроля за распространением SARS-CoV-2 [65–67]. Подтвердить инфекцию COVID-19 можно с помощью клинических симптомов, визуализационных методов диагностики, тестов на наличие нуклеиновых кислот (ПЦР-тесты) и серологических методов. Прямые методы диагностики используются для обнаружения присутствия вирусных частиц, антигенов или вирусной РНК, в то время как непрямые тесты для выявления иммунологического ответа против SARS-CoV-2 у инфицированных пациентов, в частности для выявления иммуноглобулина класса M(IgM) и класса G (IgG). [65] (рисунок 5).

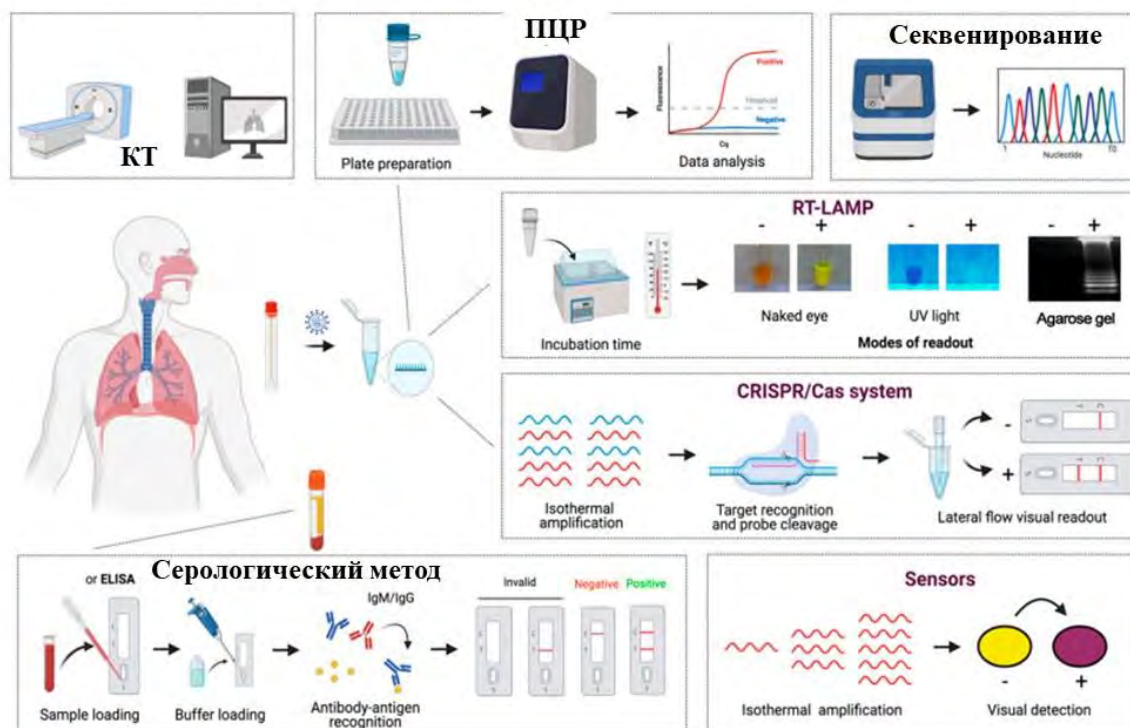


Рисунок 5. Методы диагностики COVID-19

Понимание временной динамики выделения вируса и иммунного ответа у пациентов с COVID-19 имеет решающее значение для правильной и своевременной диагностики вируса SARS-CoV-2. С начала пандемии исследуются профили выделения вируса у пациентов с COVID-19 [68,69]. В мета-анализе проанализирована динамика вирусной нагрузки, продолжительность выделения вирусной РНК и выделения жизнеспособного вируса SARS-CoV-2 в нескольких жидкостях организма [70]. На основании 79 исследований (5340 человек) было обнаружено, что средняя продолжительность выделения РНК вируса SARS-CoV-2 составляла 14,6 дня (95% ДИ 9,3–20,0 дней; 7 исследований, 260 человек) в нижних дыхательных путях, 17,0 дней (95% ДИ 15,5–18,6 дня; 43 исследования, 3229 человек) в верхних дыхательных путях, 16,6 дня (95% ДИ 3,6–29,7 дня; 2 исследования, 108 человек) в образцах сыворотки крови и 17,2 дня (95% ДИ 14,4–20,1 дня; 13 исследований, 586 человек) в кале [70]. Максимальная продолжительность выделения РНК SARS-CoV-2 составила 59 дней в нижних дыхательных путях, 83 дня в верхних дыхательных путях, 60 дней в сыворотке крови и 126 дней в кале [70]. Установлено, что пик приходится на первую неделю заболевания,

тогда как для РНК SARS-CoV и MERS-CoV пики приходится на диапазоны 10–14 и 7–10 дней соответственно [70]. У пациентов с тяжелым течением заболевания вирусная нагрузка достигает максимального уровня на третьей и четвертой неделях, в то время как у пациентов с сопутствующими заболеваниями вирусная персистенция сохраняется постоянно [71,72]. Однако недавние результаты показали, что инфекционные частицы не могут быть обнаружены после 9-го дня болезни [70]. Таким образом, для выделения SARS-CoV-2 из респираторных образцов следует использовать образцы, собранные на начальных стадиях COVID-19, которые имеют низкий порог цикла ($C_t < 24$) при ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) [73].

Как правило, тесты на нуклеиновые кислоты обычно используются для обнаружения и амплификации генома SARS-CoV-2 из нескольких типов образцов, включая мазок из носоглотки и ротоглотки или другие образцы верхних дыхательных путей [74]. При использовании RT-qPCR РНК SARS-CoV-2 выявляется уже в 1-й день появления симптомов и достигает пика в течение первой недели после появления симптомов [74]. Этот положительный результат начинает снижаться к 3 неделе, и впоследствии РНК SARS-CoV-2 становится неопределяемой [74]. Однако вирусная нагрузка при тяжелом течении COVID-19 в 60 раз выше, чем при легком течении [75], и впоследствии SARS-CoV-2-позитивная RT-qPCR может сохраняться более 3 недель после начала заболевания, в то время как при легком течении в большинстве случаев будет получен отрицательный результат [74,76].

Иммунный ответ хозяина на инфекцию SARS-CoV-2 также был исследован [77–80]. У большинства пациентов с COVID-19 уровни IgM повышаются в течение первой недели после заражения и достигают своего пика через 2 недели, а далее падают до почти фонового уровня [81]. Точно так же IgG обнаруживается через 1 неделю после начала заболевания и сохраняется на высоком уровне в течение длительного периода, даже более 48 дней [82]. Работы показали, что сероконверсия для IgG и IgM происходила одновременно или последовательно, и титры как IgG, так и IgM

стабилизировались в течение 6 дней после сероконверсии [83]. В исследовании с участием 285 пациентов с COVID-19 100% пациентов дали положительный результат на IgG в течение 19 дней после появления симптомов [83]. Во время иммунного ответа хозяина на инфекцию SARS-CoV-2 COVID-19 может быть обнаружен косвенно с использованием серологических методов, в частности обнаружения IgM и IgG. Рисунок 6 описывает, как интерпретировать два типа диагностических подходов, обычно используемых для диагностики SARS-CoV-2 (RT-qPCR и серологические методы), и как результаты могут меняться с течением времени в ходе клинического прогрессирования COVID-19.

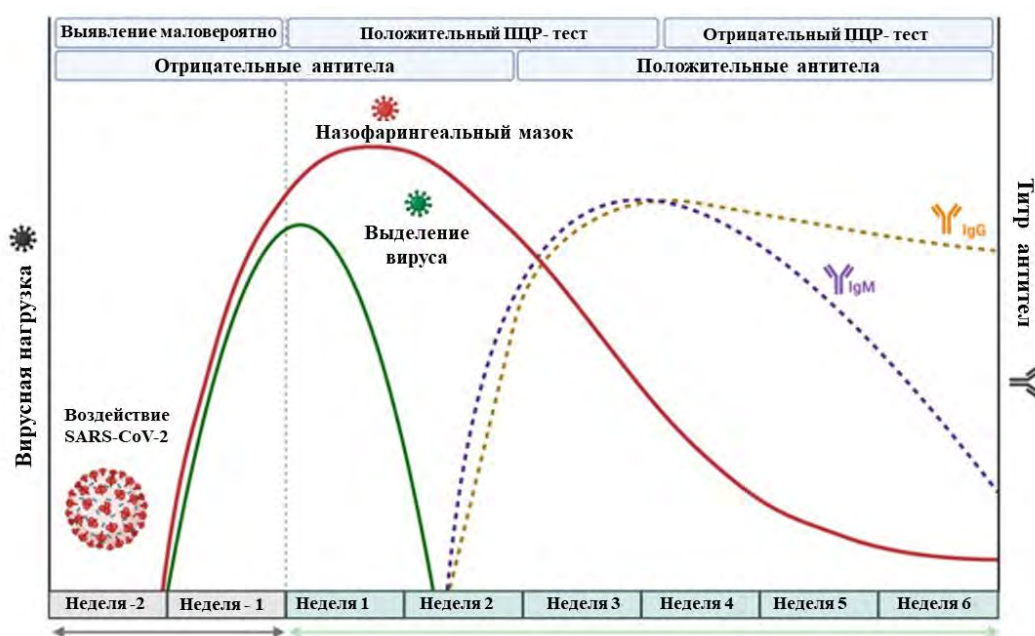


Рисунок 6. Кинетика вирусной нагрузки и иммунного ответа при инфекции SARS-CoV-2

ВОЗ совместно с экспертными группами, национальными учреждениями и исследовательскими кругами проводит мониторинг и оценку эволюции вируса SARS-CoV-2 с января 2020 года. Появление в конце 2020 года новых вариантов вируса, ставших источником повышенного риска для глобального общественного здравоохранения, подтолкнуло к ускоренному проведению классификации отдельных вариантов, вызывающих интерес (ВВИ), и вариантов, вызывающих озабоченность (ВВО), чтобы обеспечить усиление

приоритетного внимания глобальному мониторингу и исследованиям и в конечном счете предоставить информацию, полезную для текущей борьбы с пандемией COVID-19. Варианты, вызывающие озабоченность, характеризуются ростом трансмиссивности и/или ростом вирулентности, и/или изменениями в клинических проявлениях заболевания, и/или снижением эффективности медико-санитарных и социальных мер или снижением имеющихся средств диагностики, вакцинопрофилактики, лечения. В настоящее время только один штамм вируса SARS-CoV-2 относится к этой группе - Омикрон (B.1.1.529). Ранее к этой группе относились следующие штаммы: Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2). Варианты, вызывающие интерес, характеризуются геномными изменениями, которые по прогнозам или по подтвержденным данным **приводят к изменению** таких характеристик вируса, как трансмиссивность, тяжесть вызываемого вирусом заболевания, способность уклонения от иммунного ответа, диагностики или лекарственных препаратов и **приводят к интенсивной** передаче инфекции среди населения или появлению множества кластеров COVID-19 во многих странах, что сопровождается ростом относительной распространенности и числа случаев заболевания, или имеются другие очевидные признаки влияния на эпидемиологическую обстановку, свидетельствующими о возникновении нового источника риска для здоровья населения во всем мире. В настоящее время ни один вариант, классифицированный как ВВИ, не циркулирует. Ранее циркулирующие ВВИ: Эпсилон (B.1.427, B.1.429), Зета (P.2), Эта (B.1.525), Тета (P.3), Йота (B.1.526), Каппа (B.1.617.1), Лямбда (C.37), Мю (B.1.621) [84].

1.2 Адаптационные изменения во время беременности

Согласно данным литературы здоровые беременные, вероятно, более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, чем небеременные женщины репродуктивного возраста [85]. Это связано с адаптационно-приспособительными изменениями, которые происходят в организме во время беременности

Особенности ответных иммунных реакций во время беременности делают женщину уязвимой к инфекционным агентам. Анатомические изменения, которые происходят в дыхательной системе беременной: высокое стояние диафрагмы, уменьшение вертикального объема грудной клетки приводит к снижению функциональной остаточной емкости легких, объема конечного выдоха и к компенсаторному увеличению частоты дыхания, способствуют повышенной восприимчивости к респираторным заболеваниям. Миорелаксанты и прогестерон расширяют дыхательные пути и подавляют активность мукоциллиарного клиренса, приводящие в конечном итоге к снижению местных защитных функций. В связи с тем, что потребность в кислороде при беременности увеличивается, беременные труднее, чем небеременные, переносят гипоксию любого генеза и степени тяжести [86,87].

Это наиболее значимые факторы, которые позволяют отнести беременных к группе высокого риска по заболеваемости и тяжелому течению респираторных инфекций, включая COVID-19.

Гиперкоагуляция во время беременности увеличивает риск развития осложнений и летального исхода, связанных с инфицированием беременных вирусом SARS-CoV-2. Гемостазиологический статус при беременности характеризуется увеличением потенциала свертывания крови, повышением структурных свойств сгустка, угнетением ферментативной фибринолитической активности, повышенной выработкой тромбина, плазминогена, VII, VIII, X факторов свертывания, усиление внутрисосудистого воспаления. Беременные подвергаются повышенному риску развития тромбозэмболических осложнений, а при присоединении новой коронавирусной инфекции 2019 этот риск многократно увеличивается. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелиальных клеток играет большую роль в возникновении и прогрессировании острого респираторного дистресс-синдрома, который является основной причиной смерти при COVID-19. Дисфункция

эндотелиальных клеток также наблюдается у пациенток с преэклампсией [88]. В результате исследования INTERCOVID были получены данные, что преэклампсия увеличивает риск инфицирования COVID-19 и связанных с ним осложнений [89]. Позднее группой авторов из США был опубликован мета-анализ, который указывает, что беременные с инфекцией SARS-CoV-2 имели значительно более высокие шансы развития преэклампсии по сравнению с беременными без инфекции (ОШ 1,62; 95% ДИ, 1,45-1,82). Более того, заражение SARS-CoV-2 во время беременности было связано с более высокой вероятностью развития преэклампсии с тяжелыми проявлениями такими, как эклампсия, HELLP-синдром, повышение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения. При этом как бессимптомная, так и симптоматическая инфекция COVID-19 значительно повышают риск развития преэклампсии, однако этот риск выше среди пациенток с симптоматическим течением (ОШ, 2.11; 95% ДИ, 1.59–2.81).

Rosenbloom J.I. и др. представили данные, подтверждающие достоверную временную связь между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием преэклампсией. Средний временной интервал между диагнозом инфекции COVID-19 и диагнозом преэклампсии составил 3,79 недели. Как случаи инфекции SARS-CoV-2, диагностированные до 32 недель беременности, так и случаи, диагностированные на 32 неделе беременности и позже, были связаны с более высоким риском развития преэклампсии. Однако связь была статистически значимой только для инфекции, диагностированной до 32 недель. Авторы предположили, что новая коронавирусная инфекция, диагностированная ближе к доношенному сроку, не была достоверно связана с увеличением риска развития ПЭ, поскольку время, оставшееся до реализации ПЭ, было недостаточно в связи с родоразрешением пациенток.

1.3 Течение инфекции COVID-19 во время беременности

Инфекция COVID-19 имеет огромный диапазон течения от бессимптомного (наличие положительного ПЦР - теста) до тяжелого с потребностью в искусственной вентиляции легких, включая летальный исход. Уникальные физиологические изменения затрудняют распознавание легочной патологии во время беременности, а широкий спектр симптомов инфекции COVID-19 осложняет своевременную постановку диагноза и начало лечения у беременных (рисунок 7). [90]

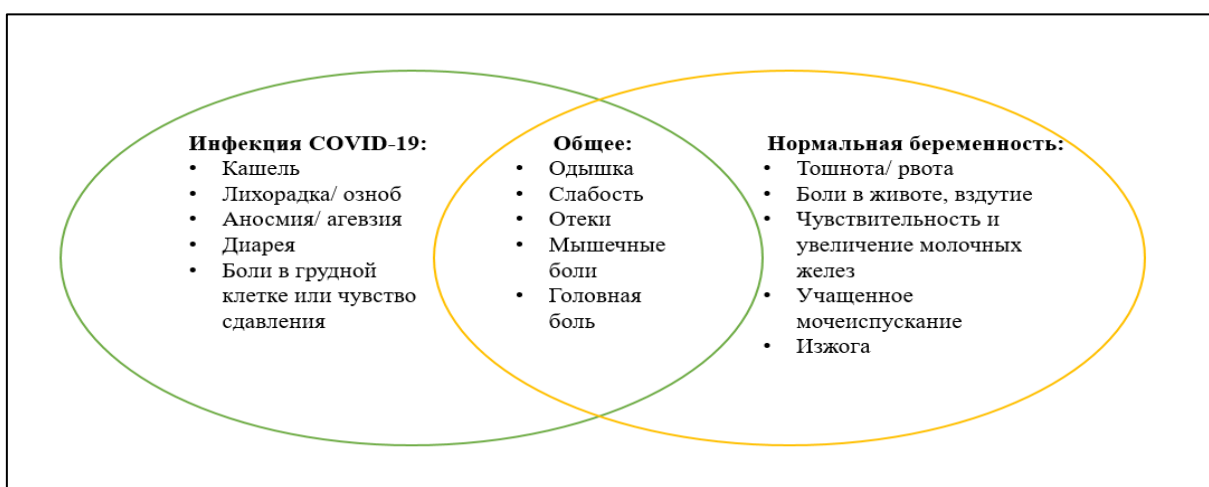


Рисунок 7. Симптомы, возникающие при нормальной беременности и инфекции COVID-19

За время пандемии взгляд на течение COVID-19 на фоне беременности эволюционировал: первые полученные данные обнадеживали и свидетельствовали, что беременные не подвержены более тяжелому течению инфекции [91–93], однако в июле 2020 года был опубликован первый отчет о серии случаев материнской смерти от COVID-19 в Иране [94], а позднее появились результаты, доказывающие, что беременные входят в группу риска тяжелого течения инфекции [91].

Вирус SARS-CoV-2, как и любой вирус, способен мутировать. Неоднократные мутации приводили к появлению новых штаммов с разной степенью трансмиссивности и тяжести течения. Наиболее тяжелые волны COVID-19, ассоциированы со штаммами Альфа и Дельта. Так, при доминировании штамма Альфа каждая 10 женщин при симптоматическом

течении заболевания была госпитализирована в ОПИТ, а при варианте Дельта каждая 7 женщина [95]. Имеются данные, что беременные не более подвержены заражению COVID-19, чем небеременные и население в целом. Большинство беременных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, имеют бессимптомное течение [91].

Проект **PregCOV-19** объединяет серии живых систематических обзоров, посвященных инфекции COVID-19 во время беременности [96]. Для оценки распространенности вируса было объединено 149 исследований из 40 стран, в общей сумме включивших 926 232 беременных, госпитализированных в стационар вне зависимости от показаний. При рутинном скрининге на COVID-19 тест был положительный в 9% случаев, таким образом распространенность COVID-19 у беременных была такой же, как в общей популяции. Для оценки клинической картины было оценено 434 исследования, включивших 270 470 женщин во время беременности или в послеродовом периоде, из 59 стран. Наиболее распространенными симптомами инфекции во время беременности и после родов были кашель (36%) и лихорадка (36%), менее частыми - одышка (19%), миалгия (17%), агевзия/аносмия (9%), диарея (5%), Клинические проявления COVID-19 во время беременности и после родов в целом аналогичны, как среди населения в целом. Однако есть доказательства, что при симптоматическом течении инфекции беременные входят в группу высокого риска тяжелого течения. По мнению Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG), факторами риска, ассоциированными с тяжелым течением инфекции во время беременности, являются: отсутствие вакцинации, индекс массы тела 25 кг/м^2 и более, возраст 35 лет и старше, сопутствующие соматические заболевания такие, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, принадлежность к негроидной или монголоидной расе². Полученные выводы согласуются с данными **мета-анализа**, проведенным

² [RCOG. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 15

группой авторов из **Австралии, Пакистана и Канады**, беременные с тяжелым течением COVID-19 были примерно на 3,7 года старше и риск тяжелого COVID-19 был выше среди женщин в возрастной группе более 35 лет. Риск развития тяжелой формы COVID-19 также был выше среди женщин, страдающих ожирением, сахарным или гестационным сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией, преэклампсией, курением. Сопутствующие заболевания были идентифицированы как фактор риска госпитализации беременной в отделение реанимации и интенсивной терапии. Почти половина всех женщин имели бессимптомное течение. Лихорадка, кашель, слабость, anosmia/ageusia являются наиболее распространенными симптомами у беременных. Из всех включенных беременностей, осложненных инфекцией COVID-19, 7% женщин были госпитализированы в ОРИТ, 8% потребовалась искусственная вентиляция легких, 15% - неинвазивная вентиляция легких и 0,3% - переведены на ЭКМО. Около 50% беременных были родоразрешены путем операции кесарева сечения, при этом 60% имели акушерские показания, а около 40% - показания, связанные с COVID-19, 25% всех родов были преждевременными. Частота кесарева сечения была почти в 1,5 раза выше в группе беременных с тяжелой формой течения COVID-19 [97,98].

Многоцентрового **исследование INTERCOVID**, в котором приняли участие 43 учреждения из 18 стран, показало, что беременные с сахарным диабетом, ожирением, гестационным сахарным диабетом, нуждающиеся в инсулинотерапии, имеют повышенный риск инфицирования вирусом SARS-CoV-2 по сравнению с беременными без данной патологии [99].

Исследование PRIORITY - реестр исходов COVID-19 во время беременности, продолжающееся проспективное когортное исследование беременных в Соединенных Штатах Америки - показало, что наиболее распространенными первыми симптомами у инфицированных женщин были кашель (20%), боль в горле (16%), миалгия (12%) и лихорадка (12%). В этой группе из 594 женщин с симптомами у 25% сохранялись стойкие

симптомы через 8 недель и более после начала заболевания. В настоящее время неясно, является ли беременность фактором, который влияет на развитие длительных признаков или симптомов после острой инфекции COVID-19 (так называемое "длительное заболевание COVID-19" или постковидное состояние) [100].

По мнению ВОЗ, беременные не подвержены более высокому риску заражения SARS-CoV-2. Тем не менее, по данным ряда исследований, в случае заражения беременные подвержены более высокому риску развития тяжелого течения COVID-19 по сравнению с небеременными женщинами аналогичного возраста [101].

Систематический обзор и мета-анализ, посвященный материнской смерти, связанной с COVID-19, показал, большинство госпитализаций произошли во время беременности, однако летальный исход наступал в послеродовом периоде. Более того, по крайней мере одно сопутствующее заболевание или один фактор риска повышали вероятность смерти в 2 раза. Отмечено быстрое прогрессирование заболевания с коротким временным интервалом между родами и смертью [102].

1.4 Плацентарные изменения и вертикальная трансмиссия

Вопрос о возможности внутриутробной передачи вируса от матери плоду остается открытым. Вертикальная передача — это способ передачи патогенов от матери к плоду/новорожденному в период до и после рождения. Она включает передачу через плаценту во время беременности, через родовые пути в процессе родов и через грудное молоко во время грудного вскармливания.

Плацента выполняет барьерную функцию, защищая плод от патогенов, однако некоторые инфекционные агенты способны проходить через плацентарный барьер, вызывая врожденные инфекции [87]. Основным механизмом проникновения вируса является АПФ2 /TMPRSS2, и было обнаружено, что оба белка экспрессируются в материнско-плодовом интерфейсе (в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте). Позднее стало

известно, что SARS-CoV-2 имеет альтернативные пути проникновения в клетки, одним из которых является путь через CD147/S - белок. Интересно, что иммуногистохимия показала, что CD147 экспрессируется в синцитиотрофобласте, клетках трофобласта хориона и в амниотических эпителиальных клетках. Таким образом, CD147 может также играть роль в плацентарной инфекции, тем самым способствуя инфицированию плода [103–105].

В ранних сообщениях из Китая сообщалось, что внутриутробная передача маловероятна [106–108].

Однако обнаружение антител в пуповинной крови и в венозной крови у новорожденных вызвало озабоченность [109]. Для подтверждения вертикальной передачи необходимо провести тестирование плацентарной ткани, амниотической жидкости (до разрыва околоплодных оболочек), пуповинной крови, крови новорожденного в первые 12 часов и мазка из носоглотки новорожденного методом ПЦР в раннем неонатальном периоде [110]. Первоначальные исследования, в ходе которых были протестированы данные образцы, не обнаружили никаких доказательств, подтверждающих вертикальную трансмиссию [111–113].

Позднее опубликованные отчеты свидетельствуют об обратном [114–116].

Отсутствие внутриутробной передачи предполагает, что роды через естественные родовые пути не могут быть фактором риска передачи COVID-19 новорожденному, что подтверждается многими исследованиями, документирующими отсутствие SARS-CoV-2 во влагалищных выделениях [110,117,118].

Но нельзя с уверенностью исключить внутриутробную передачу, поскольку для ее диагностики требуется исследование мазка из носоглотки новорожденного сразу после рождения и в течение 24-48 часов. В большинстве сообщений новорожденные впервые проходили тестирование более, чем через 24-48 часов после рождения. Кроме того, в последнее

время SARS-CoV-2 также был зарегистрирован во влагалищных выделениях [116,119].

Мониторинг IgG и IgM может быть полезен для оценки, перенесенной или текущей инфекции. В некоторых исследованиях оценивалась динамика антител в сыворотке новорожденных. **Zeng H. et al.** сообщили, что дети, рожденные у матерей с COVID-19, имели отрицательный результат ПЦР, но при рождении имели концентрации IgM и IgG к SARS-CoV-2 выше нормы [109].

Материнские IgG часто обнаруживаются в сыворотке новорожденных, поскольку IgG могут проходить через плаценту, обеспечивая пассивный иммунитет плода. Однако это не относится к IgM, которые имеют сложное строение и большую молекулярную массу, чтобы пройти через плацентарный барьер. Несмотря на то, что эта информация дает нам ключ к подтверждению вертикальной передачи, ее легко опровергнуть, тк спайковый белок (S) имеет длину 12,5 нм может проходить трансплацентарно. Таким образом, свободные S-белки могут преодолевать плацентарный барьер и вызывать иммунный ответ в виде синтеза IgM, что может интерпретироваться клиницистами как внутриутробная инфекция [120].

Saadaoui M. et al. проанализировали 38 исследований, в которых оценивалось влияние COVID-19 на беременность, используя биологические образцы новорожденных, взятые у матерей с подтвержденной инфекцией COVID-19. Авторы пришли к выводу, что вертикальная передача COVID-19 в третьем триместре возможна, но происходит очень редко. Вертикальная трансмиссия SARS-CoV-2 составила примерно 2,9% по результатам неонатального исследования ПЦР мазка из носоглотки и 7,7% и 2,9% при исследовании плаценты и пуповинной крови соответственно, в то время как это не было подтверждено при анализе околоплодных вод и мочи новорожденных. При этом возможность вертикальной передачи была

отмечена в 9,7% при анализе проб кала и мазков из прямой кишки новорожденных [121].

Raschetti R. et al. провели мета-анализ, включивший 174 случая неонатальной инфекции и показали, что 70% и 30% инфекций вызваны окружающей средой и вертикальной передачей соответственно. У 55% инфицированных новорожденных было симптоматическое течение, которое включало лихорадку (44%), желудочно-кишечные (36%), респираторные (52%) и неврологические симптомы (18%). Данные CDC и других исследований показали, что у большинства инфицированных новорожденных наблюдались бессимптомное или легкой степени тяжести течение. Однако в ходе национального популяционного когортного исследования в Великобритании у 42% инфицированных новорожденных наблюдались тяжелые симптомы. Крупномасштабное международное исследование показало, что новорожденные у женщин с COVID-19 во время беременности, имели значительно более высокий риск тяжелой перинатальной заболеваемости и смертности. Эти риски оставались статистически значимо высокими после корректировки на недоношенность, что указывает на прямое влияние COVID-19 на новорожденных [122].

Song D. et al. провели анализ 145 родильниц, у которых был положительный результат теста на SARS-CoV-2 во время беременности. У 86 пациенток было симптоматическое течение, из них 78 женщин перенесли инфекцию COVID-19 в легкой и средней степени тяжести, а 8 беременных в тяжелой и крайне тяжелой форме. Авторы оценили показатель серопозитивности женщин при родах, который составил 65%, и пуповинной крови- 58%. Уровни IgG достоверно коррелировали между материнской и пуповинной кровью. Коэффициент трансплацентарного переноса IgG был значительно выше, когда первый положительный результат ПЦР был получен за 60-180 дней до родов по сравнению с теми, у кого было менее 60 дней. Частота серореверсии IgG у младенцев в течение периодов наблюдения 1-4, 5-12 и 13-28 недель составила 8% (4 из 48), 12% (3 из 25) и

38% (5 из 13) соответственно. Серопозитивность IgG у новорожденных была достоверно связана с уровнем IgG в пуповинной крови и сохранялась до 6-месячного возраста. У двух новорожденных в возрасте 2 недель наблюдалась сероконверсия с высоким уровнем IgM и IgG, в том числе у одного недоношенного ребенка с подтвержденной внутриутробной инфекцией. Антитела класса G к SARS-CoV-2 эффективно переносятся через плаценту, когда инфекции возникают более чем за 2 месяца до родов. Пассивный иммунитет, полученный от матери, сохраняется у младенцев до 6 месяцев жизни. Новорожденные способны вырабатывать сильный антигенный ответ на перинатальную инфекцию SARS-CoV-2 [123].

Из-за разнородности получаемых данных в виду отсутствия стандартизированных критериев для постановки диагноза подтвержденная внутриутробная инфекция COVID-19 ВОЗ разработала классификацию путей заражения COVID-19, выделив внутриутробный, интранатальный и постнатальный путь с категоризацией случаев на подтвержденный, возможный, маловероятный, сомнительный [124].

Allotey J. и др опубликовали мета-анализ, в котором оценивалась частота положительных результатов на SARS-CoV-2 у новорожденных от матерей с подтвержденной инфекцией COVID-19, а также факторы, ассоциированные с повышенным риском инфицирования новорожденных. Исследователи получили следующие данные: положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 среди 14 247 новорожденных у матерей с COVID-19 был в 1,8% случаев. Факторы, ассоциированные с повышенным риском внутриутробной инфекции: тяжелое течение у матери, госпитализация в ОРИТ, летальный исход, при этом инфицирование в 3 по сравнению с 1 или 2 триместрами, способ и срок родоразрешения, совместное пребывание матери и новорожденного, а также грудное вскармливание не были достоверно связаны с повышенным риском инфицирования плода/новорожденного [91].

Таким образом, вертикальная передача, вероятно, возможна, но встречается редко.

Цитокиновый шторм представляет собой аномальный, гипериммунный ответ, который приводит к чрезмерному воспалению, обнаруживаемому при реакции «трансплантат против хозяина», аутоиммунных заболеваниях и тяжелых вирусных инфекциях [125,126]. SARS-CoV-2 вызывает иммунопатологический ответ, но, прежде всего, вызывает осложнения даже более серьезные, чем сама вирусная инфекция. Одним из основных осложнений цитокинового шторма является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который является основной причиной смерти пациентов с COVID-19 [127]. ОРДС возникает в результате высвобождения большого количества провоспалительных цитокинов иммунными и неиммунными клетками посредством активации пути ядерного фактора каппа-В (NFκB). Путь активации NFκB в семействе коронавирусов осуществляется через активацию образ-распознающих рецепторов (PRR), которые активирует первичный ответ миелоидной дифференцировки 88 (MyD88), последние, в свою очередь, активирует NFκB, что приводит к выработке коктейля провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (TNFα) и IL-6 [128]. Вирус-опосредованное подавление АПФ2 вызывает дисрегуляцию оси ангиотензин II/рецептор ангиотензина 1 (AT1R) и оси АПФ2/Mas -рецептор (MasR), что приводит к активации субъединиц комплемента C3a и C5a, что приводит к снижению дифференцировки Т-регуляторных клеток и увеличению дифференцировка Т-хелперов 17, вызывая неконтролируемый воспалительный ответ [129]. У пациентов с COVID-19 было обнаружено 2,9-кратное увеличение концентрации IL-6 по сравнению с пациентами без осложнений [130], а уровень IL-6 был выше у умерших пациентов [131]. Только несколько исследований оценивали продукцию цитокинов у беременных и их новорожденных. Исследование показало, что беременные с SARS-CoV-2 имеют более высокий уровень цитокина IL-6 по сравнению

с небеременными [132]. Воспалительные изменения в плаценте могут вызвать гибель плода из-за высвобождения воспалительных цитокинов в кровь плода, и привести к недостаточности органов плода [133]. Бауд и др. сообщили о выкидыше плода во II триместре от матери с COVID-19, у которой при гистологическом исследовании плаценты выявлен субхорионит, инфильтрированный нейтрофилами и моноцитами [55]. Чен Ю и др. сообщили о повышении уровня ИЛ-6 через два часа после рождения у всех младенцев, рожденных от матерей, инфицированных SARS-CoV-2. У двух из этих младенцев был повышен уровень IgM, но ПЦР был отрицательным [134]. Донг и др. также сообщали, что мать с положительным результатом на COVID-19 родила ребенка с повышенным уровнем ИЛ-6 и IgM выше исходного уровня при отрицательном ПЦР [135]. Источник воспалительных цитокинов может быть прямым, если у новорожденного подтвержден положительный результат на SARS-CoV-2, или непрямым через трансцитоз из материнской крови в кровь плода (рисунок 8) [136]. Таким образом, необходимо следить за здоровьем новорожденного, потому что инфекция как у матери, так и у плода может представлять собой фактор риска нарушений развития нервной системы, таких как шизофрения, расстройство аутистического спектра (РАС) и синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) [137].

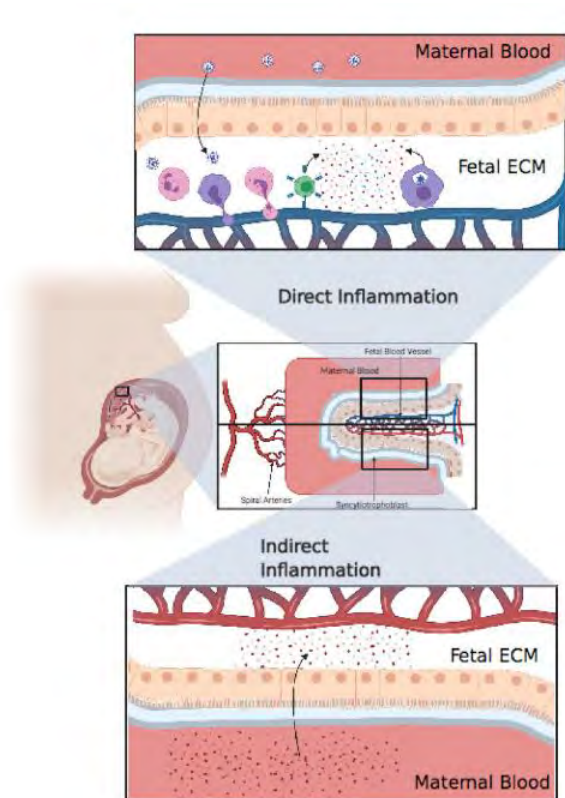


Рисунок 8. Прямое и не прямое воздействие COVID-19

Плацента является физиологически связующим звеном между кровообращением матери и плода и отвечает за обеспечение плода ресурсами, необходимыми для роста и развития. Плацента является своеобразным «черным ящиком», который можно вскрыть при гистологическом исследовании после рождения. Особый интерес представляет изменения плацентарной ткани под воздействием вируса SARS-COV-2. Первые исследования плацент от женщин, инфицированных COVID-19, позволили предположить повышенную частоту плодовой сосудистой мальперфузии (PCM), последствий нарушения кровообращения плода через плаценту или децидуальной артериопатии [138,139]. Последующие исследования варьировались от отчетов о случаях или небольших серий случаев до более крупных исследований около 100 плацент [140]. В то время как некоторые исследования повторно продемонстрировали PCM [12] или материнской сосудистой мальперфузии (MCP) [140], другие не продемонстрировали каких-либо значительных изменений в плаценте у женщин с инфекцией SARS-CoV-2 [141]. Мета-

анализ, проведенный летом 2021 года, сообщил о результатах, свидетельствующих о плацентарной гипоперфузии и воспалении при беременности, осложненной инфекцией SARS-CoV-2 [142], в то время как более поздний мета-анализ показал, что типичных плацентарных признаков нет [143]. Группа авторов из США оценили плацентарные изменения до преобладания вариантов, вызывающих озабоченность, а также в периоды преимущественно распространения штаммов Альфа/Гамма, Дельта и Омикрон вируса. Инфекция SARS-CoV-2 во время беременности тесно связана с признаками МСМ, особенно с децидуальной артериопатией. Эта связь была сильнее выражена в периоды высокой циркуляции вариантов Альфа/Гамма, Дельта и Омикрон. Частота МСМ и децидуальной артериопатии также увеличивалась при более тяжелом течении COVID-19. МСМ представляет собой совокупность изменений, связанных с гипертоническими расстройствами во время беременности, включая преэклампсию. Децидуальная артериопатия – ряд изменений, обуславливающие нарушения адаптации маточных сосудов во время беременности, и вовлечена в патогенез преэклампсии. Взаимосвязь инфекции SARS-CoV-2, тяжести COVID-19 и сопутствующих заболеваний, включая гипертонические расстройства во время беременности, гестационный сахарный диабет и ожирение до беременности, является сложной. Более тяжелое течение COVID-19 во время беременности был связан с сопутствующими заболеваниями [91,144]. И наоборот, заражение SARS-CoV-2 во время беременности достоверно связано с последующим развитием преэклампсии [145]. Авторы сообщают, что полученные ими данные не зависят от причинно-следственной связи, но подтверждают, что 1) у пациенток без сопутствующих заболеваний инфекция SARS-CoV-2 связана с наличием признаков МСМ, включая децидуальную артериопатию и ускоренное созревание ворсинок, и 2) у пациенток с SARS-CoV-2 наличие сопутствующих заболеваний связано с повышенной частотой децидуальной артериопатии и ускоренным созреванием ворсинок.

1.5 Грудное вскармливание

Научные исследования последних лет доказали неоспоримые преимущества грудного вскармливания не только для новорожденных, но и для матерей. Грудное молоко способствует нервно-психическому развитию, защищает новорожденных от инфекционных и хронических болезней. Исключительно грудное вскармливание способствует снижению смертности детей первого года жизни. Особый интерес представляет роль грудного вскармливания в вертикальной передаче SARS-CoV-2 от матери новорожденным через грудное молоко и потенциальные защитные свойства целевых антител и других иммунопротекторных компонентов грудного молока против COVID-19 [146,147].

В начале пандемии из-за отсутствия знаний о новой коронавирусной инфекции 2019 рекомендации носили консервативный и осторожный характер. Подтвержденная инфекция COVID-19 являлась противопоказанием к грудному вскармливанию [148].

Chen HJ et al. и **Hascoët J. M. et al.** в своих исследованиях показали отсутствие проникновения SARS-CoV-2 в грудное молоко [106,149].

При этом **Tam P.C. et al** и **Bastug A. et al.** в своих работах обнаружили вирус SARS-CoV-2 в грудном молоке методом ПЦР [150,151].

Важно отметить, что обратной стороной диагностических тестов ПЦР является то, что они определяют вирусную нуклеиновую кислоту в течение 12 недель, даже если человек больше не заразен [152]. Обнаружение вирусной РНК с помощью ПЦР в режиме реального времени не обязательно означает контагиозность пациента.

Несколько крупных исследований продемонстрировали отсутствие передачи вируса SARS-CoV-2 от матери новорожденному через грудное молоко [148]. В ряде исследований показано, что грудное молоко, вырабатываемое инфицированными матерями, является источником антител IgA и IgG к SARS-CoV-2 и нейтрализует активность вируса [148].

По мнению ВОЗ, при бессимптомном или легком течении COVID-19 грудное вскармливание может быть продолжено при соблюдении защитных мер. Перед каждым кормлением женщина должна, тщательно вымыть руки, обработать молочные железы, обработать руки антисептиком. Кормление осуществлять в маске.³

Ryan M. Pace et al в своем исследовании не обнаружили РНК SARS-CoV-2 в грудном молоке женщин с легким и среднетяжелом течением COVID-19. Кроме того, они показали, что грудное молоко содержит антитела против SARS-CoV-2 и что их концентрация коррелирует со способностью грудного молока эффективно нейтрализовать SARS-CoV-2. Они обнаружили РНК SARS-CoV-2 в области ареолы/соска нескольких женщин. Однако наличие РНК на поверхности кожи молочных желез не говорит о жизнеспособности вируса. По мнению авторов, инфицированные женщины не должны регулярно обрабатывать молочные железы перед грудным вскармливанием или сцеживанием молока. Авторы рекомендуют поддерживать грудное вскармливание женщинам с легким и среднетяжелым течением COVID-19 [153].

В настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать выводы о вертикальной передаче COVID-19 через грудное молоко. У новорожденных риск заражения COVID-19 невысокий, а при инфицировании заболевание в большинстве случаев протекает в легкой форме или бессимптомно, в то время как последствия отказа от грудного вскармливания и разделение новорожденного и матери могут нанести большой урон как для физического, так и ментального здоровья. На данный момент инфекция COVID-19 у новорожденных представляет меньшую угрозу для выживания и здоровья, чем другие потенциальные инфекции, от которых защищает грудное молоко. Беременные, которые переболели COVID-19 в 3 триместре

³ ВОЗ: Грудное вскармливание и COVID-19. Научная справка от 23 июня 2020

и выздоровели к моменту родов, должны быть нацелены на грудное вскармливание.

1.6 Омиксные исследования и COVID-19

Метаболомика - это относительно новый метод, который количественно определяет метаболиты в биологических средах и исследует возникновение и развитие заболеваний человека [154] В отличие от других омиксных подходов, он является высококонсервативным и эндогенным, обладающим высоким потенциалом для обнаружения биомаркеров.

Известно, что вирусы полностью используют энергию и метаболические ресурсы клетки-хозяина для реализации различных стадий вирусной инфекции, таких как проникновение, репликация и выход для инфицирования новой клетки-хозяина [155] Некоторые вирусы, поражающие дыхательные пути с последующей развитием гипоксии, могут изменять метаболические профили хозяина [156, 157].

Изменения метаболомного профиля в результате воздействия коронавируса острого респираторного синдрома -2 ранее были исследованы несколькими исследовательскими группами, и они показали, что в результате вирусной инфекции были изменены уровни ряда низкомолекулярных метаболитов, таких как свободные жирные кислоты, кинуренин, сфинголипиды, глюкоза и аминокислоты, которые, как предполагалось, были вовлечены в изменения в функцию органов и иммунные реакции [158,159].

Однако патогенез инфекции COVID-19 представляет собой многоступенчатый процесс, и в этих исследованиях описывались изменения у тяжелобольных пациентов или смешанных групп (включая как легкие, так и среднетяжелые, так и тяжелые типы) и не включали беременных.

Мало что известно о том, как тяжесть течения COVID-19 меняет биохимическую экспрессию сыворотки крови беременных. Изменения в экспрессии белков во время беременности могут увеличить риск развития тяжелой формы COVID-19. Постинфекционные пациенты с COVID-19

легкой/средней степени тяжести не имели значительного изменения уровня белков в сыворотке по сравнению с контрольной группой.

В исследовании **Altendahl M et al.** обнаружили связи с тяжестью течения COVID-19, однако они были в значительной степени обусловлены тяжелыми случаями — при исключении тяжелых случаев было гораздо меньше значимых ассоциаций, однако связи последовательности до и после исключения тяжелых случаев были умеренно коррелированы ($\text{cor} = 0,48$). Добавление переменных, таких как возраст матери, раса, ожирение и возраст к моделям с тяжелым течением COVID-19 уменьшило силу их связей, но осталось в соответствии с нескорректированной моделью ($\text{cor} > 0,87$). Эти данные подтверждают, что тяжелое течение COVID-19 во время беременности связано со значительными изменениями протеомной и липидной экспрессии в сыворотке. Учитывая ограниченную статистическую мощность исследования (тяжелые случаи $n = 6 / 30$), авторы искали независимую внешнюю достоверность. и сравнили свои результаты с результатами **Overmyer et al.** - другое мультиомное исследование COVID-19 - для оценки связи между беременностью и тяжелым течением COVID-19 в общей популяции[160]. Взяв пересекающиеся биомолекулы между исследованиями, авторы обнаружили умеренную связь с тяжестью течения COVID-19 ($\text{cor} = 0,43$, $p = 6e-20$, S1). Связи включали пониженную регуляцию альбумина и повышенную регуляцию комплемента 9. Вместо того, чтобы строить прогностическую модель на основе биохимических веществ, поддающихся измерению с помощью специализированного оборудования ВЖЖХ/МС, в исследовании стремились оценить жизнеспособность использования клинических параметров для создания предиктора тяжелого течения COVID-19. Используя простое среднее со знаком масштабированного альбумина (общий маркер печени), С-реактивного белка (маркер острой фазы воспаления) и аполипопротеина А1 (АПА1- основной компонент ЛПВП), эта составная модель показала лучшие результаты, чем отдельные маркеры (AUC для альбумина = 92%, АПА1 = 91%, СРБ = 92%, составная модель = 98%)[161].

В первом когортном исследовании "случай-контроль" проанализирован липидный и метаболомный профиль плазмы крови новорожденных у SARS-CoV-2-положительных матерей при рождении, с использованием нецелевых методов масс-спектрометрии. Новорожденные без признаков вирусной инфекции имели изменения в липидных и аминокислотных профилях по сравнению со здоровыми новорожденными: сниженное содержание длинноцепочечных свободных жирных кислот, также жирных кислот с очень длинной цепью[162].

Несмотря на имеющиеся данные, изменения в метаболомном профиле у беременных с новой коронавирусной инфекцией и после выздоровления, а также у их новорожденных изучены плохо.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Работа выполнялась на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – профессор, академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в акушерском отделении (заведующий-к.м.н. Амирасланов Э.Ю.), 1-м отделении акушерском патологии беременности (заведующая – к.м.н. К.А. Гладкова), 2-м отделении невынашивания беременности (заведующая – профессор Н.К. Тетруашвили), 1-м родильном отделении (заведующий- профессор О.Р. Баев), 2-м родильном отделении (заведующая – к.м.н. И.А. Ушакова) в 1-м акушерском физиологическом отделении (заведующая – к.м.н. И.В. Мешалкина) и во 2-ом акушерском физиологическом отделении (заведующая – к.м.н. А.А. Игнатьева). Специальные методы исследования: метаболомный анализы образцов амниотической жидкости и плазмы пуповинной крови, плазмы венозной крови выполнены в отделе системной биологии в репродукции (заведующий - д.ф.-м.н. В.Е. Франкевич), иммуноферментный анализ венозной крови, грудного молока выполнены в лаборатории клинической иммунологии (заведующая – д.м.н. Л.В. Кречетова). Сбор материала осуществлялся с ноября 2020 года по август 2022 года.

2.2 Дизайн исследования

Для оценки акушерских и перинатальных исходов пациенток, переболевших инфекцией COVID-19 во время беременности, родоразрешенных на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России было проанализировано 304 истории родов (проспективная группа) с сентября 2020 года по август 2022 года, для выявления факторов риска тяжелого течения инфекции было ретроспективно оценено 220 случаев материнской смерти (тяжелое течение) от инфекции COVID-19, которые произошли в Российской Федерации в период с начала пандемии до ноября 2021 года по данным медицинской документации. В исследование включено 590 женщин, которые были разделены на 4 группы, распределение пациенток

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
III группа (группа контроля)	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

Все пациенты обследованы в соответствии с утвержденными Минздравом России клиническими рекомендациями по профилю «Акушерство».

Первый этап исследования представлял анализ течения новой коронавирусной инфекции 2019 во время беременности у пациенток, родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (симптомы, степень тяжести, на каком этапе оказана медицинская помощь(амбулаторный/стационарный) факторы риска инфицирования). На втором этапе исследования после подписания добровольного информированного согласия пациенткам производился забор венозной крови, амниотической жидкости, пуповинной крови для изучения метаболомного профиля, забор грудного молока и венозной крови на 3 сутки послеродового периода для иммуноферментного анализа. На третьем этапе выполнен

ретроспективный анализ для выявления факторов риска тяжелого течения заболевания по данным посмертного эпикриза, заключений патологоанатомических вскрытий, карт экстренных донесений, полученных из регионов РФ. Общая схема исследования представлена на рисунке 9.



Рисунок 9. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование

Нами были подробно изучены данные акушерско-гинекологического, соматического анамнеза пациенток, особенности течения беременности, исходы родов, особенности раннего неонатального периода и заболеваемости среди новорожденных.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России на проведение данного исследования.

Критерии включения в основную группу:

- ▶ Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании
- ▶ Подтвержденная новая коронавирусная инфекция 2019 во время

беременности

- ▶ Отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 на момент родов

Критерии включения в группу контроля:

- ▶ Отсутствие новой коронавирусной инфекции 2019 во время беременности
- ▶ Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании

Критерии невключения в исследование:

- ▶ Многоплодная беременность
- ▶ Врожденные пороки развития плода
- ▶ 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

2.2 Методы исследования

Ведущими принципами при проведении исследования были:

1. Тщательное изучение данных анамнеза и течения беременности
2. Анализ исходов беременности, родов послеродового и раннего неонатального периода во всех исследуемых группах.
3. Комплексная оценка факторов риска в изучаемых группах согласно данным литературы с учетом воздействия одновременно нескольких показателей.
4. Сопоставление клинико-анамнестической характеристики пациенток, течения беременности и родов, перинатальных исходов с результатами метаболомного профиля плазмы пуповинной и венозной крови амниотической жидкости.

5. Максимально приближенные друг к другу сроки выполнения исследований: биохимических, иммунологических, гемостазиологических, специальных методов, тестов функциональной диагностики для оценки состояния плода.

6. Использование различных методов статистической обработки данных для анализа результатов.

В работе применены следующие методы исследования пациенток: клинические (детальный сбор анамнеза, общий и акушерско-гинекологический осмотры), клинико-лабораторные (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови с определением уровня С-реактивного белка, гемостазиограмма, общий анализ мочи), инструментальные (ультразвуковое исследование (УЗИ) плода - фетометрия), патоморфологическое исследование тканей плаценты, специальные (метаболомный и иммуноферментный анализы).

2.2.1 Общеклинические методы исследования

Данные анамнеза были изучены у всех участниц исследования. Анализировался соматический, акушерско-гинекологический анамнез, данные клинических и лабораторных исследований. Отдельное внимание уделялось течению инфекции COVID-19 во время беременности. Объективное обследование включало общий осмотр, измерение антропометрических показателей с последующим определением ИМТ (индекса массы тела) и типа телосложения. Традиционно оценивали состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной и мочевыделительной систем. При наружном акушерском исследовании определяли положение, предлежание, позицию плода; оценивали характер его двигательной активности; определяли частоту сердечных сокращений плода, а также тонус и возбудимость матки при пальпации, соответствие размеров матки сроку гестации. Всем пациенткам проводились стандартные методы дообследования: определение группы крови и резус-фактора, клинические и биохимические анализы крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, микроскопическое исследование

влагалищного секрета, бактериологический посев вагино-ректального мазка на стрептококк группы В.

2.2.2 Биохимические методы исследования

Определение содержания общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, калия, натрия, хлора, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови осуществлялось на биохимическом анализаторе «Ультра», производства фирмы «КОНЕ» (Финляндия) с использованием стандартизированных компьютерных протоколов и набора реактивов.

2.3.3 Функциональные методы исследования

✓ Ультразвуковое исследование

Все беременные проходили ультразвуковое исследование на ультразвуковой системе Voluson E8 Expert (GE Healthcare, Австрия) с использованием 4D трансабдоминального конвексного мультисекторного датчика (2 – 8 МГц). Ультразвуковое исследование в III триместре проводилось с измерением окружности головки и живота, длины бедра плода, согласно рекомендациям *ISUOG*⁴. Предполагаемая масса плода (ПМП) определялась с использованием формулы Hadlock et al. Абсолютные значения ПМП (в граммах) переводились в процентильные значения в соответствии со сроком беременности на основании данных проекта *INTERGROWTH-21*^{st5}. Ультразвуковое исследование плаценты включало в себя определение ее локализации, измерение толщины, установление ее структурной зрелости по критериям Р.А. Grannum (1983) и наличие аномальной ультразвуковой морфологии (кальцификаты, кисты) [163]. Также производился подсчет индекса амниотической жидкости (ИАЖ) с целью оценки количества околоплодных вод для верификации олиго- или полигидрамниона по J.P.

⁴ ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth/Salomon, L.J., Alfrevic, Z., Da Silva Costa, F. //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2019.

⁵ International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project/Papageorghiou, A.T., Ohuma, E.O., Altman, D.G. //The Lancet. – 2014.

Phelan⁶. ИАЖ определялся как сумма вертикальных размеров наибольших карманов АЖ в каждом из 4 условно выделенных квадрантов матки.

✓ **Ультразвуковое доплерометрическое исследование кровотоков**

УЗ-доплерометрия параметров кровотока в сосудах системы мать-плацента - плод проводилась на ультразвуковой системе Voluson E8 Expert (GE Healthcare, Австрия). Допплеровское исследование кровотока проводилось с определением пульсационного индекса кровотока в маточных артериях (ПИ МА), артериях пуповины (ПИ АП) и средней мозговой артерии (ПИ СМА).

Исследование кровотока в маточных артериях проводилось трансабдоминально с продольным расположением датчика в нижнем латеральном квадранте живота беременной с наклоном в медиальном направлении. Измерения повторялись с контралатеральной стороны. Рассчитывались средние значения ПИ МА как среднее арифметическое показателей правой и левой маточной артерий.

Исследование сосудов плода проводилось в периоды его покоя: в отсутствии двигательной активности и дыхательных движений. Кровоток в артериях пуповины определялся в ее свободной петле. Для определения кровотока в СМА выводилось поперечное сечение головки плода на уровне таламусов и крыльев крыловидной кости, выполнялось увеличение изображения. В режиме цветовой доплерографии визуализировались сосуды Виллизиевого круга и СМА, в проксимальной части которой устанавливался контрольный объем. Цереброплацентарное отношение (ЦПО) рассчитывалось как отношение ПИ СМА к ПИ АП. Для определения соответствия процентильным значениям абсолютных показателей ПИ АП, ПИ СМА и ЦПО использовались данные, опубликованные Ciobanu et al⁷.

✓ **Аntenатальная кардиотокография**

Аntenатальная кардиотокография методом неинвазивного

⁶ Amniotic fluid index measurements during pregnancy/Phelan J.P., Ahn M.O., Smith C.V. // J Reprod Med. – 1987.

⁷ Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio/Ciobanu, A., Wright, A., Syngelaki, A., Wright, D. //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2019.

ультразвукового зондирования проводилась начиная с 32 недели гестации для функциональной оценки состояния плода. Анализ сердечного ритма плода исследован с помощью аппаратов «УНИКОС-01» и «Sonicaid Team» (Великобритания), дополненных автоматическим математическим обеспечением анализа кардиотокограмм в реальном режиме времени. При анализе данных определялся характер variability базального ритма сердечных сокращений, наличие акцелераций и децелераций, их количество и амплитуда, вычислялся интегрированный показатель состояния плода (ПСП).

2.3.4 Специальные методы обследования

✓ Иммуноферментный анализ

Грудное молоко центрифугировали при $1301 \times g$ и $4^\circ C$ в течение 20 мин; жиродержащий слой удаляли, супернатант сливали и разбавляли в соотношении 1:10 фосфатно-буферном растворе (ФБР), 0,1% Tween 20. Сыворотки крови разводили в соотношении 1:10 ФБР, 0,1% Tween 20. В лунки помещали подготовленные образцы сыворотки крови или грудного молока и инкубировали при $37^\circ C$, а затем перемешивали в течение 30 мин. Планшеты промывали 5 раз промывочным раствором и добавляли соответствующие вторичные антитела в буфер для конъюгатов фосфатно-солевой буфер, 0,1% Tween 20, 0,1% BSA, инкубировали при $37^\circ C$ и затем перемешивали. в течение 30 мин. В работе использовали следующие антитела: антитела к IgG-HRP человека (Биосан, Новосибирск, Россия, Кат. № I-3021), антитела к IgA-HRP человека (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, США, Кат. № SA1- 35467), антитела к IgM-HRP человека (Биосан, Новосибирск, Россия, Кат. № I-3022), антитела к IgG1 человека (HyTest, Финляндия, Кат. № 1G2cc), антитела к IgG2 человека (HyTest, Финляндия, кат. № 1G5), антитела к IgG3 человека (HyTest, Финляндия, кат. № 1G3cc), антитела к IgG4 человека (HyTest, Финляндия, кат. № 1G4cc), антитела к IgA1 человека-HRP (Invitrogen, Карловы Вары, Калифорния, США, кат. № SA5-10198), антитела к IgA2-HRP человека (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, США, кат. № SA5-10199), антитела к IgG-

HRP кролика (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США, кат. № А0545), антимышиный IgG-HRP (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США, кат. № А2554). После промывки планшетов промывочным раствором (5 раз) добавляли субстрат ТМБ и инкубировали в темноте в течение 15 мин. Реакцию останавливали 10% раствором фосфорной кислоты и измеряли оптическую плотность при длине волны 450 нм на планшет-ридере. Пороговое значение для относительного уровня антител было выбрано равным 1, и образцы с относительным уровнем антител ≥ 1 считались положительными.

Хромато-масс-спектрометрический анализ метаболома амниотической жидкости, плазмы пуповинной и венозной крови

Для метаболомного анализа проводился забор АЖ, плазмы пуповинной и венозной крови. Забор АЖ проводился вовремя родоразрешения, после получения биоматериал немедленно передавался в лабораторию для обработки. Центрифугирование АЖ проводилось со скоростью 1300g в течение 10 минут при комнатной температуре, далее проводился отбор, не задевая осадка, двух аликвот по 1500 мкл, замораживание и хранение при температуре -80С (рисунок 10).

Анализ образцов осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent 1260 II с масс-спектрометрическим детектированием на масс-спектрометре Agilent 6460 в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). Параметры хроматографического разделения, транзитных переходов между родительскими ионами и дочерними фрагментами для мониторируемых органических кислот, соответствующие им хроматографические времена удержания, концентрации внутренних стандартов, а также сведения о чувствительности и воспроизводимости анализа приведены в руководстве JASEM для набора LC-MS/MS ANALYSIS OF ORGANIC ACIDS производства JASEM, Турция.

Определение концентрации метаболитов проводили с использованием пакета программного обеспечения QuantAnalysis (Agilent, США). Для этого

проводилось построение калибровочной кривой для каждой органической кислоты. Достоверность калибровочной кривой определялась по коэффициенту детерминации, минимальное значение которого было выбрано равным 0,95 ($r \geq 0,95$). Воспроизводимость параметров хроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования определялась с использованием отрицательного контроля, контролей качества. Каждый образец закалывали три раза.

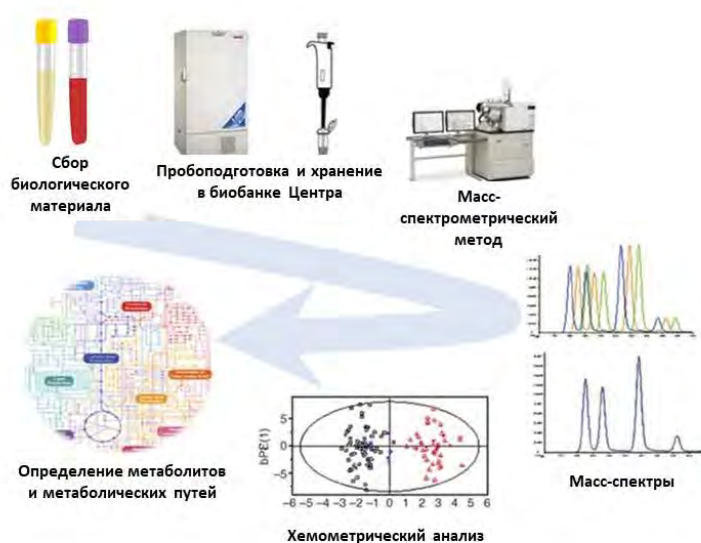


Рисунок 10. Ход выполнения масс-спектрометрического анализа

2.3.5 Анализ течения неонатального периода у новорожденных

Анализ состояния новорожденных проводился согласно общепринятым клиническим рекомендациям и внутреннему протоколу Центра. После рождения состояние детей оценивалось на основании шкалы Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. Стандартные антропометрические показатели измерялись после рождения акушеркой, за исключением случаев тяжелого состояния новорожденного, требовавшего срочной транспортировки в отделение реанимации и интенсивной терапии. Оценка физического развития младенцев проводилась на основании перцентильных диаграмм (или графических

перцентильных кривых), а также по шкале *Z-score* с расчетом числа стандартных отклонений, предложенной ВОЗ.

После рождения анализировалось течение периода адаптации, раннего неонатального периода, развитие дыхательных и других специфических нарушений. Исследовалась неонатальная заболеваемость характерная для недоношенных новорожденных. Оценивались параметры периферической крови, данные функциональных методов исследования. При переводе на второй этап выхаживания и выписке отмечалась сформированная к данному периоду коморбидность.

2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). За критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$ (95% уровень достоверности).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1 – Q3*).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента. Полученные значения *t*-

критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Показатель отношения шансов рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась

доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Пирсона. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия. Полученное значение t сравнивалось с критическим значением $t_{\text{крит}}$ при определенном уровне значимости и числе степеней свободы $n-2$. Если t превышал $t_{\text{крит}}$, то делался вывод о значимости параметра. Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (менее 0,1 – связь отсутствует; 0,1-0,3 – слабая; 0,3-0,5 – умеренная; 0,5-0,7 – заметная; 0,7 – 0,9 – высокая; 0,9-0,99 – весьма высокая).

Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента корреляции Пирсона для нормального распределения и Спирмена для непараметрических показателей. При коэффициенте равном 0,1 – 0,29 – корреляционная связь считалась слабой, при 0,3 – 0,49 – средней, от 0,5 и выше – сильной. Оценка диагностической значимости моделей, построенных на исследуемых показателях, оценивалась по результатам ROC-анализа

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ клинико-анамнестических данных женщин

Исходя из поставленной цели и задач нашего исследования, на начальном этапе был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных 215 беременных (I основная группа), переболевших новой коронавирусной инфекцией 2019 во время беременности, которые были разделена на 3 подгруппы в зависимости от триместра, в котором была диагностирована инфекция (Ia подгруппа - перенесенная инфекция COVID-19 в I триместре (n=43); Ib подгруппа- перенесенная инфекция COVID-19 в II триместре (n=84); Ic подгруппа- перенесенная инфекция COVID-19 в III триместре (n=88)) и 89 пациенток, беременность которых не осложнилась инфекцией (группа контроля).

Анализ клинико-анамнестических данных пациенток, вошедших в исследование, включал выявление факторов риска, повышающих восприимчивость новой коронавирусной инфекцией 2019, оценку сопутствующих соматических заболеваний, осложняющие течение данной беременности (мочевыделительных, дыхательных, сердечно-сосудистых, эндокринных, офтальмологических, неврологических заболеваний), репродуктивной функции, течение настоящей беременности, послеродового периода.

Средний возраст всех обследованных беременных составил 32 года и варьировал от 20 до 46 лет. Возрастное распределение всех женщин представлено на рисунке 11.



Рисунок 11. Распределение беременных по возрастным группам (%)

При анализе медианы возраста в I основной группе и группе контроля, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,393$, таблица 2). Медиана возраста в I основной группе составила – 32,0 года, в группе контроля – 33,0 года

Таблица 2

Медиана возраста беременных в исследуемых группах

Группа	Возраст (лет)			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
I основная группа	32,00	29,00 – 36,50	215	0,393
Группа контроля	32,00	29,00 – 35,00	89	

Примечание: Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; используемый метод: U-критерий Манна–Уитни

Медиана возраста беременных в Ia группе (COVID-19 в I триместре) и во Ib группе (COVID-19 в II триместре) составила - 33,0 года, в Iv группе (COVID-19 в III триместре) и группе контроля - 32 года. При проведении сравнительного анализа медианы возраста беременных в подгруппах и группе контроля статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,698$, таблица 3).

Медиана возраста беременных в подгруппах и группе контроля

Группа	Возраст (лет)			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ia подгруппа	33,0	30,00 – 36,00	43	0,698
Iб подгруппа	33,0	29,00 – 35,00	84	
Iв подгруппа	32,0	29,00 – 35,00	88	
Группа контроля	32,0	29,00 – 35,00	89	

Примечание: Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; критерий Краскела-Уоллиса

При анализе заболеваемости инфекцией COVID-19 в зависимости от старшего репродуктивного возраста (35 лет и более) нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,238$, таблица 4). Шансы инфицирования COVID-19 во время беременности у пациенток старше 35 лет были выше в 1,39 раз, по сравнению с беременными менее 35 лет, однако различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,802 – 2,427).

Таблица 4

Распространенность пациенток старшего репродуктивного возраста

	Основная группа (n=215)	Группа контроля (n=89)	p-value
Менее 35 лет	145 (67,4)	66 (74,2)	0,238
35 лет и более	70 (32,6)	23 (25,8)	

Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; используемый метод Хи-квадрат Пирсона

Антропометрические данные участниц исследования представлены на рисунке 12 и таблице 5. Проведенный анализ не показал достоверных различий между группами, пациентки имели сопоставимые показатели роста ($p = 0,169$), массы тела ($p = 0,196$). Согласно полученным данным при оценке ИМТ, рассчитанного по формуле Кетле, были получены статистически достоверные различия показателей в основной группе и группе контроля ($p =$

0,038).

Таблица 5

Антропометрические показатели беременных

Группа	Рост (см)			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа контроля	165,00	164,00 – 170,00	89	0,169
I основная группа	165,00	162,00 – 170,00	215	
	Масса тела (кг)			p-value
Группа контроля	72,00	65,50 – 79,00	89	
I основная группа	73,00	67,00 – 80,00	215	
	ИМТ (кг/м ²)			p-value
Группа контроля	26,00	24,00 – 29,00	89	
I основная группа	27,00	25,00 – 29,50	215	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)
 Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей;
 Используемый метод: U-критерий Манна–Уитни)

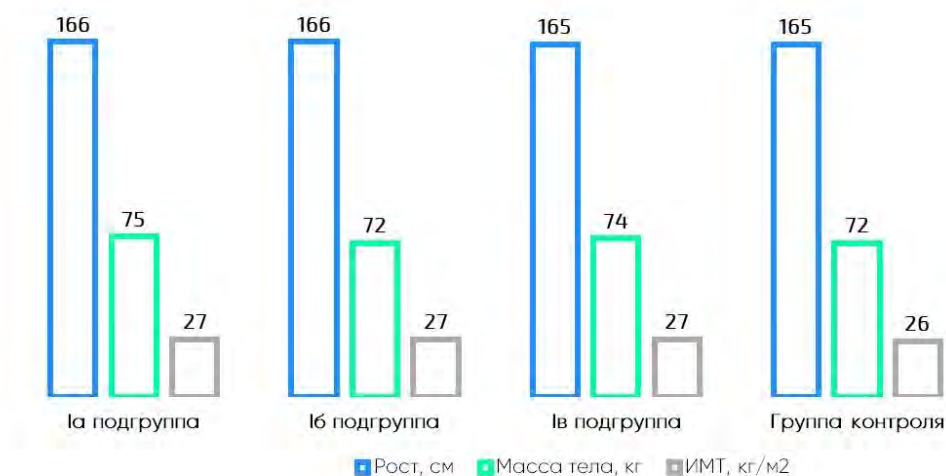


Рисунок 12. Антропометрические показатели обследованных женщин

Экстрагениальная патология. При сравнительном анализе экстрагениальных заболеваний в анамнезе не выявлено статистически значимых различий между подгруппами (рисунок 13). Так, заболевания сердечно-сосудистой (гемодинамически незначимые пролапсы клапанов

сердца, нарушения ритма сердца, малые аномалии развития и т.п.; $p=0,279$), мочевыделительной системы (хронические воспалительные заболевания чашечно-лоханочной и выделительной систем, мочекаменная болезнь, поражения клубочкового аппарата и т.п. $p=0,939$), офтальмологические нарушения (миопия, гиперметропия, астигматизм и ретинодистрофия сетчатки и т.п. $p=0,102$), заболевания органов желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка, хронический холецистит, хронический панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей и т.п. $p=0,997$), неврологические заболевания (мигрень, эпилепсия и т.п. $p=0,413$), заболевания органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма, синусит, ларингит, тонзиллит и т.п. $p=0,414$) были в равной степени распространены между подгруппами. Встречаемость патологии щитовидной железы ($p=0,526$), варикозной болезни нижних конечностей ($p=0,366$), наследственные тромбофилии ($p=0,367$) была также сопоставима между подгруппами.

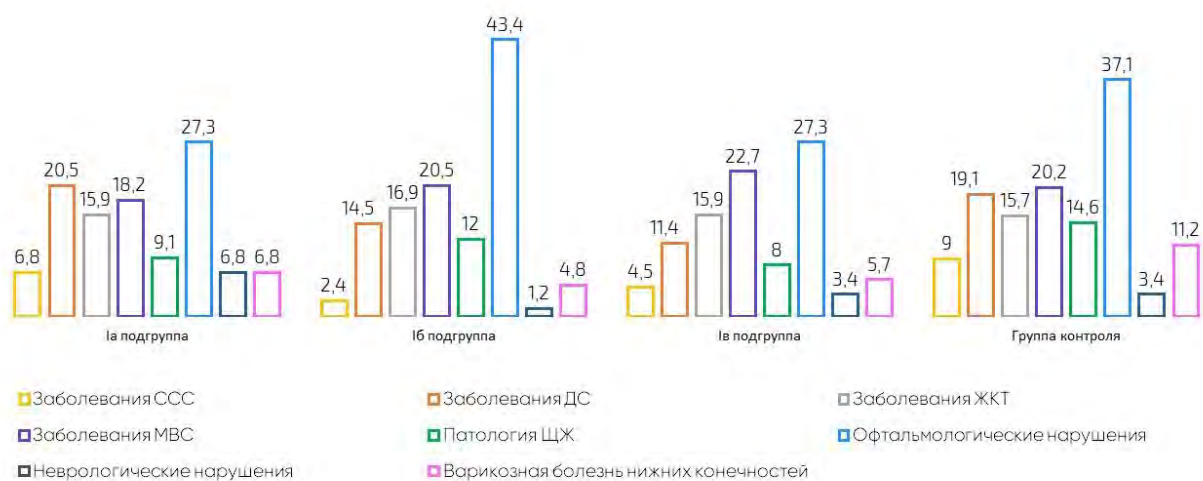


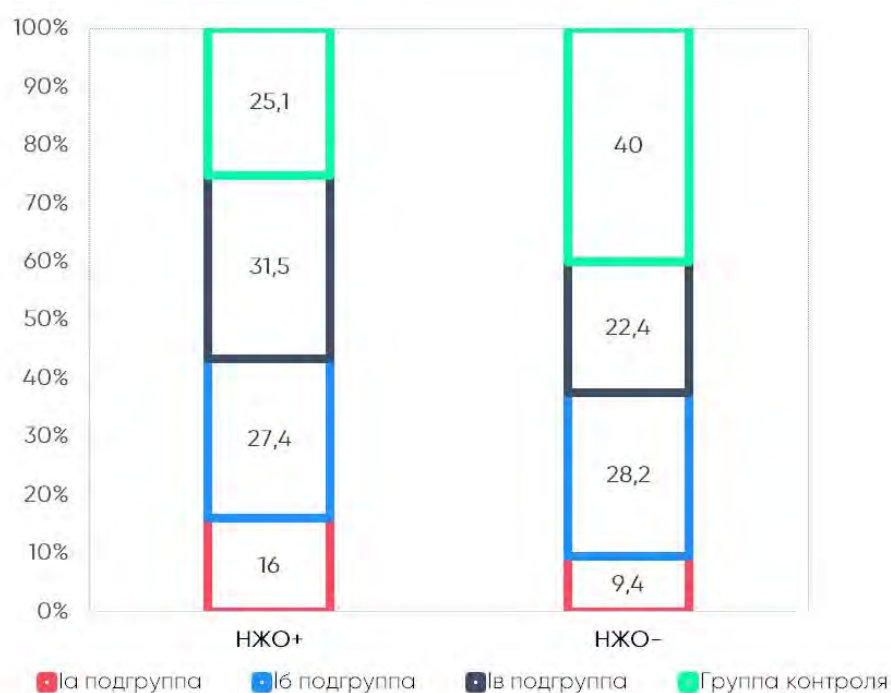
Рисунок 13. Распространенность экстрагенитальной патологии (%)

При анализе нарушения жирового обмена ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) в исследуемых группах с детализацией по подгруппам были получены статистически достоверные различия ($p = 0,010$ и $p = 0,040$ соответственно, таблица 6, рисунок 14).

Нарушение жирового обмена в исследуемых группах

Группы	Нарушение жирового обмена		p-value
	Отсутствует n (%)	Имеется n (%)	
I основная группа	51 (60,0)	164 (74,9)	0,010*
Группа контроля	34 (40,0)	55 (25,1)	
Ia подгруппа	8 (9,4)	35 (16,0)	0,040*
Iб подгруппа	24 (28,2)	60 (27,4)	
Iв подгруппа	19 (22,4)	69 (31,5)	
Группа контроля	34 (40,0)	55 (25,1)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)
Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона

**Рисунок 14.** Нарушение жирового обмена у обследованных пациенток (%)

Нарушение жирового обмена встречалось в 1,98 раза чаще у пациенток, заболевших COVID-19 во время беременности, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,169 – 3,379). Углубивший в структуру нарушения жирового обмена у обследованных пациенток, мы получили следующие данные, представленные в таблице 7 и на рисунке 15.

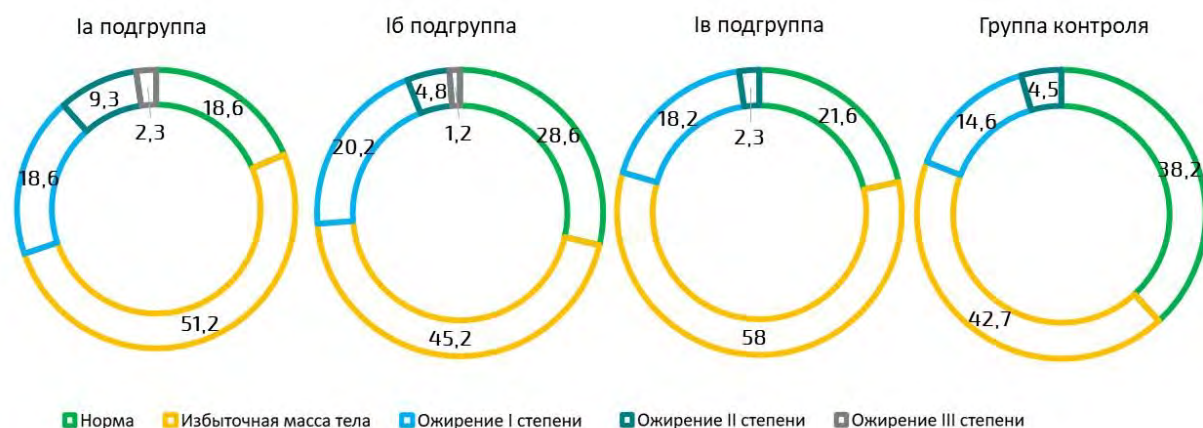


Рисунок 15. Структура нарушения жирового обмена

Таблица 7

Структура нарушений жирового обмена

Показатель		I основная группа n= 215			Группа контроля n =89	p- value
		Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88		
		COVID-19 в I триместре	COVID-19 в II триместре	COVID-19 в III триместре		
О ж и р е н и е	Норма	8 (18,6)	24 (28,6)	19 (21,6)	34 (38,2)	0,206
	Избыточная масса тела	22 (51,2)	38 (45,2)	51 (58,0)	38 (42,7)	
	Ожирение I степени	8 (18,6)	17 (20,2)	16 (18,2)	13 (14,6)	
	Ожирение II степени	4 (9,3)	4 (4,8)	2 (2,3)	4 (4,5)	
	Ожирение III степени	1 (2,3)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона						

Как видно из таблицы 7 и рисунка 15 наиболее частым нарушением жирового обмена во всех группах была избыточная масса тела. При межгрупповом сравнении статистически значимых результатов получено не было ($p = 0,206$).

Оценка особенностей менструальной функции у беременных во всех группах представлена в таблице 8.

Оценка менструальной функции обследованных пациенток

Показатели	I основная группа n=215			Группа контроля n=89	p- value	
	Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88			
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 во II триместре	COVID-19 в III триместре	-		
Возраст менархе, лет*	13,0 Q1-Q3 12,0 -14,0	13,0 Q1-Q3 13,0 -14,0	13,0 Q1-Q3 13,0 -13,0	13,0 Q1-Q3 13,0 -14,0	0,594	
Длительность менструации, дней*	5,0 Q1-Q3 5,0 - 5,0	5,0 Q1-Q3 5,0 - 5,0	5,0 Q1-Q3 5,0 - 5,0	5,0 Q1-Q3 5,0 - 5,0	0,273	
Длительность цикла, дней*	28,0 Q1-Q3 28,0 – 30,0	28,0 Q1-Q3 28,0 - 30,0	28,0 Q1-Q3 28,0 - 30,0	28,0 Q1-Q3 28,0 - 29,0	0,829	
Регулярность цикла**	40 (93,0)	73 (86,9)	75 (85,2)	80 (89,9)	0,556	
Объем	- скудные	1 (2,3)	2 (2,4)	2 (2,3)	2 (2,2)	1,000
	- умеренные	30 (69,8)	62 (73,8)	62 (70,5)	62 (69,7)	0,931
	- обильные	12 (27,9)	20 (23,8)	24 (27,3)	25 (28,1)	0,920
Болезненные	1 (2,3)	8 (9,5)	7 (8,0)	3 (3,4)	0,225	
Примечание: *Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса ** Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; используемый метод: Хи-квадрат Пирсона						

Статистически значимые различия по анализируемым параметрам отсутствовали. Менструальная функция отражает нормативные общепопуляционные значения, характерные для здоровых женщин репродуктивного возраста. В нашем исследовании у подавляющего большинства среди всех подгрупп были регулярные умеренные безболезненные менструации.

При исследовании гинекологических заболеваний не было установлено статистически значимых различий полученных данных. (таблица 9)

Гинекологические заболевания в анамнезе

Показатели	I основная группа n=215			Группа контроля n=89	p-value
	Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88		
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 в II триместре	COVID-19 в III триместре	-	
Хронический эндометрит	-	4 (4,8)	3 (3,4)	2 (2,2)	0,471
Миома матки	5 (11,6)	4 (4,8)	12 (13,6)	9 (10,1)	0,259
Эндометриоз/ аденомиоз	3 (7,0)	10 (11,9)	12 (13,6)	5 (5,6)	0,261
СПКЯ ¹	1 (2,3)	4 (4,8)	4 (4,5)	8 (9,0)	0,376
Хронический аднексит	2 (4,7)	2 (2,4)	3 (3,4)	2 (2,2)	0,863
Полип эндометрия	2 (4,7)	4 (4,8)	6 (6,8)	5 (5,6)	0,933
ИППП ²	3 (7,0)	9 (10,7)	9 (10,2)	11 (12,4)	0,824
Примечание: 1- Синдром поликистозных яичников 2 - Инфекции, передающиеся половым путем Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Хи-квадрат Пирсона					

После подробного изучения репродуктивной функции женщин было выявлено, что в почти во всех группах преобладали повторнородящие, кроме II подгруппы. В данной подгруппе распределение первородящих и повторнородящих было почти поровну с минимальным преобладанием первородящих женщин (рисунок 16). Текущая беременность наступила в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий у 22 женщин: в Ia подгруппе у 4 (9,3%) женщин, во Iб подгруппе у 5 (5,6%), в Iв подгруппе у 5 (5,7%), в группе контроля у 8 (8,9%) женщин ($p = 0,752$). При анализе исходов предыдущих беременностей во всех группах статистически значимых различий получено не было (таблица 10).

Репродуктивный анамнез обследованных женщин

Показатели	I основная группа n=215			Группа контроля n=89	p-value
	Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88		
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 в II триместре	COVID-19 в III триместре	-	
Среднее количество беременностей*	2,0 Q1-Q3 2,0 - 3,0	2,0 Q1-Q3 1,0 - 3,0	2,0 Q1-Q3 1,0 - 3,0	2,0 Q1-Q3 1,0 - 2,0	0,194
Медицинский аборт **	4 (9,3)	10 (11,9)	16 (18,2)	7 (7,9)	0,183
Самопроизвольный выкидыш **	1 (2,3)	1 (1,2)	2 (2,3)	2 (2,2)	0,947
Неразвивающаяся беременность **	7 (16,3)	20 (23,8)	18 (20,5)	11 (12,4)	0,243
Привычное невынашивание **	1 (2,3)	1 (1,2)	1 (1,1)	3 (3,4)	0,680
Внематочная беременность **	-	1 (1,2)	1 (1,1)	-	0,671
Abrasio cavi uteri **	2 (4,5)	7 (8,4)	4 (4,5)	1 (1,7)	0,334
Самопроизвольные роды **	20 (46,5)	30 (35,7)	34 (38,6)	32 (35,9)	0,377
Кесарево сечение **	9 (20,9)	12 (14,3)	17 (19,3)	14 (15,7)	0,721
Примечание: **Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; критерий Краскела-Уоллиса **Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Хи-квадрат Пирсона					

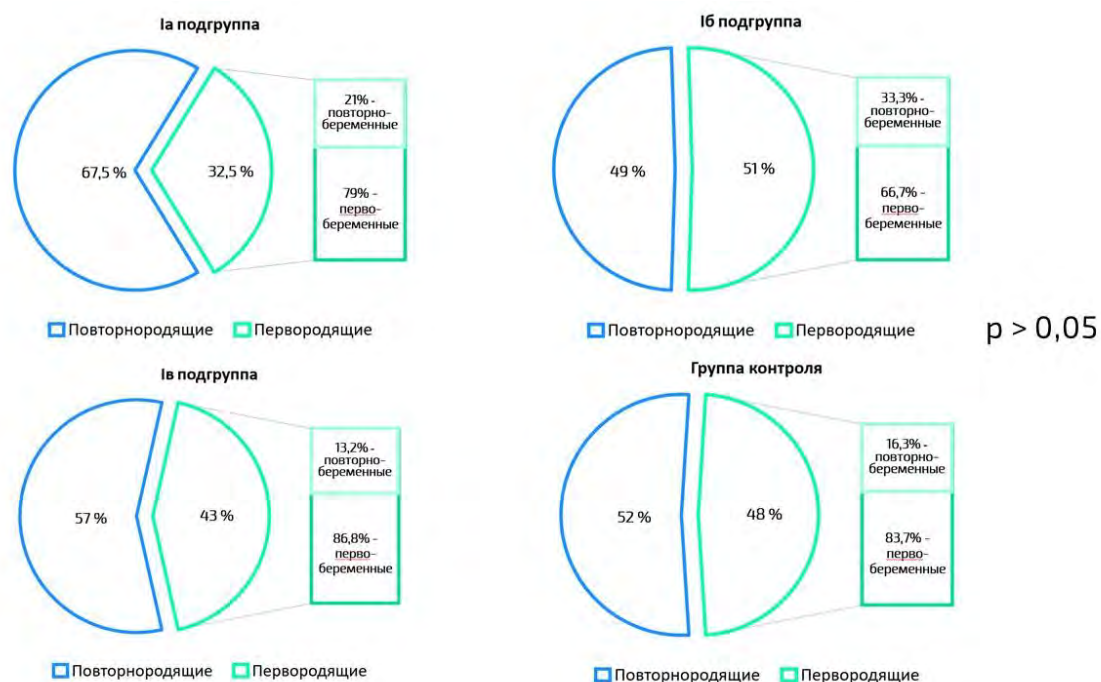


Рисунок 16. Характеристика паритета в исследуемых группах

При изучении уровня образования и материально-бытовых условий, а также наследственного, аллергологического анамнезов и перенесенных детских инфекций у обследованных беременных статистически значимых различий отмечено не было ($p > 0.05$).

3.2 Особенности течения беременности

На следующем этапе нашего исследования было выполнено детальное изучение течения беременности в сравниваемых группах. Как видно из таблицы 11, основные сравниваемые параметры особенностей течения **I триместра** были сопоставимы, однако угрожающий выкидыш достоверно чаще встречался в I основной группе ($p = 0,010$). Шансы угрожающего выкидыша в I основной группе были выше в 2,7 раза, по сравнению с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,243 – 6,110). При более тщательном анализе стало ясно, что наблюдаемая патология достоверно чаще встречалась во Ib и Iv подгруппах, чем в группе контроля, так угрожающий выкидыш был в 18,6% в Ia подгруппе, в 20,2% в Ib подгруппе, в 29,9% в Iv подгруппе и в 9,0% в группе контроля ($p_{Iб \text{ подгруппа-группа контроля}} = 0,035$; $p_{Iв \text{ подгруппа-группа контроля}} = 0,008$). При сравнении частоты встречаемости угрожающего выкидыша внутри основной группы достоверной разницы

получено не было ($p=0,746$). При анализе течения I триместра внутри основной группы мы получили достоверную разницу в частоте встречаемости анемии. Исходя из полученных данных, анемия зафиксирована в 9,3% случаях в Ia подгруппе и не встречалась в Ib и Iv подгруппах ($p_{\text{Ia подгруппа-Ib подгруппа}} = 0,011$; $p_{\text{Ia подгруппа-Iv подгруппа}} = 0,011$). Таким образом, анемию можно рассматривать в качестве кофактора, способствующего повышенной восприимчивости новой коронавирусной инфекции в I триместре.

Таблица 11

Особенности течения I триместра беременности

Показатели	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Предлежание хориона**	3 (1,4)	1 (1,1)	1,000
Токсикоз ***	55 (25,6)	18 (20,2)	0,320
Гематома**	8 (3,7)	2 (2,2)	0,729
Анемия**	4 (1,9)	4 (4,5)	0,239
ОРВИ с повышением Т **	4 (1,9)	2 (2,2)	1,000
ОРВИ без повышения Т **	3 (1,4)	5 (5,6)	0,051
Обострение хронических воспалительных заболеваний **	2 (2,2)	3 (1,4)	0,632
Терапия гестагенами ***	35 (16,3)	7 (7,9)	0,053
Гестационный сахарный диабет **	5 (2,3)	1 (1,1)	0,675
Антибактериальная терапия**	11 (5,1)	2 (2,2)	0,359
Угрожающий выкидыш***	46 (21,4)	8 (9,0)	0,010*
<p>Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) **Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; точный критерий Фишера ***Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Хи-квадрат Пирсона</p>			

Анализ особенностей течения II триместра (таблица 12) показал, что у пациенток, беременность которых осложнилась инфекцией COVID-19 в I / II / III триместре, достоверно чаще диагностировался гестационный сахарный диабет ($p=0,004$). Шансы ГСД в I основной группе были выше в 5,01 раза, по сравнению с группой контроля, различия шансов были статистически

значимыми (95% ДИ: 1,493 – 16,825). Беременные из I основной группы статистически значимо чаще получали антибактериальную терапию ($p=0,023$), чем женщины из группы контроля, полученная разница может быть связана с лечением непосредственно самой инфекции, бессимптомной бактериурии или гестационного пиелонефрита, так как перечисленные нозологии не встречались в группе контроля. Несмотря на то, что остальные показатели встречались одинаково в обеих группах, обращает на себя внимание, что у беременных из I основной группы были диагностированы следующие отклонения: нарушение ритма сердца плода в 1 случае по типу наджелудочковой экстрасистолии (нарушение было диагностировано через 9 недель после перенесенной инфекции COVID-19 на сроке 13-14 недель в легкой форме), задержка роста плода в 1 случае (диагностирована через 2 недели после перенесенной инфекции COVID-19 на сроке 20 недель в средне-тяжелой форме), пороки развития плода у 4 беременных (в 1 случае установлен диагноз атрезия пищевода, микрогнатия, дефект межжелудочковой перегородки в трабекулярной части через 8 недель после перенесенной инфекции на сроке 13-14 недель в средне-тяжелой форме, в 2 случаях обнаружен кистозно-аденоматозный порок развития легкого обнаружен через 9 недель после перенесенной инфекции COVID-19 на сроке 11 недель в легкой форме и через 6 недель после перенесенной инфекции COVID-19 на сроке 14 недель в средне-тяжелой форме, в 1 случае диагностирована врожденная диафрагмальная грыжа на II скрининге до инфицирования SARS-CoV-2. В группе контроля не было выявлено отклонений в развитии плода.

Особенности течения II триместра беременности

Показатели		I основная группа n=215		Группа контроля n=89		p-value	
Предлежание/ низкая плацентация**		2 (0,9)		-		1,000	
Истмико-цервикальная недостаточность ***		16 (7,4)		8 (9,0)		0,649	
Хирургическая коррекция***	Акушерский пессарий**	13 (6,0)	3 (1,4)	7 (7,9)	1 (1,1)	0,561	1,000
Угрожающий выкидыш или угрожающие преждевременные роды***		21 (9,8)		4 (4,5)		0,128	
Анемия***		24 (11,2)		9 (10,1)		0,726	
ОРВИ с повышением Т **		7 (3,3)		7 (7,9)		0,128	
ОРВИ без повышения Т **		10 (4,7)		2 (2,2)		0,519	
Обострение хронических воспалительных заболеваний **		1 (0,5)		-		1,000	
Отеки беременных **		1 (0,5)		2 (2,2)		0,206	
Бессимптомная бактериурия**		2 (0,9)		-		1,000	
Антибактериальная терапия***		17 (7,9)		1 (1,1)		0,023*	
Гестационный сахарный диабет ***		32 (14,9)		3 (3,4)		0,004*	
Гестационный пиелонефрит**		2 (0,9)		-		1,000	
Пороки развития плода**		4 (1,9)		-		0,325	
Нарушение ритма сердца плода**		1 (0,5)		-		1,000	
Задержка роста плода**		1 (0,5)		-		1,000	
<p>Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ** Используемый метод: точный критерий Фишера *** Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона</p>							

При сравнении течения II триместра беременности у пациенток из подгрупп I основной группы и группы контроля, учитывая ранее полученные нами данные, особое внимание обращает на себя гестационный сахарный диабет. Нарушение толерантности к глюкозе во II триместре наиболее часто наблюдалось у пациенток из Ib подгруппы и составило 22,6% по сравнению с беременными из Ia и Iv подгрупп, у которых данное отклонение встречалось в 11,6% и 9,1% соответственно. Принимали антибактериальные препараты чаще

остальных женщины из Iб подгруппы, учитывая, что во Iб подгруппу включены беременные, инфицированные COVID-19 во II триместре, полученный результат не вызывает удивления и могут объясняться назначением антибиотиков в связи с инфекцией. Анемия чаще наблюдалась у пациенток из Iб подгруппы (19%), таким образом, сниженный уровень гемоглобина может способствовать повышенной заболеваемости COVID-19 и требует своевременной коррекции (таблица 13).

Таблица 13

Достоверные отклонения от нормы во II триместре беременности

Показатели	I основная группа n=215			Группа контроля n=89	p-value
	Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88		
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 во II триместре	COVID-19 в III триместре	-	
Гестационный сахарный диабет	5 (11,6)	19 (22,6)	8 (9,1)	3 (3,4)	<0,001* pIб подгруппа – контроль = <0,001*
Анемия	3 (7,0)	16 (19,0)	5 (5,7)	9 (10,1)	0,030* pIб подгруппа – Iв подгруппа = 0,045
Антибактериал ьная терапия	2 (4,7)	14 (16,7)	2 (2,3)	1 (1,1)	< 0,001* pIб подгруппа – Iв подгруппа = 0,006 pIб подгруппа – контроль = 0,002
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ** Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Хи-квадрат Пирсона					

В связи с преждевременным родоразрешением 1 беременной из Iб подгруппы (подробно данный клинический случай описан в главе 6) анализ III триместра проводился 214 пациенток из I основной группы (таблица 14). При сравнении особенности течения III триместра были получены сопоставимые

результаты. Однако при анализе подгрупп I основной группы и группы контроля мы получили статистически значимую разницу в приеме антибактериальных препаратов ($p=0,002$), так пациентки из Ib подгруппы в 6,8% случаях принимали антибиотики (в 100% в связи с новой коронавирусной инфекцией), при этом женщины из остальных подгрупп ранее указанную терапию не получали. У беременных из I основной группы III триместр достоверно чаще осложнялся гестационным сахарным диабетом ($p=0,005$). Шансы гестационного сахарного диабета в I основной группе были выше в 3,7 раза, по сравнению с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,416 – 9,787).

Таблица 14

Особенности течения III триместра беременности

Показатели	I основная группа n=214	Группа контроля n=89	p-value
Угрожающие преждевременные роды***	14 (6,5)	6 (6,7)	0,949
Анемия***	49 (22,9)	12 (13,5)	0,063
ОРВИ с повышением Т **	1 (0,5)	-	0,128
ОРВИ без повышения Т **	2 (1,0)	1 (1,1)	0,519
Обострение хронических заболеваний **	1 (0,5)	-	1,000
Отеки беременных **	7 (3,3)	2 (2,2)	1,000
Бессимптомная бактериурия**	2 (0,9)	-	1,000
Антибактериальная терапия***	6 (2,8)	-	0,185
Гестационный сахарный диабет ***	39 (18,1)	5 (5,6)	0,005*
Пороки развития плода**	5 (2,3)	-	0,326
Задержка роста плода**	1 (1,1)	1 (0,5)	0,502
Плацентарные нарушения**	8 (3,7)	3 (3,4)	1,000
Нарушение МПК**	7 (3,3)	3 (3,4)	1,000
Нарушение ФПК**	3 (1,4)	-	0,558
Многоводие (в день или накануне родоразрешения)	20 (9,3)	5 (5,6)	0,287
Маловодие (в день или накануне родоразрешения)	29 (13,5)	13 (14,6)	0,797
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ** Используемый метод точный критерий Фишера			

***Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона

Учитывая, что гестационный сахарный диабет был наиболее частым патологическим состоянием, осложняющим беременность у пациенток из I основной группы, был проведен более детальный анализ. В целом у 39 пациенток из I основной группы (18,1%) во время беременности был диагностирован гестационный сахарный диабет, из которых 4 (10,2%) беременные получали инсулин, остальные 35 беременные были компенсированы диетотерапией (89,8%). В I триместре нарушение толерантности глюкозы впервые было установлено 5 беременным, во II триместре - 27 беременным, в III триместре – 7 беременным.

Как видно из таблицы 15, беременным, переболевшим COVID-19 во II триместре, достоверно чаще диагностировали нарушение толерантности глюкозы (26,2%) по сравнению с пациентками из Ia подгруппы (14%), Ib подгруппы (12,5%) и группы контроля (5,6%).

Таблица 15

Частота гестационного сахарного диабета в подгруппах I основной группы и группе контроля

Показатели	I основная группа n=215			Группа контроля n=89	p-value
	Ia подгруппа n=43	Ib подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88		
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 во II триместре	COVID-19 в III триместре	-	
Гестационный сахарный диабет	6 (14,0)	22 (26,2)	11 (12,5)	5 (5,6)	0,002* pIb подгруппа – контроль=0,001*
<p>Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Хи-квадрат Пирсона</p>					

При анализе терапии гестационного сахарного диабета не было выявлено достоверной разницы в сравниваемых группах ($p=0,229$), (Рисунок 17).

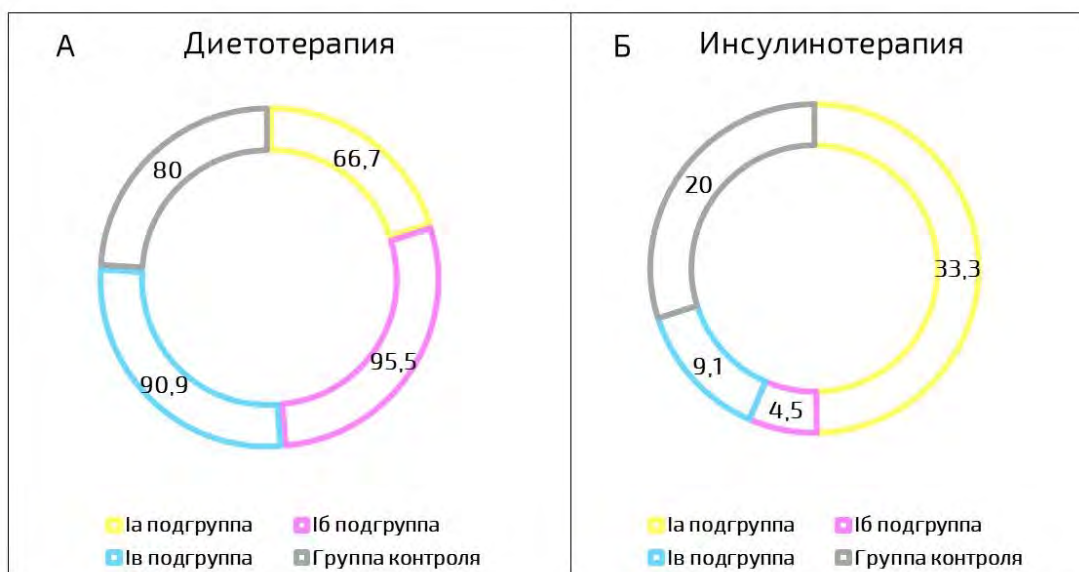


Рисунок 17. Лечение гестационного сахарного диабета в сравниваемых группах:

А- Доля пациенток, компенсированных диетотерапией

Б- Доля пациенток, потребовавших назначение инсулинотерапии

Был проведен анализ гипертонических расстройств, осложняющих течение беременности, родов и послеродовый период. При анализе хронической артериальной гипертензии, гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии (умеренная, тяжелая) мы не выявили статистически значимой разницы между сравниваемыми группами (таблица 16, 17). Шансы гипертонических расстройств во время беременности в I основной группе были выше в 2,15 раза, по сравнению с группой контроля, но различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,607 – 7,618). Обращает на себя внимание, что преэклампсия развивалась только у женщин, беременность которых осложнилась новой коронавирусной инфекцией: у одной пациентки из Ia подгруппы (тяжелая преэклампсия), у одной из Ib подгруппы (умеренная преэклампсия) и у двух из Ib подгруппы (умеренная преэклампсия).

Частота гипертензивных нарушений во время беременности

Показатели		Основная группа n=215		Группа контроля n=89		p-value	
Гипертензивные расстройства**		15 (7,0)		3 (3,4)		0,225	
Хроническая артериальная гипертензия*		5 (2,3)		2 (2,2)		1,000	
Гестационная артериальная гипертензия*		7 (3,3)		1 (1,1)		0,445	
Преэклампсия (в том числе на фоне ХАГ) *		4 (1,9)		-		0,325	
Умеренная*	Тяжелая*	3 (1,4)	1 (0,5)	-	-	0,55 8	1,000
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение * Используемый метод: точный критерий Фишера ** Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона							

Таблица 17

Частота гипертензивных нарушений во время беременности в подгруппах I основной группы и группе контроля

Показатели		I основная группа n=215						Группа контроля n=89		p-value	
		Ia подгруппа n=43		Iб подгруппа n=84		Iв подгруппа n=88					
		COVID-19 в I триместре		COVID-19 во II триместре		COVID-19 в III триместре		-			
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	Тяжелая	-	1 (2,3)	1 (1,2)	-	2 (2,3)	-	-	-	0,41 7	0,107
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Хи-квадрат Пирсона											

Нами было проведено сравнение предполагаемой массы плода по данным ультразвукового исследования на момент родоразрешения или накануне родов. Полученные результаты представлены в таблице 18 и были сопоставимы. Шансы предполагаемой массе плода соответствовать сроку

гестации в I основной группе были ниже в 2,1 раза, по сравнению с группой контроля, но различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,474; 95% ДИ: 0,175 – 1,284). Как в I основной группе, так и в группе контроля чаще диагностировались крупные размеры плода, при этом в группе контроля не было зафиксировано случаев задержки роста плода, а также хочется отметить, что шансы рождения маловесного плода в I основной группе были выше в 2,1 раза, по сравнению с группой контроля, но различия шансов не были статистически значимыми, (95% ДИ: 0,241 – 18,194).

Таблица 18

Предполагаемая масса плода по данным УЗИ

Показатели	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Не соответствует сроку гестации**	24 (11,2)	5 (4,9)	0,134
Крупновесный к сроку гестации*	17 (7,9)	4 (4,5)	0,286
Маловесный к сроку гестации*	5 (2,3)	1 (1,1)	0,675
Задержка роста плода*	2 (0,9)	-	1,000
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; *Используемый метод: точный критерий Фишера ** Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона			

3.3 Течение новой коронавирусной инфекции во время беременности

Одним из этапов нашего исследования было изучение течения инфекции COVID-19 у беременных в зависимости от триместра. Все пациентки, заболевшие новой коронавирусной инфекцией, не были вакцинированы против SARS-COV-2 до беременности или во время беременности. Так, медиана срока беременности при заболевании SARS-CoV-2 в I триместре составила 9 недель. 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, при этом не было зарегистрировано ни одного случая тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания. Наиболее частыми симптомами были гипертермия (58,1%) и кашель (41,9%). Аносмия и/или

агевзия встречалась в 30,2%, (13 беременных), на момент родов у всех беременных обонятельные и вкусовые нарушения восстановились. Миалгию отмечали у себя 4 беременные (9,3%). Пневмония была диагностирована у 2 беременных, по данным компьютерной томографии - уровень поражения легочной ткани составил менее 25%, что соответствует КТ₁. Другие симптомы (головная боль, апатия, ломота в костях, диарея) встречались у 12 беременных (27,9%). Стационарное лечение получили 3 беременные (8,8%), медиана срока беременности на момент госпитализации которых составила 12 недель (Q1-Q3: 12-12).

Во II триместре медиана срока беременности при заражении COVID-19 составила 23 недели. В 16,7% (14 беременных) случаев инфекция протекала бессимптомно, 83,3% (70 беременных) опрошенных отмечали наличие симптомов. В 69% (58 женщин) случаев заболевание протекало в легкой степени, у 14,3% (12 женщин) беременных было среднетяжелое течение. Повышение температуры у себя отмечали 46 женщин (54,8%), кашель – 30 беременных (35,7%), anosmia и/или агевзия была у каждой второй беременной (42 беременные), при этом у 2 пациенток сохранялось извращение обонятельных и/или вкусовых ощущений к моменту родоразрешения. Пневмония была диагностирована у 9 беременных (10,7%), По данным КТ у 5 пациенток было поражение менее 25% (КТ₁), у 4 беременных – от 25 % до 50% повреждение легочной ткани, что соответствовало КТ₂. Другие симптомы отмечали у себя 13 беременных (15,7%). Лечение в стационаре получили 15 беременных (17,9%). Средний срок на момент госпитализации был 19+/-4 недели (95% ДИ, 17-21).

В III триместре медиана срока беременности у переболевших инфекцией COVID-19 составила 32 недели. Заболевание перенесли в бессимптомной форме перенесли в 21,6% случаев (19 женщин), симптоматическое течение было у 69 беременных (78,4%). Наиболее часто встречающимися симптомами были повышение температуры тела (51,1%), кашель (35,2%). Нарушение работы вкусовых и/или обонятельных рецепторов отмечали у себя 23

беременные (26,1%), при этом сохранялись жалобы на дисгевзию у 2 пациенток на момент родов. Пневмонию диагностировали 11 беременным (12,5%), по данным компьютерной томографии объем поражения легких соответствовал КТ₁ у 8 беременных, у 3 пациенток – КТ₂. Другие жалобы отмечали у себя 16 пациенток (18,2%). Стационарную помощь получило 20 беременных (22,7%). Средний срок беременности на момент госпитализации составил 31+/-2 неделя (95% ДИ, 31-32).

Все пациентки, вошедшие в исследование, не требовали госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии и не нуждались в искусственной вентиляции легких.

При межгрупповом анализе тяжести течения COVID-19 статистически значимых различий получено не было ($p=0,413$). Однако имеется тенденция к увеличению тяжести течения инфекции с увеличением срока беременности (рисунок 18)



Рисунок 18. Течение COVID-19 во время беременности:

А-Течение инфекции COVID-19 у беременных

Б- Тяжесть течения инфекции COVID-19 в зависимости от триместра

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). Невозможно не отметить, что с увеличением срока беременности увеличивается частота стационарного лечения (рисунок 19)

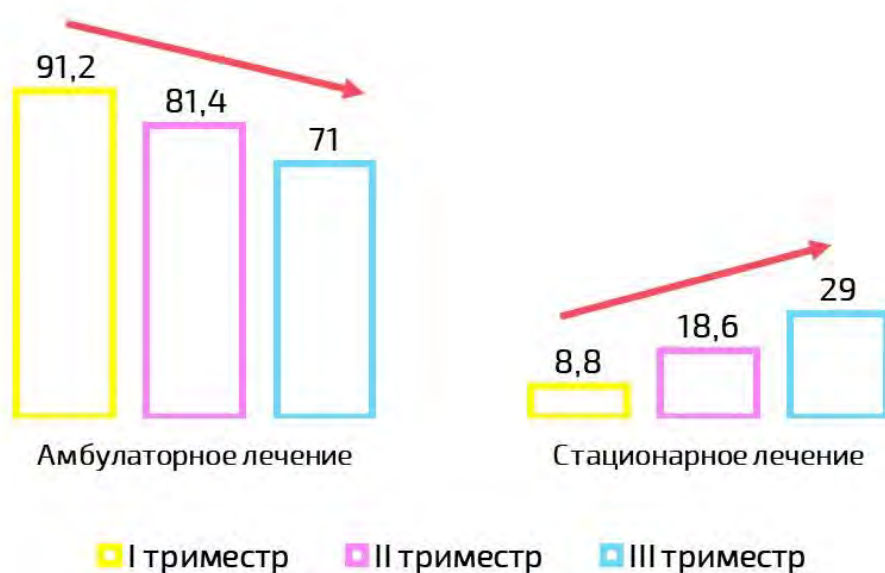


Рисунок 19. Уровень оказания медицинской помощи (%)

При межгрупповом анализе клинических симптомов новой коронавирусной инфекции 2019 в различные сроки беременности статистически значимых различий получено не было по основным сравниваемым симптомам, кроме anosmia/ageusia (таблица 19, рисунок 20). Беременные, заболевшие во II триместре, достоверно чаще отмечали у себя нарушение обоняния и/или вкусовых ощущений по сравнению с пациентками, переболевшими в I и III триместрах. Повышение температуры тела было наиболее частым симптомом во всех трех подгруппах (рисунок 20). Пневмония развилась у 2 пациенток в I триместре, у 9 в II триместре и у 11 в III триместре. Несмотря на то, что при анализе мы не получили статистически значимую разницу, наблюдается тенденция увеличения частоты развития пневмонии с увеличением срока беременности.

Симптомы COVID-19 во время беременности

Показатели	Іа подгруппа n=43	Іб подгруппа n=84	Ів подгруппа n=88	p-value
	COVID-19 в І триместре	COVID-19 в ІІ триместре	COVID-19 в ІІІ триместре	
Гипертермия	25 (58,1)	47 (56,0)	45 (51,1)	0,704
Кашель	18 (41,9)	30 (35,7)	31 (35,2)	0,737
Аносмия/ агевзия	13 (30,2)	42 (50,0)	23 (26,1)	0,003* p1б подгруппа – 1в подгруппа = 0,004
Пневмония	2 (4,7)	9 (10,7)	11 (12,5)	0,373
Миалгия	4 (9,3)	13 (15,7)	17 (24,6)	0,098
Другие симптомы	12 (27,9)	24 (28,6)	16 (18,2)	0,230

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)
Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; метод Хи-квадрат Пирсона

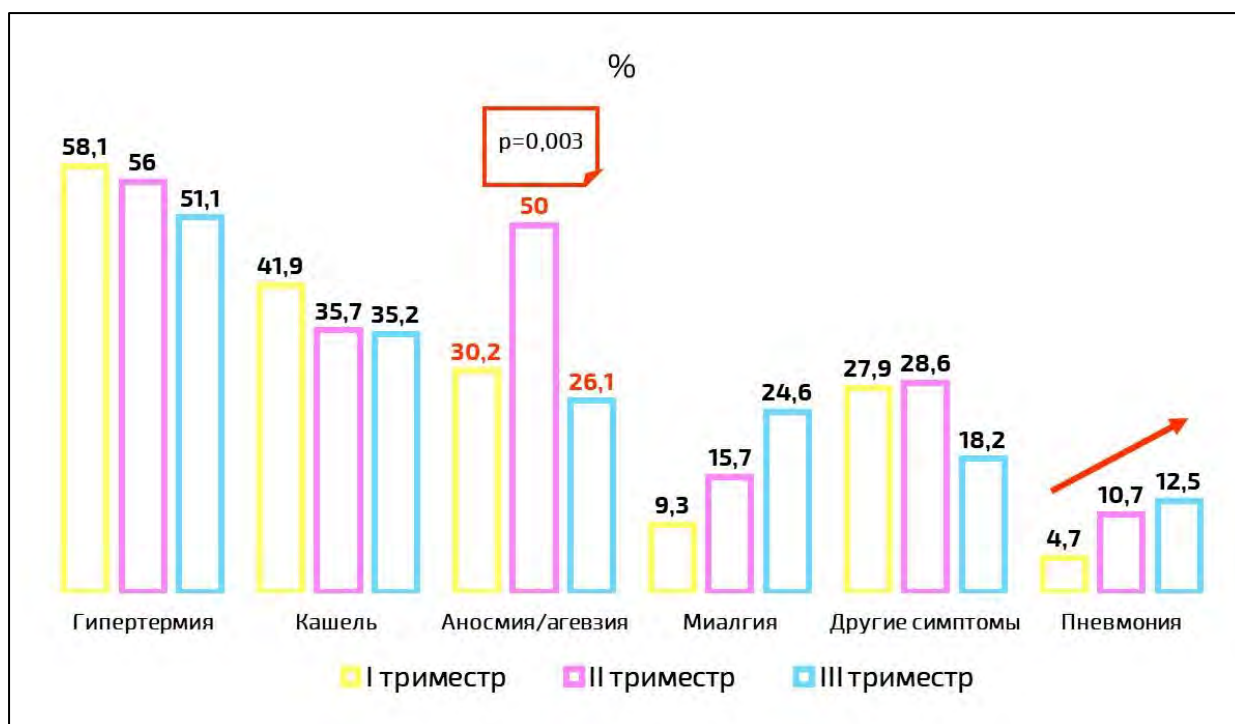


Рисунок 20. Симптомы COVID-19 во время беременности

При сравнении объема поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии мы не получили статистически значимые результаты. Данные представлены в таблице 20. Несмотря на то, что не было обнаружено статистической связи, обращает на себя внимание отсутствие

степени поражения легочной ткани более 25% у беременных, инфицированных в I триместре.

Таблица 20

Объем поражения легких по данным компьютерной томографии

Показатели	Иа подгруппа n=43	Иб подгруппа n=84	Ив подгруппа n=88	p-value
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 в II триместре	COVID-19 в III триместре	
КТ ₁ (менее 25 %)	2 (100)	5 (55,6)	8 (72,7)	0,428
КТ ₂ (от 25 до 50%)	-	4 (44,4)	3 (27,3)	
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; метод Хи-квадрат Пирсона				

3.4 Особенности родоразрешения

Анализ сроков и особенностей родоразрешения показал, что в I основной группе (переболевшие COVID-19 во время беременности) своевременные роды произошли у 200 беременной (93,0%), преждевременные роды у 15 пациенток (7,0%). У 154 беременных произошли самопроизвольные роды (71,6%), путем операции кесарева сечения (КС) роды закончились у 59 беременных (27,4%), из которых у 36 женщин (61%) операция была выполнена в экстренном порядке, а у 23 женщин в плановом порядке (39%). У двух женщин произошли влагалищные оперативные роды путем вакуум-экстракции (0,9%) по поводу острой гипоксии плода и слабости потуг. В группе контроля своевременные роды произошли у 88 женщин (98,8%), преждевременные у 1 женщины (1,2%). У 67 беременных (75,3%) роды были через естественные родовые пути, у 22 (24,7%) - путем операции кесарева сечения, из которых в 17 случаях (77,3%) операция была выполнена в плановом порядке, в 5 случаях (22,7%) в экстренном порядке (таблица 21, рисунок 21). Показания к оперативному родоразрешению представлены в таблице 22.

Исходы родов у пациенток в исследуемых группах

Показатель	I основная группа						Группа контроля n=89	
	Ia подгруппа n=43		Iб подгруппа n=84		Iв подгруппа n=88			
	COVID-19 в I триместре		COVID-19 во II триместре		COVID-19 в III триместре		-	
Самопроизвольные роды, абс. (%)	31 (72,1)		59 (70,2)		64 (72,7)		67 (75,3)	
Оперативные влагалищные роды путем вакуум-экстракции плода, абс. (%)	1 (2,3)		1 (1,2)		-		-	
Кесарево сечение, абс. (%)	11 (25,6)		24 (28,6)		24 (27,3)		22 (24,7)	
Плановое абс. (%)	5 (45,4)		8 (33,3)		10 (41,6)		17 (77,3)	
Экстренное абс. (%)	6 (54,5)		16 (66,7)		14 (58,3)		5 (22,7)	



Рисунок 21. Структура родоразрешения в исследуемых группах (%)

Показания к оперативному родоразрешению

Показание	I основная группа n=59	Группа контроля n=22	p-value
Клинически узкий таз	4 (6,8)	-	0,570
Острая гипоксия плода	13 (22,0)	3 (13,6)	0,398
Неправильное предлежание плода	2 (3,4)	1 (4,5)	1,000
Тяжелая преэклампсия	2 (3,4)	-	1,000
Рубец на матке, в том числе после миомэктомии	16 (27,1)	11 (50,0)	0,052
Слабость родовой деятельности, в том числе отсутствие эффекта от родовозбуждения и/ или родостимуляции	5 (8,5)	1 (4,5)	1,000
Заключение смежных специалистов	5 (8,5)	3 (13,6)	0,676
Сумма относительных показаний	11 (18,6)	3 (13,6)	0,596
Другие	1 (1,7)	-	1,000
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; метод: <i>Хи-квадрат Пирсона</i>			

При сравнительном анализе медианы срока беременности на момент родов между основной и группой контроля нами были получены статистически достоверные данные ($p=0,033$, таблица 23). Среди пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности, медиана срока беременности на момент родов составила 39 недель, а в группе контроля – 40 недель.

Таблица 23

Срок беременности на момент родов в группах сравнения

Группы	Срок беременности на момент родов			p-value
	Me	Q1 – Q3	n	
I основная группа	39	38 – 40	215	0,033*
Группа контроля	40	39 – 40	89	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; метод: <i>U-критерий Манна–Уитни</i>				

Углубившись и сравнив медиану срока беременности между подгруппами I основной группы и группой контроля, были получены сопоставимые результаты ($p=0,071$, таблица 24). Однако при сравнении I подгруппы и группы контроля, а также III подгруппы и группы контроля были обнаружены статистически значимые различия (таблица 24). Мы проверили отдельно, имелась ли статистическая значимая разница медианы срока беременности на момент родов внутри I основной группы. Результат p -value составил 0,358, что означает достоверной разницы нет (таблица 24).

Таблица 24

Срок беременности на момент родов в подгруппах и группе контроля

Группы	Срок беременности на момент родов			p-value	
	Me	Q ₁ – Q ₃	n		
Ia подгруппа	39	38 – 40	43	0,358	0,071 p _{Ia} п/группа- контроль- 0,022*
Iб подгруппа	40	38 – 40	84		
Iв подгруппа	39	38 – 40	88		
Группа контроля	40	39 – 40	89		p _{Iв} п/группа- контроль- 0,022*
<p>Примечание: Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; используемый метод: <i>критерий Краскела–Уоллиса</i> * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) (используемый метод: <i>U–критерий Манна–Уитни</i>)</p>					

Преждевременные роды достоверно чаще происходили в I основной по сравнению с группой контроля (таблица 25). Шансы преждевременных родов в основной группе были выше в 6,6 раза, по сравнению с группой контроля, однако различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,858 – 50,743). Понимание того, что 37 недель является произвольной статистической конструкцией, а не биологической вехой, которая определяет плод как зрелый или незрелый, привело к условному разделению «доношенной» беременности. Рекомендуется, чтобы роды, происходящие между 37 неделями

0 дней и 38 неделями 6 дней, считались «ранними своевременными», а роды в сроке от 39 недель 0 дней до 40 недель 6 дней — «поздними своевременными».⁸

Таблица 25

Показатель	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p- value
Преждевременные роды	15 (7,0)	1 (1,1)	0,038*
Ранние своевременные	59 (27,4)	16 (18,2)	0,046*
Поздние своевременные	142 (70,6)	72 (81,8)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; метод: Хи-квадрат Пирсона			

Как видно из таблицы 25 в I основной группе статистически значимо чаще рождались ранние доношенные новорожденные, чем в группе контроля (**p=0,046**). Шансы рождения ранних доношенных новорожденных в группе контроля были ниже в 1,9 раз, по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,535; 95% ДИ: 0,287 – 0,995). При сравнении данного параметра между подгруппами I основной группы и группы контроля статистически значимой разницы получить не удалось, однако p-value был близок к достоверному результату (таблица 26, рисунок 22). При этом статистически значимо ранние своевременные роды происходили у беременных, переболевших COVID-19 в I триместре, по сравнению с группой контроля (p=0,008).

⁸ The Australian Preterm Birth Prevention Alliance. Aust N Z J Obstet Gynaecol

Показатель ранних и поздних своевременных родов в исследуемых группах

Показатель	I основная группа n=215			Группа контроля n=89	p- value
	Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88		
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 в II триместре	COVID-19 в III триместре	-	
Ранние своевременные роды	16 (40,0)	18 (23,4)	25 (29,8)	16 (18,2)	0,051 p _{Ia}
Поздние своевременные роды	24 (60,0)	59 (76,6)	59 (70,2)	72 (81,8)	п/группа- контроль- 0,008*
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; метод: <i>Chi-квадрат Пирсона</i>					

При анализе исключительно внутри I основной группы показателей ранние и поздние своевременные роды нам также не удалось выявить статистически достоверной разницы ($p=0,172$).

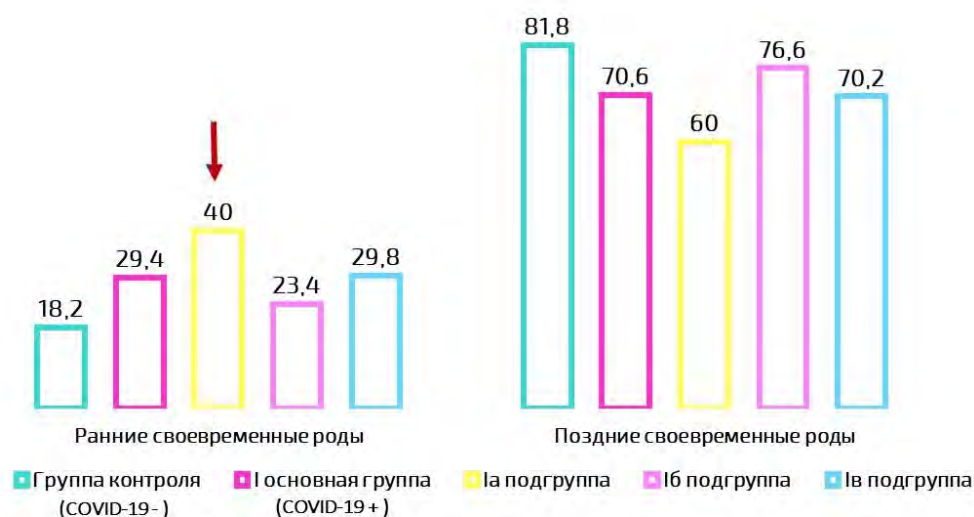


Рисунок 22. Частота ранних и поздних своевременных родов в исследуемых группах (%)

Преиндукция родов различными методами (Мифепристон, дилатационный катетер, Динопростон-гель) в зависимости от степени зрелости шейки матки,

оцененной по шкале Бишоп, была выполнена в 14,6% случаев (23 беременные) в основной группе, в 23,9% (16 беременных) в группе контроля ($p=0,095$). Несмотря на то, что полученные данные не были статистически достоверными, беременные из основной группы чаще вступали в роды самопроизвольно, не дожив до срока 41 неделя, согласно которому показана преиндукция родов, при отсутствии других показаний⁹.

При сравнительном анализе экстренности выполнения оперативного родоразрешения мы получили статистически достоверные различия ($p=0,002$ таблица 27), так в I основной группе кесарево сечение по экстренным показаниям было выполнено в 61% случаев (36 женщин), а в группе контроля в 22,7% случаев (5 женщин). Шансы экстренного кесарева сечения в группе контроля были ниже в 5,3 раза, по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,188; 95% ДИ: 0,061 – 0,579). При сравнении показаний для экстренного и планового родоразрешения нами не были выявлены достоверные различия. В группе пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности, лидирующими показаниями послужили рубец на матке, в том числе после миомэктомии (27,1%), острая гипоксия плода (22%), сумма относительных показаний (18,6%), в группе контроля (не инфицированные SARS-CoV-2 во время беременности) в 50% случаев операция была выполнено в связи с наличием рубца на матке, в том числе после миомэктомии, остальные показания распределились практически эквивалентно между собой (таблица 22).

⁹ РОАГ. Клинические рекомендации «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)», 2021

Таблица 27

Степень неотложности выполнения кесарева сечения

Показатель	I основная группа n=59	Группа контроля n=22	p-value
Плановое кесарево сечение	23 (39,0)	17 (77,3)	0,002*
Экстренное кесарево сечение	36 (61,0)	5 (22,7)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; метод: <i>Chi-квадрат Пирсона</i>			

Далее было выполнено подробное изучение отдельных показателей родоразрешения путем операции кесарева сечения, а именно продолжительность выполнения, объем кровопотери, необходимость использования дополнительного утеротонического препарата (карбетоцин), гемостатических швов, транексамовой кислоты. Медиана объема кровопотери как в I основной группе, так и в группе контроля составила 600 мл. Продолжительность операции у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, была 44 минуты, что достоверно дольше, чем в группе контроля – 33 минуты ($p=0,005$). Косвенная оценка системы гемостаза проведена на основании необходимости наложения дополнительных гемостатических швов и использования транексамовой кислоты интраоперационно. В I основной группе потребность в дополнительных гемостатических швах из-за повышенной кровоточивости из мест вколов и выколов была в 57,6% случаев (34 операции), в группе контроля в 31,8% случаев (7 операций). Полученные результаты оказались статистически значимыми. Шансы наложения дополнительных гемостатических швов в группе контроля ниже в 2,9 раза, по сравнению с основной группой, различия шансов статистически значимые (ОШ = 0,343; 95% ДИ: 0,122 – 0,966). При этом при сравнении внутри I основной группы между подгруппами статистически достоверной разницы не было ($p= 0,821$). В I основной группе в 30,5% потребовалось введение

транексамовой кислоты и в 8,5% карбетоцина, в группе контроля в 45,5% была введена транексамовая кислота и в 4,5% карбетоцин, при сравнении обоих параметров достоверной разницы получено не было ($p=0,208$ и $p=1,000$ соответственно, таблица 28).

Таблица 28

Особенности оперативного родоразрешения

Показатель	I основная группа n=59	Группа контроля n=22	p-value
Объем кровопотери, мл**	600,0 Q1-Q3 600-700	600,0 Q1-Q3 600-700	0,811
Продолжительность операции, мин**	44 Q1-Q3 36-54	33 Q1-Q3 30-46	0,005*
Дополнительные гемостатические швы***	34 (57,6)	7 (31,8)	0,039*
Транексамовая кислота***	18 (30,5)	10 (45,5)	0,208
Карбетоцин***	5 (8,5)	1 (4,5)	1,000
<p>Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ** Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; метод: U-критерий Манна–Уитни *** Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; метод: Хи-квадрат Пирсона</p>			

Далее выполнена оценка показателей родов через естественные родовые пути в исследуемых группах. Данные представлены в таблице 29. При сравнении медианы общей продолжительности родов, а также длительности I, II, III периодов родов между группами мы не выявили статистически достоверные различия. Медиана кровопотери в I основной группе и группе контроля была сопоставима и составила 250 мл и 300 мл соответственно ($p=0,074$). Ручное обследование полости матки в раннем послеродовом периоде было выполнено в 4 случаях (2,6%) в основной группе, в 1 случае (1,5%) в группе контроля ($p=1,000$). Вмешательство выполнялось по поводу полного плотного прикрепления плаценты, подозрения на остатки плацентарной ткани, раннего гипотонического кровотечения. Шансы ручного

обследования полости матки в группе контроля были ниже в 1,74 раза, по сравнению с основной группой, однако различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,576; 95% ДИ: 0,063 – 5,250). Вакуум-экстракции плода была выполнена в 2 случаях в основной группе (1,3%) по поводу острой гипоксии плода и слабости родовой деятельности в потужном периоде.

Таблица 29

Характеристика самопроизвольных родов в группах сравнения

Показатель	I основная группа n=156	Группа контроля n=67	p-value
Общая продолжительность родов, мин**	385 Q1-Q3 324-449	380 Q1-Q3 341-458	0,842
Продолжительность I периода родов, мин**	360 Q1-Q3 295-420	345 Q1-Q3 295-420	0,828
Продолжительность II периода родов, мин**	20 Q1-Q3 15-22	19 Q1-Q3 15-24	0,880
Продолжительность III периода родов, мин**	10 Q1-Q3 7-13	10 Q1-Q3 7-11	0,824
Объем кровопотери, мл**	250 Q1-Q3 250-300	300 Q1-Q3 250-300	0,074
Вакуум-экстракция плода***	2 (1,3)	-	1,000
Ручное обследование полости матки***	4 (2,6)	1 (1,5)	1,000
Эпизиотомия****	37 (23,7)	17 (25,4)	0,791
Разрыв задней спайки****	33 (21,2)	19 (28,4)	0,243
Разрыв промежности***	6 (3,8)	2 (3,0)	1,000
Разрыв шейки матки****	19 (12,2)	8 (11,9)	0,960
Разрыв боковой/задней стенки влагалища****	9 (5,8)	10 (14,9)	0,025*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

****** Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей, *U*-критерий Манна–Уитни

******* Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; *точный критерий Фишера*

******** Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; метод: *Хи-квадрат Пирсона*

Разрыв задней спайки в I основной и группе контроля были в 21,2% и 28,4% случаев. У пациенток из I основной группы и группы контроля во время родов произошли разрывы промежности I и II степени в 3,8% и 3,0% случаев соответственно. Разрыв шейки матки I степени был диагностирован в 12,2% у женщин, переболевших COVID-19 во время беременности, и в 11,9% у не болевших COVID-19 во время беременности. Эпизиотомия выполнялась в связи с высокой/низкой/ригидной промежностью, клиническими признаками угрозы разрыва промежности, в том числе по старому рубцу, а также при острой гипоксии плода в 23,7% и 25,4% случаев в I основной и группе контроля соответственно. Таким образом, наиболее часто встречающиеся акушерские травмы во время родов в сравниваемых группах были сопоставимы, кроме разрывов боковых и/или задней стенок влагалища. Данные разрывы достоверно чаще происходили в группе контроля ($p=0,025$), что можно объяснить более поздним средним гестационным сроком на момент родов, плотными костями черепа новорожденного и снижением растяжимости мягких тканей родового канала.

Показатели периферической крови беременных накануне родоразрешения представлены в таблице 30, 31. При анализе медианы уровня лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, относительных показателей нейтрофилов и лимфоцитов в исследуемых группах и подгруппах нами не были получены статистически достоверные данные ($p>0,05$). При оценке уровня тромбоцитов в основной группе и группе контроля нами была выявлена достоверная разница ($p=0,021$). У пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности, медиана уровня тромбоцитов была выше и составила 235, а у женщин, не болевших COVID-19 во время беременности, - 213. При межгрупповом сравнении уровня тромбоцитов между подгруппами I основной

группы и группой контроля статистически значимой разницы не было ($p=0,075$).

Учитывая полученную достоверную разницу в уровне тромбоцитов, мы оценили наличие тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 150×10^9 клеток/л) накануне или в день родоразрешения у пациенток из I основной и группы контроля, а также между подгруппами I основной группы и группы контроля. При сравнении показателя тромбоцитопения нами не была выявлена достоверная разница ($p_{\text{I основная группа-группа контроля}}=0,820$, $p_{\text{группа контроля-подгруппы Ia, Ib, Ib}}=0,463$).

Таблица 30

Показатели периферической крови беременных накануне родоразрешения

Показатель	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Лейкоциты**	10 (9-12)	10 (8-11)	0,059
Эритроциты**	4 (4-4)	4 (4-4)	0,781
Гемоглобин**	123 (114-129)	121 (113-129)	0,700
Тромбоциты**	235 (194-276)	213 (187-253)	0,021*
Нейтрофилы (%)***	72+/-7 95% ДИ (71-72)	72+/-6 95% ДИ (71-73)	0,471
Лимфоциты (%)	19 (16-23)	19 (15-22)	0,348

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

** Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; используемый метод: U–критерий Манна–Уитни

*** Данные представлены как средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ): используемый метод: t–критерий Стьюдента

Показатели периферической крови беременных накануне родоразрешения

Группы	Лейкоциты			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ia подгруппа	10	9 – 11	43	0,201
Iб подгруппа	10	9 – 12	84	
Iв подгруппа	11	9 – 12	88	
Группа контроля	10	8 – 11	89	
	Эритроциты			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ia подгруппа	4	4 – 4	43	0,226
Iб подгруппа	4	4 – 4	84	
Iв подгруппа	4	4 – 4	88	
Группа контроля	4	4 – 4	89	
	Гемоглобин			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ia подгруппа	123	114 – 130	43	0,753
Iб подгруппа	124	116 – 129	84	
Iв подгруппа	122	113 – 129	88	
Группа контроля	121	113 – 129	89	
	Тромбоциты			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ia подгруппа	236	184 – 268	43	0,075
Iб подгруппа	230	190 – 287	84	
Iв подгруппа	240	208 – 284	88	
Группа контроля	213	187 – 253	89	
	Нейтрофилы (%)			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ia подгруппа	74	68 – 76	43	0,277
Iб подгруппа	70	67 – 76	84	
Iв подгруппа	72	68 – 76	87	
Группа контроля	73	68 – 76	89	
	Лимфоциты (%)			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ia подгруппа	19	16 – 23	43	0,201
Iб подгруппа	20	16 – 23	84	
Iв подгруппа	18	15 – 21	88	
Группа контроля	19	15 – 22	89	

Примечание:
Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; критерий Краскела-Уоллиса

Родоразрешение на фоне анемии было у 14 рожениц (15,7%) из группы контроля и у 38 рожениц (17,7%) из I основной группы, из которых 7 женщин переболели COVID-19 в I триместре, 13 женщин - во II триместре, 18 беременных - в III триместре. Статистический анализ достоверной разницы не выявил. По степени тяжести анемия распределилась следующим образом: среди пациенток из Ia подгруппы в 1 случае была анемия средней степени (14,2%), в 6 случаях анемия легкой степени (85,8%), у женщин из Ib подгруппы в 100% была диагностирована анемия легкой степени, в Iv подгруппе в 1 случае была анемия средней степени тяжести (5,6 %), в 17 случаях анемия легкой степени (94,4%). В группе контроля в 2 случаях была диагностирована анемия средней степени тяжести (8,3%), в 13 случаях анемия легкой степени (85,7%). Анемия тяжелой степени не встречалась ни в одной из групп/подгрупп.

Таблица 32

Анемия накануне или в день родоразрешения

	Анемия (Hb <110 г/л)	p-value
I основная группа	38 (17,7)	0,682
Группа контроля	14 (15,7)	
Ia подгруппа	7 (16,3)	0,802
Iб подгруппа	13 (15,5)	
Iв подгруппа	18 (20,5)	
Группа контроля	14 (15,7)	
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; используемый метод: <i>Chi-квадрат Пирсона</i>		

Несвоевременное излитие околоплодных вод (преждевременное или раннее излитие околоплодных вод) было диагностировано у 21 пациентки (9,8%) в I основной группе, из которых у 5 беременных из Ia подгруппы (11,6%), у 8 беременных из Ib подгруппы (9,5%), у 8 беременных из Iv подгруппы (9,1%), и в 4 случаях (4,5%) в группе контроля. Полученные

данные не имели статистически достоверную разницу ($p_{\text{Основная группа-группа контроля}}=0,128$, $p_{\text{группа контроля-подгруппы Ia, Ib, Iv}}=0,462$). Хотя различия шансов не были статистически значимыми, шансы несвоевременного излития околоплодных вод в группе контроля были в 2,3 раза ниже, по сравнению с группой контроля (ОШ = 0,435; 95% ДИ: 0,145 – 1,305). При сравнении показателя между подгруппами I основной группы мы также не получили статистически значимой разницы ($p=0,896$). Данные представлены в таблице 33. У 3 рожениц из I основной группы во время родов была диагностирована хроническая внутриутробная гипоксия плода на основании характера околоплодных вод (зеленый/мекониальный цвет), у остальных рожениц амниотическая жидкость имела нормальные характеристики. При оценке длительности безводного периода в анализируемых группах /подгруппах достоверной разницы получено не было ($p>0,05$).

Таблица 33

Несвоевременное излитие околоплодных вод

Группа/подгруппа	Несвоевременное излитие околоплодных вод (преждевременное, излитие о/вод); абс, %	p-value
I основная группа (n=215)	21 (9,8)	0,128
Группа контроля (n=89)	4 (4,5)	
Ia подгруппа (n=43)	5 (11,6)	0,896
Iб подгруппа (n=84)	8 (9,5)	
Iв подгруппа (n=88)	8 (9,1)	
Ia подгруппа (n=43)	5 (11,6)	0,462
Iб подгруппа (n=84)	8 (9,5)	
Iв подгруппа (n=88)	8 (9,1)	
Группа контроля (n=89)	4 (4,5)	
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; используемый метод: <i>Хи-квадрат Пирсона</i>		

3.5 Особенности течения послеродового периода

Течение послеродового периода у родильниц оценивалось согласно результатам лабораторных и инструментальных методов обследования на основании внутреннего протокола Центра.

Таблица 34

Характеристика течения послеродового периода у родильниц из I основной группы и группы контроля

Показатели	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Выписка, сутки**	4 [3;4]	4 [3;4]	0,072
Оценка сократительной активности матки в пуэрперии			
Ширина полости матки в верхней трети, см**	1 [0;1]	1 [0;1]	0,043*
Ширина полости матки в средней трети, см **	1 [1;1]	1 [0;1]	0,008*
Ширина полости матки в нижней трети, см***	2 [1;2]	1 [1;2]	0,009*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ** Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; используемый метод: U–критерий Манна–Уитни			

Как видно из таблицы 34 медиана количества дней пребывания после родов (самопроизвольных и оперативных) была одинаковой в I основной группе и группе контроля и составила 4 дня ($p=0,072$). Анализ сократительной функции матки производился с помощью УЗ - исследования на третьи сутки послеродового периода. При оценке маточной сократимости нами были получены достоверные данные. У пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности, в пуэрперии матка сокращалась хуже (верхняя, средняя, нижняя треть $p=0,043$, $p=0,008$, $p=0,009$ соответственно), чем у родильниц, не болевших COVID-19 во время беременности. При сравнении подгрупп I основной группы и группы контроля достоверной разницы при оценке медианы койко-дней пребывания в послеродовом периоде получено не было ($p=0,188$). Анализ сократительной функции матки показал сопоставимые

результаты размеров ширины полости в верхней и средней трети ($p=0,216$ и $p=0,055$ соответственно) и достоверную разницу в размерах ширины полости в нижней трети. Так у рожениц, беременность которых осложнилась инфекцией COVID-19, сократительная активность матки была ниже, чем у пациенток из группы контроля, при этом при перенесенной инфекции в I триместре маточная сократимость была хуже всех. При анализе дополнительной утеротонической терапии между подгруппами основной группы и группы контроля нами были получены статистически недостоверные результаты ($p=0,339$), однако роженицы из Ia подгруппы чаще получали препараты, влияющие на сократительную функцию миометрия. Данные представлены в таблице 35.

Таблица 35

Характеристика течения послеродового периода в группе контроля и в подгруппах I основной группы

Показатели	Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88	Группа контроля n=89	p-value
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 в II триместре	COVID-19 в III триместре	-	
Выписка, сутки	4 [3;5]	4 [3;4]	3 [3;4]	4 [3;4]	0,188
Оценка сократительной активности матки в пуэрперии					
Ширина полости матки в верхней трети, см**	1 [1;1]	1 [0;1]	1 [0;1]	1 [0;1]	0,216
Ширина полости матки в средней трети, см **	1 [1;1]	1 [1;1]	1 [1;1]	1 [0;1]	0,055
Ширина полости матки в нижней трети, см***	2+/-1 95% ДИ 2-2	2+/-1 95% ДИ 1-2	2+/-1 95% ДИ 1-2	1+/-1 95% ДИ 1-1	0,012* P Ia подгруппа- контроль= 0,006*
Дополнительная утеротоническая терапия ****	14 (32,6)	18 (21,4)	18 (20,5)	17 (19,1)	0,339

Анемия, в том числе:	17(39,5)	35 (41,7)	40 (45,5)	35 (39,3)	0,850
Легкой степени	14 (82,4)	29 (82,9)	33 (82,5)	29 (82,9)	
Средней степени	3 (17,6)	6 (17,1)	6 (15)	6 (17,1)	
Тяжелой степени	-	-	1 (2,5)	-	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					
** Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; критерий Краскела-Уоллиса					
*** Данные представлены как средние арифметические величины и стандартного отклонения с 95% доверительным интервалом; используемый метод: F–критерий Фишера					
****Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; метод: <i>Хи-квадрат Пирсона</i>					

Послеродовый период, осложнился анемией у 93 родильниц (42,7%) из I основной группы, из которых 17 родильниц относились к Ia подгруппе, 35 родильниц к Ib подгруппе, 40 родильниц к Iv подгруппе и у 35 пациенток (39,3%) из группы контроля. При анализе структуры анемии мы получили следующие данные: анемия легкой и средней степени была у 14 и 3 родильниц соответственно из Ia подгруппы, у 29 и 6 родильниц соответственно из Ib подгруппы. В Iv подгруппе у 33 и 6 родильниц была диагностирована анемия легкой и средней степени соответственно, а также в 1 случае анемия тяжелой степени ($Hb=66$ г/л). В группе контроля у 6 пациенток была анемия средней степени тяжести, а у 29 – анемия легкой степени. Распространенность и структура анемии до родоразрешения и после представлена на рисунке 23. Во всех группах отмечается увеличение частоты анемии в послеродовом периоде. Также обращает на себя внимание развитие анемии тяжелой степени у пациентки из Iv подгруппы при исходном нормальном гемоглобине. Во всех диагностированных случаях анемии проводилась терапия энтеральным или парентеральными препаратами железа в зависимости от показаний.

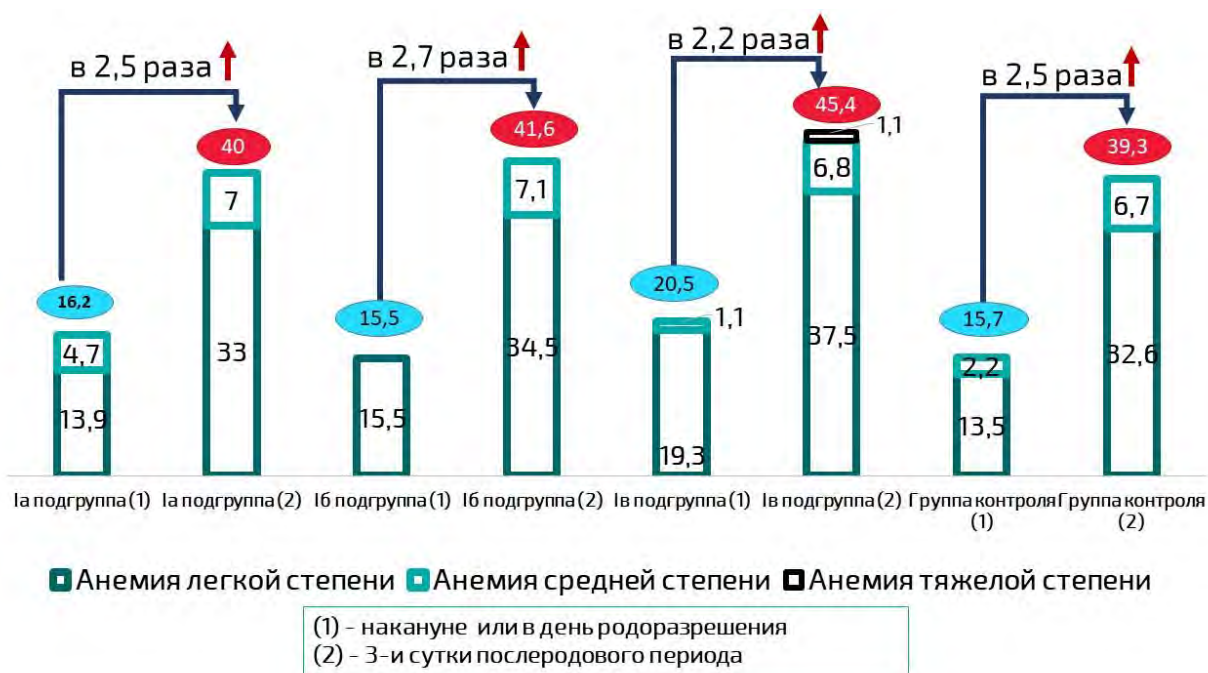


Рисунок 23. Сравнение структуры и распространенности анемии до и после родоразрешения (%)

При анализе показателей периферической крови (уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, относительных показателей нейтрофилов и лимфоцитов) у рожениц на третьи сутки послеродового периода в исследуемых группах и подгруппах мы не выявили достоверной разницы ($p > 0,05$, таблица 36). При оценке уровня тромбоцитов в I основной группе и группе контроля нами была выявлена достоверная разница ($p = 0,026$, используемый метод: t-критерий Стьюдента), но при детализации I основную группу на подгруппы и сравнении с группой контроля мы получили сопоставимые данные ($p = 0,091$). Учитывая достоверную разницу в количестве тромбоцитов на третьи сутки послеродового периода в I основной группе и группе контроля, было выполнено сравнение тромбоцитопении в данных когортах. При межгрупповом анализе мы не получили достоверной разницы ($p_{\text{Основная группа-группа контроля}} = 0,292$, $p_{\text{группа контроля-подгруппы Ia, Ib, Iv}} = 0,463$).

Показатели периферической крови на 3-и сутки пуэрперия

Показатель	I основная группа n=215			Группа контроля n=89	p- value
	Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88		
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 во II триместре	COVID-19 в III триместре	-	
Лейкоциты*	10 (9-12,0)	10 (9-12,0)	10 (9-12,0)	10 (8-11,0)	0,414
Эритроциты**	4+/- 0 95% ДИ 4-4	4+/- 0 95% ДИ 4-4	4+/- 1 95% ДИ 4-4	4+/- 0 95% ДИ 4-4	0,973
Гемоглобин**	114+/-16 95% ДИ 109-119	112+/-14 95% ДИ 109-115	111+/-16 95% ДИ 107-114	110+/-15 95% ДИ 107-114	0,546
Тромбоциты**	244+/-62 95% ДИ 225-263	257+/-66 95% ДИ 242-271	257+/-56 95% ДИ 248-269	238+/-66 95% ДИ 226-249	0,090
Нейтрофилы (%)*	68 (64-73)	68 (63-73)	67 (62-72)	67 (63-71)	0,398
Лимфоциты (%)*	21 (18-25)	22 (18-25)	23 (18-27)	23 (20-26)	0,372
Примечание:					
* Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; используемый метод <i>Критерий Краскела–Уоллиса</i>					
** Данные представлены как средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ); используемый метод: F–критерий Фишера					

В ходе исследования выявлено, что лейкоцитоз (выше $15 \times 10^9/\text{л}$) на 3 сутки послеродового периода наблюдался у 3 родильниц (3,4%) из группы контроля и у 15 родильниц (7%) из I основной группы, из которых 1 пациентка (2,3%) переболела COVID-19 в I триместре, 10 (11,9%) - во II триместре и 4 (4,5%) - в III триместре беременности. Несмотря на то, что полученные данные не имели достоверной разницы, результат p-value был близок к статистически значимому ($p=0,052$). Проанализировав все подгруппы, стало ясно, что данная разница была за счет Iб подгруппы, т.к. при сравнении пациенток из Iб подгруппы и группы контроля мы получили статистически значимый результат ($p=0,043$, используемый метод точный критерий Фишера). Шансы

лейкоцитоза на 3-и сутки послеродового периода в группе контроля были ниже в 3,87 раза, по сравнению с Ib подгруппой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,258; 95% ДИ: 0,068 – 0,973). При оценке исключительно между подгруппами I основной группы достоверной разницы выявлено не было ($p = 0,068$).

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ В АКТИВНУЮ СТАДИЮ ИНФЕКЦИИ COVID-19

С апреля 2020 года по июнь 2020 года на базе ФГБУ "НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова" Минздрава России функционировало временно организованное инфекционное отделение для лечения беременных с новой коронавирусной инфекцией. Мы оценили демографические, эпидемиологические, клинические, лабораторные и инструментальные особенности течения беременности, родов и послеродового периода, а также медикаментозной терапии и неонатальных исходов у 66 беременных и 42 новорожденных. Всем беременным и новорожденным проведены тесты обратной транскриптазы и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием образцов носоглотки. Женщин тестировали на наличие вируса SARS-CoV-2 один раз в неделю. Элиминация вируса устанавливалась при наличии двух отрицательных ПЦР-тестов в течение 24 часов. Диагностика, ведение и лечение беременных с наличием COVID-19 были в соответствии с временными методическими рекомендациями: «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» версия 1.

Средний возраст пациенток составил $30,3 \pm 6,25$ лет, рост $166 \pm 6,8$ см, средний ИМТ пациенток - $27,1 \pm 4,6$ кг/м², средний срок беременности на момент госпитализации составил $31,3 \pm 10,4$ недель, был в диапазоне от 5 до 38 недели. В I триместре инфекция диагностирована у 5 (7,6%) пациенток, а во II и III триместрах в 7 (10,6%) и 54 (81,8%) случаях соответственно. Средняя продолжительность заболевания составила 17,6 (6–34) дней. Длительность заболевания составила 17,6 (6–34) дней, продолжительность госпитализации - 14,9(4–30). Элиминация вируса из организма отмечалась в среднем через 15,6 (6–31) дней. Бессимптомное течение COVID-19 зарегистрировано в 15 (22,7%) случаях. На легкую, среднюю или тяжелую форму COVID-19 приходилось 25 (38%), 20 (30,2%) и 6 (9,1%) соответственно (рисунок 24).



Рисунок 24. Тяжесть течения инфекции COVID-19

Таблица 37

Клинические симптоматика новой коронавирусной инфекции у беременных

Симптомы	N=66, абс (%)
Гипертермия (выше 38)	22 (33,3)
Фарингит	8 (12,1)
Потеря обоняния	23 (34,9)
Одышка	11 (16,7)
Кашель	34 (51,5)
Повышенная утомляемость	11 (16,7)
Госпитализация в ОРИТ	4 (6)
Потребность в О2	6 (9)
Потребность в ИВЛ	2 (3)

Как видно из таблицы 37 основными клиническими симптомами были: кашель 51,5%, потеря обоняния 34,9%, гипертермия 33,3%. Бессимптомное течение регистрировалось в 15 (22,7%) наблюдений, на легкое, среднетяжелое и тяжелое течение приходилось 37% (25 пациенток), среднетяжелое 30,2% (20 пациенток) и тяжелое 9,1% (6 пациенток).

Лабораторные изменения чаще всего включали повышение уровня ЛДГ, креатинина, Д-димера и СРБ, анемию и лейкопению (таблицы 37, 38). Лимфопения характеризовалась вирусной инфекцией в 42 случаях (63,6%). Уровень СРБ как основного лабораторного маркера активности

воспаления, показателя необходимости антибактериальной терапии и критерия эффективности лечения измеряли у больных пневмонией каждые 3 дня.

Таблица 38

Основные параметры лабораторных исследований у беременных с новой коронавирусной инфекцией

Показатель	Референсные значения	Мин-макс
Лейкоциты * 10 ⁹ /л	7,9 (5,4-9,8)*	3,53-42,8
Эритроциты * 10 ¹² /л	3,91 (3,6-4,3)*	2,79-5,26
Гемоглобин, г/л	116,5 (14,6)	75-160
Тромбоциты * 10 ⁹ /л	238 (197-293)*	91-1058
Лимфоциты %	20 (15,6-28)*	5-62
Ферритин, нг/мл	53,5 (20,9-151,5)*	5,1-14750
Прокальцитонин, нг/мл	0,08 (0,05-0,24)*	0,028-36
С-реактивный белок (СРБ), мг	6,4 (11,7-19,9)*	0,08-229
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), МЕ/л	19,8 (12,1-32)*	10,1-103
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), МЕ/л	22,7 (18,8-31)*	6,1-104
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), МЕ/л	398(306-436)*	237-1984
Альбумин, г/л	33(4,8)	22,3-43,5
Креатинин, ммоль/л	75,3(68,3-80,7)*	54,3-80,5
Фибриноген, г/л	4,76(4-5,7)*	2,02-9,04
Международное нормализованное отношение (МНО) скорости свертывания	1,01(0,08)	0,9-1,17
Протромбиновый индекс (ПТИ), сек	11,5(10,7-12,3)*	10,2-20,8
Антитромбин, %	96,5(87,3-114,3)*	78-146
D-dimer, нг/л	1361(822-2045)	25-34280
Примечание: Данные указаны как среднее и стандартное отклонение (M(SD))		
*Данные указаны как медиана и межквартильный размах (Me(IQR))		

Лабораторные нарушения у беременных с новой коронавирусной инфекцией

Показатель	N=66	%
Анемия (<110 г/л)	11	16,6
Лейкоцитоз (>12 *10 ⁹ /л)	8	12,1
Лейкопения (<5,5 * 10 ⁹ /л)	11	16,6
Лимфопения (<19 %)	42	63,2
Тромбоцитоз (>350 *10 ⁹ /л)	3	4,5
Тромбопения (>150 *10 ⁹ /л)	7	10,6
Повышение СРБ (>10 мг)	17	25,8
Повышение АСАТ (>40 МЕ/л)	5	7,6
Повышение АЛАТ (>40 МЕ/л)	5	7,6
Повышение креатинина (>80 мкмоль/л)	18	27,2
Повышение ЛДГ(>300 МЕ/л)	36	54,5
Повышение Д-димера (>600 нг/л)	27	40,9
Повышение прокальцитонина (>0,5 нг/мл)	4	6

Интерпретация уровня Д-димера во время беременности сложна и противоречива и зависит от многих факторов, в т.ч. и от срока беременности, поэтому уровень Д-димера в динамике оценивали вместе с клиническим состоянием пациенток и тяжестью пневмонии по данным КТ, полученные данные использовали для определения дозировки НМГ. В основном назначалась профилактическая доза НМГ, однако двум пациенткам, находящимся на ИВЛ и имеющим высокие цифры Д-димера (до 34280), назначались терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов.

Лабораторные изменения анализировали в соответствии с тяжестью заболевания. Основными предикторами тяжелого течения COVID-19 у беременных были снижение уровня эритроцитов и лимфоцитов и повышение уровня АЛТ и СРБ (таблица 40).

Основные параметры лабораторных исследований беременных с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от тяжести течения

Параметр	Бессимптомное течение (n = 15)	Легкое течение (n = 25)	Среднетяжелое течение (n = 20)	Тяжелое течение (n = 6)	p-value
Лейкоциты *10 ⁹ /л*	8,7 (7,2–9,7)	8,0 (5,9–8,9)	7,7 (5,1–8,8)	14,6 (5,8–22)*	0,18
Эритроциты *10 ¹² /л*	4,4 (3,46–4,76)	4,1 (3,8–45)*	4 (3,8–4,2)	3,4 (2,8–4)*	0,0024
Гемоглобин г/л*	119,9 (113–125,3)	116,7 (109,8–124)	117,3 (106–124)	101,2 (81,8–113,3)*	0,06
Тромбоциты *10 ⁹ /л*	225,1 (186,5–263,5)	231 (178,5–267)	218,3 (179–242,5)	359,2 (207–455)*	0,6
Лимфоциты %*	19,29 (14,8–23,8)	22,5 (12,8–30)	15,5 (10,6–18,3)	11,9 (5,9–15,5)*	0,04
Ферритин, нг/мл*	–	56 (5,3–117)	59,2 (14,6–120)	139 (56,4–216)*	0,1
Прокальцитонин нг/мл*	–	0,06 (0,05–0,08)	0,1 (0,05–0,3)	0,3 (0,05–0,7)*	0,5
СРБ, мг*	3,2 (1,7–5,3)	5,4 (0,7–10,1)	19 (2,5–24)	58,5 (4,8–105)*	0,03
АСТ, ЕД/л*	17,5 (15,3–20,2)	21,8 (15,2–23,9)	24 (15,2–27,1)	32 (21,5–43,3)*	0,09
АЛТ, Ед/л*	10,16 (7,25–12,7)	18,6 (11,8–22)	21,3 (11,2–27)	26,4 (16–33,4)*	0,04
ЛДГ, ЕД/л *	387,3 (374–413)	357,3 (286,5–423)	394 (308,3–409)	691 (298–1224)*	0,7
Альбумин, г/л	28,3 (+ 0,6)	33,6 +/- 5,4	34 +/- 4,2	29,9 +/- 3,5	0,09
Креатинин, мкмоль/л *	70,7 (65,1–70,1)	75,7 (69,4–79)	74,2 (68–80)	73,5 (66,4–79)*	0,8
Фибриноген, г/л *	4,8 (4,1–5,2)	4,7 (4,1–5,3)	5 (4,1–6,4)	5,3 (3,1–7,3)*	0,9
Протромбиновое время, сек *	11,5 (11–12,5)	11,2 (10,4–11,8)	11,5 (10,6–12,5)	12,3 (11,2–13,5)*	0,36

Антитромбин, % *	–	96,6 (83,3– 110,9)	102 (90–117)	104 (80–120)*	0,76
D -dimer нг/л *	3838 (1007– 5527)*	2255 (1287– 4354)*	1425 (945–1905)	10 600 (1632–26 932) *	0,1
Примечание: Данные представлены в виде среднего и значения стандартного отклонения (M ± SD). *Данные показаны в виде медианного значения и межквартильного размаха (Me(IQR)).					

В нашем исследовании для интерпретации лабораторных изменений использовались система CO-RADS и консенсус RSNA [12]. Кроме того, в период пандемии в Российской Федерации была введена упрощенная система полуколичественной оценки объема поражения легочной ткани, которая оценивала степень по шкале от КТ0 до КТ4. КТ0 оценивали, когда легочная ткань не была поражена (0%). Категория КТ1 (легкая) относилась к < 25% поражения легочной ткани; КТ2 (умеренная), КТ3 (тяжелая) и КТ4 (критическая) оценивались, когда было поражено 25–50%, 50–75% и $\geq 75\%$ легочной ткани соответственно. Внедрение этой системы позволило стандартизировать и ускорить интерпретацию данных, а также преобразовать их в понятный для клиницистов формат

По данным КТ отсутствовали характерные проявления вирусной пневмонии (CORADS-1-2), объем поврежденной легочной ткани 0% (КТ0) в 5 (25%) случаях, высокая вероятность вирусной пневмонии (CORADS-5) с вовлечением минимального (<25%) объема легочной ткани (КТ1) – 8 (40%) случаев, высокая вероятность вирусной пневмонии (CORADS-5) с вовлечением среднего (25 – 50%) объема легочной ткани (КТ2) – 2 (10%) случая, высокая вероятность вирусной пневмонии (CORADS-5) с вовлечением значительного (50 – 75%) объема легочной ткани (КТ3) – 2 (10%) случая, высокая вероятность вирусной пневмонии (CORADS-5) с вовлечением критического (>75%) объема легочной ткани (КТ4) – 3 (15%) случая.

Все поступившие в стационар беременные получали НМГ и интерферон альфа-2b в соответствии с имеющимися национальными клиническими рекомендациями и международным опытом на тот период

времени [14 , 15]. Наиболее часто используемыми антибактериальными препаратами были амоксициллин/клавулановая кислота (46%), макролиды (28%), при тяжелом течении - карбапенемы.

Известные побочные эффекты лопинавира/ритонавира на рост плода, риск развития синдрома задержки роста плода, а также недоказанный эффект данной группы препаратов в лечении COVID-19 ограничивали их использование и применялись только в группе пациентов с тяжелым течением заболевания.

В 6 (9%) наблюдениях требовалась дополнительная оксигенация, из них в 4 (6%) пациенткам проводилась СРАР- терапия, в 2 (3%) случаях искусственная вентиляция легких (ИВЛ), в этих наблюдениях для снятия воспаления легких беременной использовались кортикостероиды (дексаметазон 12 мг в сутки в течение 3-4 дней), а также иммуноглобулинотерапия в дозе 0,5 г/кг в течение 3-4 дней.

Из 66 наблюдений у 4 (6,1%) пациенток произошел самопроизвольный выкидыш (в 2 случаях до 12 недели у пациенток с легким течением инфекции COVID-19, в 1 случае на сроке 18 недель у женщины с тяжелым течением заболевания, в 1 случае на сроке 19 недель было произведено прерывание беременности по медицинским показаниям из-за пороков развития плода). Родоразрешены были 42 (63,6%) пациентки и 20 (30,3%) выписаны с пролонгированной беременностью. Из 42 родоразрешений своевременные роды составили были у 34 (81%) женщин, преждевременные роды в 8 (19%) случаях. Путем кесарева сечения были родоразрешены 17 (40,5%) пациенток, в связи с развившимся дистресс-синдромом у плода в 2 (4,8%) случаях была проведена вакуум-экстракция, самопроизвольные роды произошли у 23 (54,7%) пациенток. Кесарево сечение по состоянию плода (включая пороки развития) проведено у 7 (41,2%) женщин, по акушерским показаниям (рубец на матке, предлежание плаценты и др.) со стороны матери у 10 (58,8%).

Средняя масса новорожденных составила 3283 +/-477 гр., средняя длина 52 +/-2,75 см., оценка по шкале Апгар на 1 мин 7,8 +/-0,6 балла, на 5 мин 8,7

+/-0,5 балла. Сразу после рождения новорожденные были изолированы от матерей до получения двух отрицательных тестов на COVID-19 у мамы, тогда же начиналось грудное вскармливание. Все новорожденные проходили тестирование на COVID-19 при рождении, на 3 и 10 сутки. У всех новорожденных тесты были отрицательные, таким образом, случаев вертикально трансмиссии зарегистрировано не было. Клинических проявлений инфекции COVID-19, а также случаев перинатальной смертности не было.

Результаты ПЦР были отрицательными на SARS-CoV-2 для всех образцов: взятых из влагалища, амниотической жидкости, плаценты и молозива, полученных от 32 женщин. Однако у 11 (34,4%) больных SARS-CoV-2 был выявлен в ректальных мазках.

Учитывая высокий потенциал использование масспектрометрических методов исследования, мы использовали данный метод и оценили изменение аминокислотного профиля плазмы венозной крови беременной, плазмы пуповинной крови и амниотической жидкости у матерей с COVID-19. Мы проанализировали 46 женщин, из которых 29 пациенток находились в госпитале с подтвержденной инфекцией COVID-19 и 17 пациенток, не болевших данной инфекцией (группа контроля). Средний возраст пациентов составил $30,7 \pm 4,9$ года, в первой группе средний возраст пациенток $29,9 \pm 5,03$, в группе контроля $32,0 \pm 5,03$. Индекс массы тела в обеих группах значимо не отличался: в 1 группе $27,85 \pm 4,52$, во 2 группе $26,12 \pm 3,16$. Основными клиническими симптомами были кашель (41,38%), потеря обоняния (24,14%) и повышение температуры (41,38%) (таблица 41).

Таблица 41

Клиническая характеристика беременных женщин с COVID-19

Клиническая характеристика	COVID-19, n = 29 абс. (%)
Наличие симптомов	21 (71,41)
Повышенная температура (> 37 °C)	12 (41,38)
Потеря обоняния	7 (24,14)
Боль в горле	3 (10,34)

Одышка	4 (13,79)
Кашель	12 (41,38)
Утомляемость	4 (13,79)
Бессимптомное течение	8 (28,59)
Легкая степень тяжести	22 (75,86)
Средняя степень тяжести	22 (75,86)
Тяжелая степень тяжести	1 (3,45)

Инфекция протекала бессимптомно в 8 (28,59%) случаях. Легкие, средние и тяжелые случаи составили 22 (75,86%), 6 (20,69%) и 1 (3,45%) случаев соответственно. По данным КТ в 25% случаев признаки вирусной пневмонии отсутствовали (КТ0). Высокая вероятность вирусной пневмонии с минимальным объемом пораженной легочной ткани была выявлена у 40% пациенток (КТ1). Высокая вероятность вирусной пневмонии с поражением 25–50% объема легочной ткани (КТ2) отмечена у 10% женщин. Высокая вероятность вирусной пневмонии с поражением 50–75% объема легочной ткани (КТ3) была выявлена у 10% пациенток, с критическим объемом пораженной легочной ткани > 75% (КТ4) - в 15% случаев. В группе пациенток с подтвержденным COVID-19 срок родоразрешения $38 \pm 1,52$ недель беременности достоверно отличался, в сравнении с группой контроля $39,42 \pm 1,14$ недель ($p = 0,001$). Вероятно, это связано с тем, что в группе COVID-19 в четырех случаях (13,8%) были преждевременные роды, однако причины досрочного родоразрешения не связаны с тяжестью вирусного заболевания COVID-19. Причинами преждевременного родоразрешения послужили в одном случае неготовность мягких родовых путей и наличие рубца на матке, в другом - нарастание тяжести преэклампсии и еще в двух случаях - преждевременное излитие околоплодных вод и начало родовой деятельности. Кесарево сечение выполнено в 13 (44,8%) случаях (ОР: 0,9 [0,5;1,6]), вакуум-экстракция проведена в связи с дистрессом плода в одном (3,5%) случае, остальные роды протекали нормально через естественные родовые пути. В группе контроля было произведено 9 (52,9 %) операций кесарева сечения, в остальных случаях роды произошли через естественные родовые пути.

Причинами для операции кесарева сечения послужили наличие одного или более рубца на матке, неправильное положение плода, анатомические особенности таза и заключение смежных специалистов (врача офтальмолога, ортопеда, невролога). В группе COVID-19 средний вес при рождении составил 3332 ± 484 г, в группе контроля — 3585 ± 424 г, средняя длина новорожденных составила $52,4 \pm 2,66$ см и $53,1 \pm 2,29$ см соответственно. В обеих группах состояние новорожденных на 1 минуте по шкале Апгар оценено в 8 (8; 8) баллов и на 5 минуте 9 (9; 9) баллов (таблица 39). Случаев COVID-19 у новорожденных не зарегистрировано.

Таблица 42

Клиническая характеристика беременных женщин, включенных в исследование, и их новорожденных

Параметр	COVID-19 (n = 29)	Контроль (n = 17)	p-value
Возраст, лет	29,9 ($\pm 5,03$)	32,0 ($\pm 5,03$)	0,16
Рост, см	166,62 ($\pm 7,37$)	165,76 ($\pm 7,34$)	0,71
Вес, кг	77,64 ($\pm 11,58$)	77,64 ($\pm 11,58$)	0,10
ИМТ	27.85 ($\pm 4,52$)	26.12 ($\pm 3,16$)	0,18
Срок родоразрешения, месяцы	38 ($\pm 1,52$)	39,42 ($\pm 1,14$)	0,001
Масса новорожденного, г	3332 (± 484)	3585 (± 424)	0,08
Рост новорожденного, см	52,4 ($\pm 2,66$)	53,1 ($\pm 2,29$)	0,35
Апгар на 1-й мин	8 (8;8)	9 (9;9)	0,69
Апгар на 5-й мин	8 (8;8)	9 (9;9)	0,83

На лабораторном этапе работы был применен метод целевой метаболомики с использованием набора для количественного определения 31 аминокислоты методом ВЭЖХ-МС в образцах амниотической жидкости, плазмы венозной крови и плазмы пуповинной крови.

На начальном этапе работы был проанализирован аминокислотный профиль венозной плазмы беременных в обеих группах. Статистический

анализ полученных данных выявил пять аминокислот, концентрации которых статистически значимо отличались при COVID-19 (рисунок 25): 1-метилгистидин, лизин, цистин, глутаминовая кислота и глутамин.

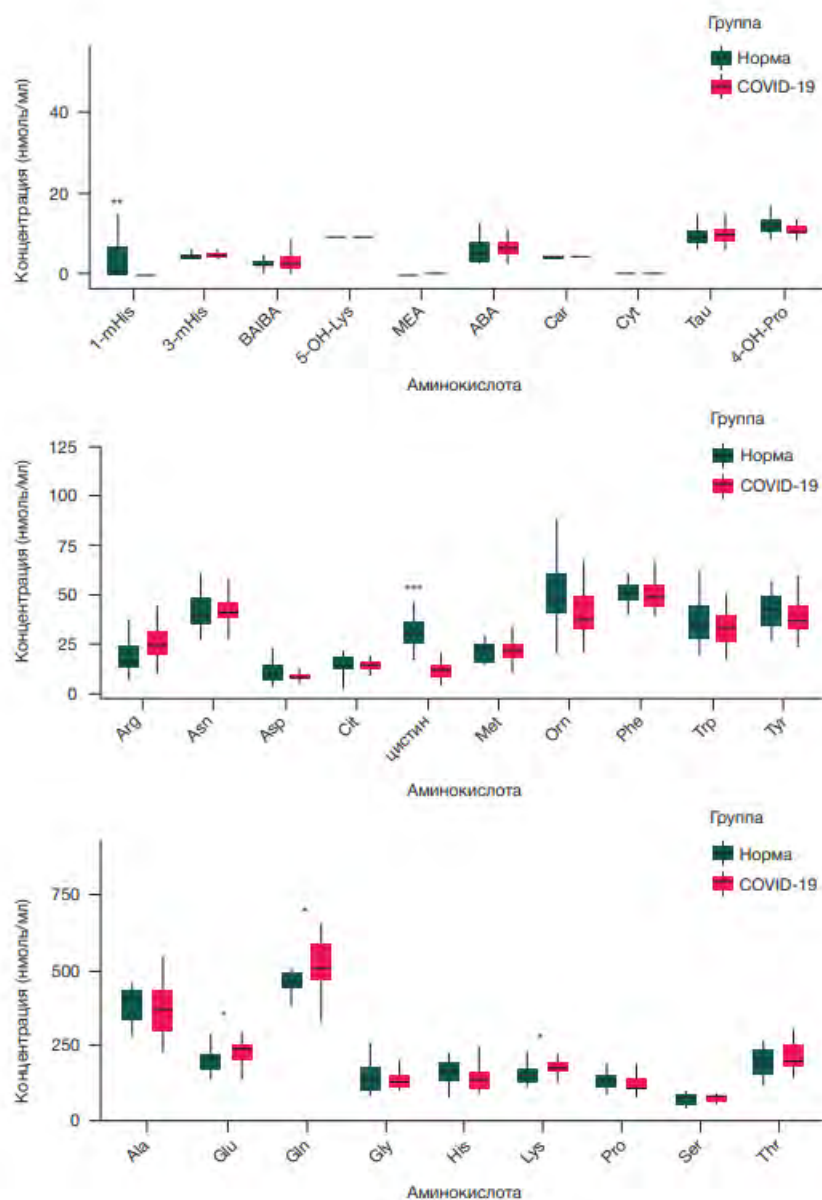


Рисунок 25. Диаграмма размаха концентрации аминокислот в венозной плазме в группах контроля и COVID-19. Границами бокса служат первый и третий квартили, линия в середине бокса — медиана; концы усов — разность первого квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния, сумма третьего квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния; * — p -value $\leq 0,05$; ** — p -value $\leq 0,01$; *** — p -value $\leq 0,001$. 1-mHis — 1-метил-L-гистидин; 3-mHis — 3-метил-L-гистидин; bAla — β -аланин; BAIBA — 3-аминоизомасляная кислота; 5-OH-Lys — DL-5-гидроксилизин; MEA — этаноламин; ABA — L-2-аминомасляная кислота; AAD — L-2-аминоадипиновая кислота; Ala — L-аланин; Arg — L-аргинин; Asn — L-аспарагин; Asp — L-аспарагиновая

кислота; *Car* — *L*-карнозин; *Cit* — *L*-цитруллин; *Cyt* — *L*-цистатионин; цистин — *L*-цистин; *Glu* — *L*-глутаминовая кислота; *Gln* — *L*-глутамин; *Gly* — *L*-глицин; *His* — *L*-гистидин; *Lys* — *L*-лизин; *Met* — *L*-метионин; *Orn* — *L*-орнитин; *Phe* — *L*-фенилаланин; *Pro* — *L*-пролин; *Ser* — *L*-серин; *Thr* — *L*-треонин; *Trp* — *L*-триптофан; *Tyr* — *L*-тирозин; *Val* — *L*-валин; *Tau* — таурин; *4-OH-Pro* — транс-4-гидрокси *L*-пролин

В связи с полученными результатами ВЭЖХ-МС-анализа было интересно разработать математическую модель, позволяющую отличить образцы венозной плазмы пациенток из группы COVID-19 и группы контроля. Для этого мы построили модели логистической регрессии, используя концентрации аминокислот. Для создания моделей использовали все возможные комбинации аминокислот. Для каждой из моделей был выполнен ROC-анализ и выбраны 4 модели, которые характеризуются наибольшей площадью под ROC-кривой (AUC) (рисунок 26, таблица 40). Наибольшее значение AUC (0,78) было у модели, построенной на базе метилгистидина и цистина (таблица 41). Эта модель характеризуется чувствительностью 0,93 и специфичностью 0,94.

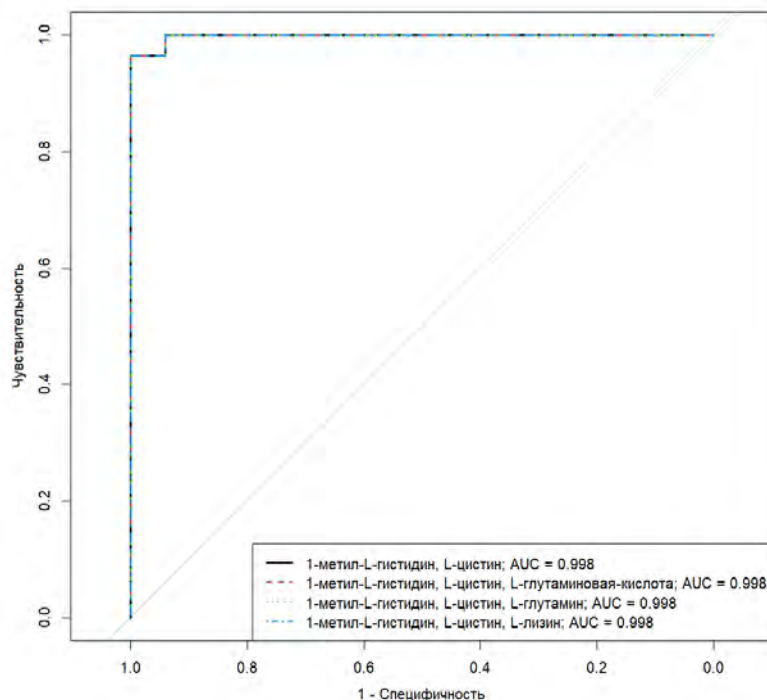


Рисунок 26. ROC-кривые моделей логистической регрессии, разработанных на основании концентраций аминокислот в венозной плазме для классификации пациенток контрольной группы и группы COVID-19

Таблица 43.

Параметры моделей логистической регрессии, позволяющих дифференцировать пациенток с COVID-19 и без по концентрации аминокислот в венозной плазме

№ модели	Коэффициент	Величина коэффициента	Критерий Уальда	p-value (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
1	Свободный член	31,54	1,48	0,14 (9,51; 105,84)	$4,9 \cdot 10^{13}$ ($1,3 \cdot 10^4$; $9,2 \cdot 10^{45}$)
	l-метил-L-гистидин	-1,00	-1,29	0,20 (-4,05; -0,11)	0,37 (0,02; 0,90)
	L-цистин	-1,54	-1,49	0,14 (-5,13; -0,46)	0,22 (0,01; 0,63)
2	Свободный член	20,16	0,92	0,36 (-2,03; 104,31)	$5,7 \cdot 10^8$ (0,13; $2,01 \cdot 10^{45}$)
	l-метил-L-гистидин	-0,92	-1,10	0,27 (-; -0,07)	0,40 (-; 0,93)
	L-цистин	-1,30	-1,40	0,16 (-4,93; -0,39)	0,27 (0,01; 0,68)
	L-глутаминовая-кислота	0,03	0,40	0,69 (-0,01; 0,35)	1,03 (0,99; 1,42)
3	Свободный член	20,73	0,79	0,43 (-14,74; 109,50)	$1,01 \cdot 10^9$ (0,00; $3,58 \cdot 10^{47}$)
	l-метил-L-гистидин	-0,84	-1,09	0,28 (-; -0,04)	0,43 (-; 0,96)
	L-цистин	-1,21	-1,21	0,23 (-5,02; -0,38)	0,30 (0,01; 0,68)
	L-глутамин	0,01	0,38	0,71 (-0,02; 0,11)	1,01 (0,98; 1,12)
4	Свободный член	27,54	0,94	0,35 (0,13; -)	$9,09 \cdot 10^{11}$ (1,14; -)
	l-метил-L-гистидин	-1,15	-0,85	0,39 (-; -0,04)	0,32 (-; 0,96)
	L-цистин	-1,54	-1,01	0,31 (-; -0,51)	0,21 (-; 0,60)

Таблица 44

Характеристики моделей логистической регрессии, позволяющих дифференцировать пациенток с COVID-19 и без по концентрации аминокислот в венозной плазме

Аминокислоты	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Положительная предсказательная ценность
1-метил-L-гистидин, L-цистин	1	0,78	1 (0,93; 1)	1 (0,94; 1)	1 (0,97; 1)
1-метил-L-гистидин, L-цистин, L-глутаминовая-кислота	1	0,75	1 (0,93; 1)	1 (0,94; 1)	1 (0,97; 1)
1-метил-L-гистидин, L-цистин, L-глутамин	1	0,75	1 (0,93; 1)	1 (0,94; 1)	1 (0,97; 1)
1-метил-L-гистидин, L-цистин, L-лизин	1	0,7	1 (0,93; 1)	1 (0,94; 1)	1 (0,97; 1)

При анализе амниотической жидкости была также определена концентрация 31 аминокислоты. Статистический анализ полученных данных позволил выявить 8 аминокислот, концентрации которых статистически значимо различались при COVID-19 (рисунок 27, таблица 44): 1-метилгистидин, 3-метилгистидин, аргинин, цистатионин, цистин, глутамин, гистидин, транс-4-гидроксипролин.

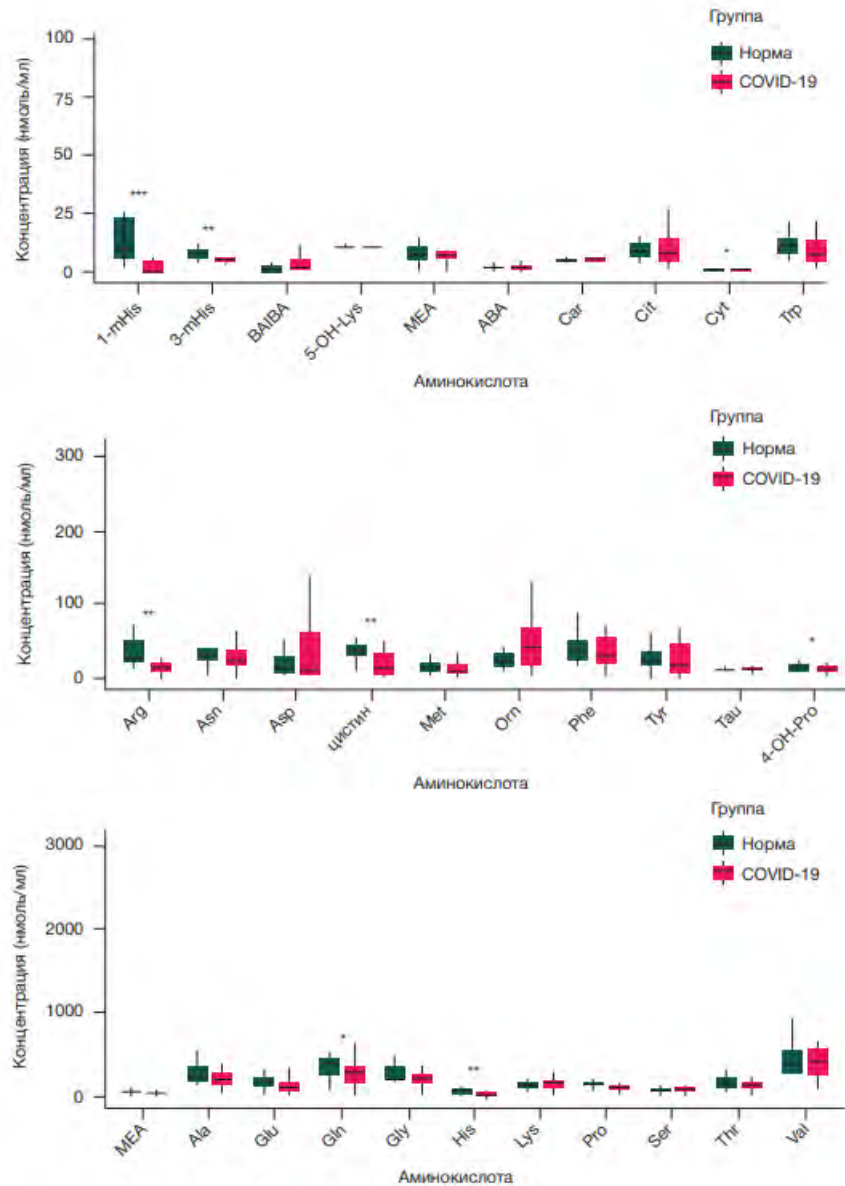


Рисунок 27. Диаграмма размаха концентрации аминокислот в амниотической жидкости в группах контроля и COVID-19. Границами бокса служат первый и третий квартили, линия в середине бокса — медиана; концы усов — разность первого квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния, сумма третьего квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния; * — $p\text{-value} \leq 0,05$; ** — $p\text{-value} \leq 0,01$; *** — $p\text{-value} \leq 0,001$. 1-mHis — 1-метилгистидин; 3-mHis — 3-метилгистидин; BAIBA — 3-аминоизомаляновая кислота; 5-OH-Lys — 5-гидроксилизин; MEA — этаноламин; ABA — 2-аминомаляновая кислота; AAD — 2-аминоадипиновая кислота; Car — карнозин; Cit — цитруллин; Cyt — цистатионин; 4-OH-Pro — транс-4-гидроксипролин

Концентрация аминокислот (нмоль/мл) в амниотической жидкости в группах контроля и COVID-19

Аминокислота	Контроль	COVID-19	p-value
1-метил-L-гистидин	9,52 (5,78; 23,54)	0 (0; 4,98)	< 0,001
3-метил-L-гистидин	1,32 (0,14; 2,56)	1,62 (0,48; 5,35)	0,258
3-аминоизомасляная кислота	7,44 (6,38; 9,22)	5,48 (4,4; 6,17)	0,002
DL-5-гидроксизин	10,31 (9,98; 10,69)	10,28 (9,99; 10,5)	0,591
Этаноламин	45,69 (38,94; 67,65)	35,24 (24,53; 46,3)	0,096
L-2-аминомасляная кислота	1,5 (1,27; 2,34)	1,27 (1; 2,62)	0,367
L-2-аминодипиновая кислота	7,21 (5,39; 10,59)	6,66 (5,24; 9,46)	0,615
L-аланин	238,74 (179,29; 329,59)	187,36 (136,91; 257,72)	0,302
L-аргинин	26,59 (22,42; 48,86)	16,25 (8,97; 23,61)	0,006
L-аспарагин	29,36 (24,49; 40,74)	25,56 (19,32; 41,31)	0,391
L-аспарагиновая кислота	13,82 (7,9; 29,75)	11,92 (6,64; 62,9)	0,784
L-карнозин	4,58 (4,43; 5,21)	5,5 (4,54; 6,31)	0,107
L-цитруллин	8,6 (6,93; 11,43)	7,57 (4,84; 14,52)	0,632
L-цистатинин	0,96 (0,83; 1,16)	0,8 (0,56; 0,96)	0,036
L-цистин	39,69 (30,93; 46,09)	15,92 (5,48; 35,06)	0,005
L-глутаминовая кислота	176,3 (114,37; 215,51)	112,92 (67,26; 176,17)	0,15
L-глутамин	392,48 (267,94; 450,24)	286,57 (177,62; 369,67)	0,044
L-глицин	216,37 (189,39; 359,66)	219,92 (156,65; 260,22)	0,43
L-гистидин	65,35 (34,72; 85,64)	7,9 (0; 30,68)	0,008
L-лизин	153,56 (113,59; 169,06)	149,15 (105,52; 187,74)	0,973
L-метионин	16,55 (10,59; 20,68)	11,21 (7,36; 19,59)	0,252
L-орнитин	24,16 (15,39; 34,42)	42,8 (20,11; 69,65)	0,096
L-фенилаланин	39,63 (24,82; 51,44)	32 (21,48; 55,77)	0,515
L-пролин	118,37 (103,97; 154,61)	109,16 (72,85; 125,35)	0,137
L-серин	65,52 (37,24; 89,78)	50,74 (32,72; 95,85)	0,681
L-треонин	150,1 (101,89; 211,52)	136,31 (96,46; 172,32)	0,445
L-триптофан	11,63 (7,7; 13,69)	7,49 (4,36; 14,33)	0,302
L-тирозин	24,3 (17,75; 38,24)	18,23 (8,22; 47,62)	0,435
L-валин	378,17 (286,06; 544,61)	412,5 (256,16; 570,82)	0,681
Таурин	12,6 (11,48; 14,32)	12,66 (11,54; 16,48)	0,958
Транс-4-гидрокси-L-пролин	18,03 (14,18; 20,08)	13,54 (11,05; 15,96)	0,019

Мы построили модель логистической регрессии, которая позволяет отличить амниотическую жидкость пациенток из группы COVID-19 от таковой у группы контроля (таблица 46, 44). Построение моделей для амниотической жидкости было аналогичным построению моделей для венозной плазмы. Наибольшее значение AUC (0,89) получено для модели, построенной на базе аргинина, цистина, гистидина и транс-4-гидроксипролина

(таблица 44). Эта модель характеризуется чувствительностью 0,84 и специфичностью 0,93. Несколько более высокие значения чувствительности и специфичности (0,84 и 1 соответственно) были у модели построенной на базе 1-метилгистидина, цистина, транс-4- гидроксипролина (рисунок 28).

Таблица 46

Параметры моделей логистической регрессии, позволяющие дифференцировать пациенток с COVID-19 и без по концентрации аминокислот в амниотической жидкости

№ модели	Коэффициент	Величина коэффициента	Критерий Вальда	p-value	ДИ		ОШ	ОШ	
					2,50%	97,50%		2,50%	97,50%
1	Свободный член	5,8782	2,3394	0,019	1,8187	11,8835	357,17	6,1637	144864
	L-аргинин	0,0091	0,3735	0,709	-0,042	0,0565	1,0091	0,9588	1,0582
	L-цистин	-0,0842	-2,2358	0,025	-0,1747	-0,0208	0,9192	0,8397	0,9794
	L-гистидин	0,0129	1,1644	0,244	-0,0063	0,0386	1,013	0,9937	1,0394
	Транс-4-гидрокси-L-пролин	-0,2534	-1,7891	0,074	-0,574	-0,0041	0,7762	0,5633	0,9959
2	Свободный член	2,7692	1,7238	0,085	-0,1116	6,3699	15,9456	0,8944	583,996
	1-метил-L-гистидин	-0,0336	-1,271	0,204	-0,1107	0,0073	0,9669	0,8952	1,0073
	L-цистин	-0,0123	-0,5235	0,601	-0,0621	0,0328	0,9878	0,9398	1,0333
	Транс-4-гидрокси-L-пролин	-0,1114	-1,0398	0,298	-0,3392	0,0951	0,8946	0,7123	1,0998
3	Свободный член	2,7231	1,6899	0,091	-0,152	6,3672	15,2278	0,859	582,4
	1-метил-L-гистидин	-0,0339	-1,2824	0,2	-0,1109	0,0071	0,9667	0,895	1,0071
	L-цистин	-0,0156	-0,5326	0,594	-0,0792	0,0395	0,9845	0,9239	1,0402
	L-глутамин	7,00E-04	0,1925	0,847	-0,0066	0,0082	1,0007	0,9934	1,0082
	Транс-4-гидрокси-L-пролин	-0,116	-1,0585	0,29	-0,3503	0,0978	0,8905	0,7045	1,1027
4	Свободный член	5,1861	2,146	0,032	1,2261	11,0587	178,765	3,408	63495,7
	1-метил-L-гистидин	-0,0272	-0,8762	0,381	-0,1263	0,0193	0,9731	0,8813	1,0195
	L-цистин	-0,0633	-1,6706	0,095	-0,1559	8,00E-04	0,9387	0,8557	1,0008
	L-гистидин	0,0146	2,199	0,028	0,0032	0,0312	1,0147	1,0032	1,0317
	Транс-4-гидрокси-L-пролин	-0,2185	-1,5539	0,12	-0,5408	0,0346	0,8038	0,5823	1,0352

Таблица 47

Характеристики моделей логистической регрессии, позволяющих дифференцировать пациенток с COVID-19 и без по концентрации аминокислот в амниотической жидкости

Аминокислота	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Положительная предсказательная ценность
L-аргинин, L-цистин, L-гистидин, транс-4-гидрокси-L-пролин	0,89	0,46	0,84 (0,58; 1)	0,93 (0,73; 1)	0,94 (0,8; 1)
1-метил-L-гистидин, L-цистин, транс-4-гидрокси-L-пролин	0,88	0,68	0,84 (0,63; 1)	1 (0,8; 1)	1 (0,86; 1)
1-метил-L-гистидин, L-цистин, L-глутамин, транс-4-гидрокси-L-пролин	0,88	0,67	0,82 (0,63; 0,95)	1 (0,87; 1)	1 (0,87; 1)
1-метил-L-гистидин, L-цистин, L-гистидин, транс-4-гидрокси-L-пролин	0,88	0,65	0,79 (0,58; 1)	0,93 (0,67; 1)	0,95 (0,78; 1)

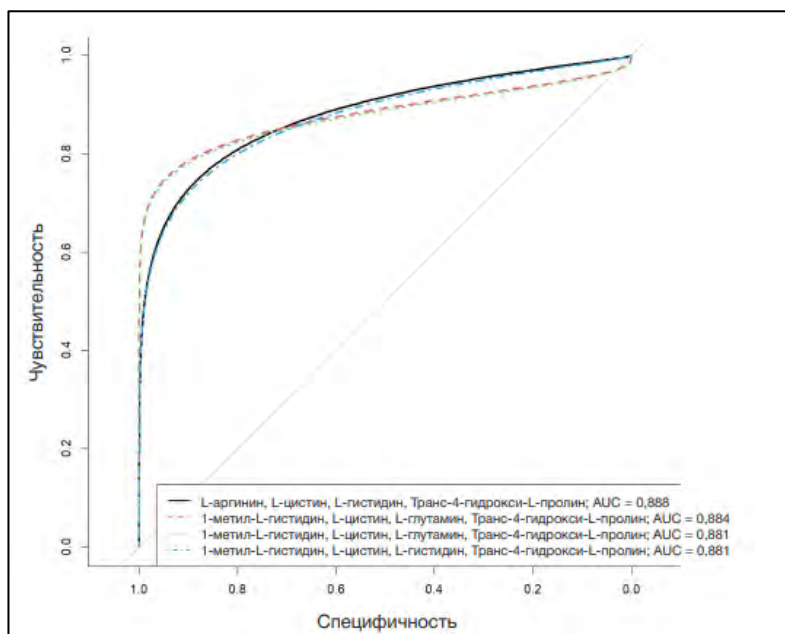


Рисунок 28. ROC-кривые моделей логистической регрессии, разработанных на основании концентраций аминокислот в амниотической жидкости для классификации пациенток контрольной группы и группы COVID-19

Далее был проанализирован аминокислотный профиль пуповинной плазмы в обеих группах. Статистический анализ полученных данных позволил выявить 4 аминокислоты, концентрации которых достоверно значимо различались при COVID-19 (рисунок 29, таблица 45): 1-метилгистидин, бета-аланин, цистин, гистидин. Для плазмы пуповинной крови были построены модели логистической регрессии аналогично описанным ранее (рисунок 30, таблица 49, 50). Во всех построенных моделях присутствовал цистин — очевидно, как аминокислота, содержание которой наиболее различалось между группами. Для всех моделей $AUC = 1$, чувствительность и специфичность равны 1 (таблица 47).

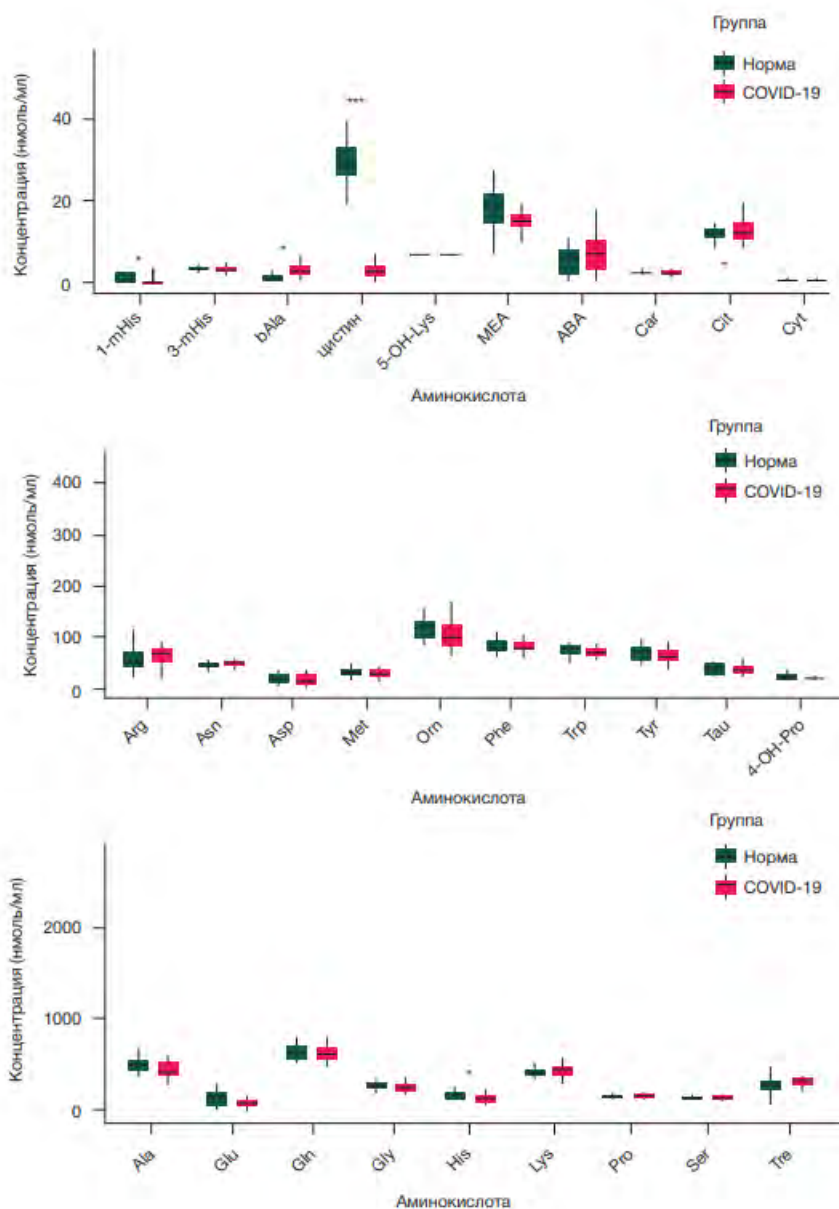


Рисунок 29. Диаграмма размаха концентрации аминокислот в пуповинной плазме в группах контроля и COVID-19. Границами бокса служат первый и третий квартили, линия в середине бокса — медиана; концы усов — разность первого квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния, сумма третьего квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния; * — $p\text{-value} \leq 0,05$; ** — $p\text{-value} \leq 0,01$; *** — $p\text{-value} \leq 0,001$. 1-mHis — 1-метилгистидин; 3-mHis — 3-метилгистидин; β -аланин — bAla; BAIBA — 3-аминоизомасляная кислота; 5-OH-Lys — 5-гидроксилизин; MEA — этаноламин; ABA — 2-аминомасляная кислота; AAD — 2-аминоадипиновая кислота; Car — карнозин; Cit — цитруллин; Cyt — цистатионин; 4-OH-Pro — транс-4-гидроксипролин

Концентрация аминокислот (нмоль/мл) в пуповинной плазме в группах контроля и COVID-19

Аминокислота	Контроль	COVID-19	p-value
1-метил-L-гистидин	0 (0; 1,95)	0 (0; 0)	0,041
3-метил-L-гистидин	3,02 (2,82; 3,46)	3,2 (2,56; 3,68)	0,759
Бета-аланин	1,19 (0,82; 1,61)	2,9 (1,8; 4,35)	0,014
DL-5-гидроксипролин	6,69 (6,48; 6,77)	6,67 (6,56; 6,87)	0,608
Этаноламин	18,77 (14,52; 21,97)	14,75 (13,43; 16,43)	0,104
L-2-аминомасляная кислота	5,97 (1,97; 7,96)	7,04 (3,45; 10,51)	0,255
L-аланин	498,14 (451,48; 554,51)	426,72 (390,15; 530,81)	0,134
L-аргинин	55,2 (42,7; 73,97)	69,1 (51,71; 81,33)	0,23
L-аспарагин	46,5 (43,4; 51)	51,33 (45,72; 53,85)	0,404
L-аспарагиновая кислота	21,69 (12,05; 28,9)	16,66 (11,6; 26,76)	0,753
L-карнозин	2,14 (1,93; 2,3)	2,01 (1,64; 2,33)	0,274
L-цитруллин	11,92 (10,83; 13,47)	11,96 (10,46; 15,18)	0,357
L-цистатин	0,32 (0,17; 0,46)	0,2 (0,16; 0,42)	0,593
L-цистин	28,93 (26,49; 33,43)	2,55 (1,44; 3,81)	< 0,001
L-глутаминовая кислота	138,44 (41,01; 189,32)	92,68 (60,31; 109,28)	0,187
L-глутамин	617,36 (576,47; 725,84)	625,09 (559,72; 689,24)	0,736
L-глицин	277,25 (255,67; 303,25)	259,22 (235,34; 293,13)	0,43
L-гистидин	175,97 (138,84; 206,4)	141,92 (103,55; 175,91)	0,04
L-лизин	410,97 (388,38; 448,61)	451,73 (389,8; 488,91)	0,531
L-метионин	33,11 (27,86; 39)	30,61 (25,81; 39,05)	0,753
L-орнитин	119,5 (100,28; 131,19)	100,77 (83,6; 124,42)	0,123
L-фенилаланин	79,88 (76,47; 94,87)	80,5 (75,99; 88,11)	0,982
L-пролин	159,61 (153,75; 177,18)	158,5 (143,86; 176,18)	0,417
L-серин	132,49 (125,85; 148,56)	143,03 (128,45; 154,13)	0,558
L-треонин	293,9 (231,79; 339,82)	319,48 (276,25; 352,53)	0,23
L-триптофан	77,59 (66,69; 84,57)	73,72 (68,93; 78,29)	0,309
L-тирозин	70,65 (57,22; 78,07)	63,8 (57,51; 77,25)	0,685
Таурин	38,01 (31,1; 49,77)	37,28 (30,51; 46,92)	0,928
Транс-4-гидрокси-L-пролин	20,95 (17,68; 26,64)	20,56 (19,28; 23,57)	0,893

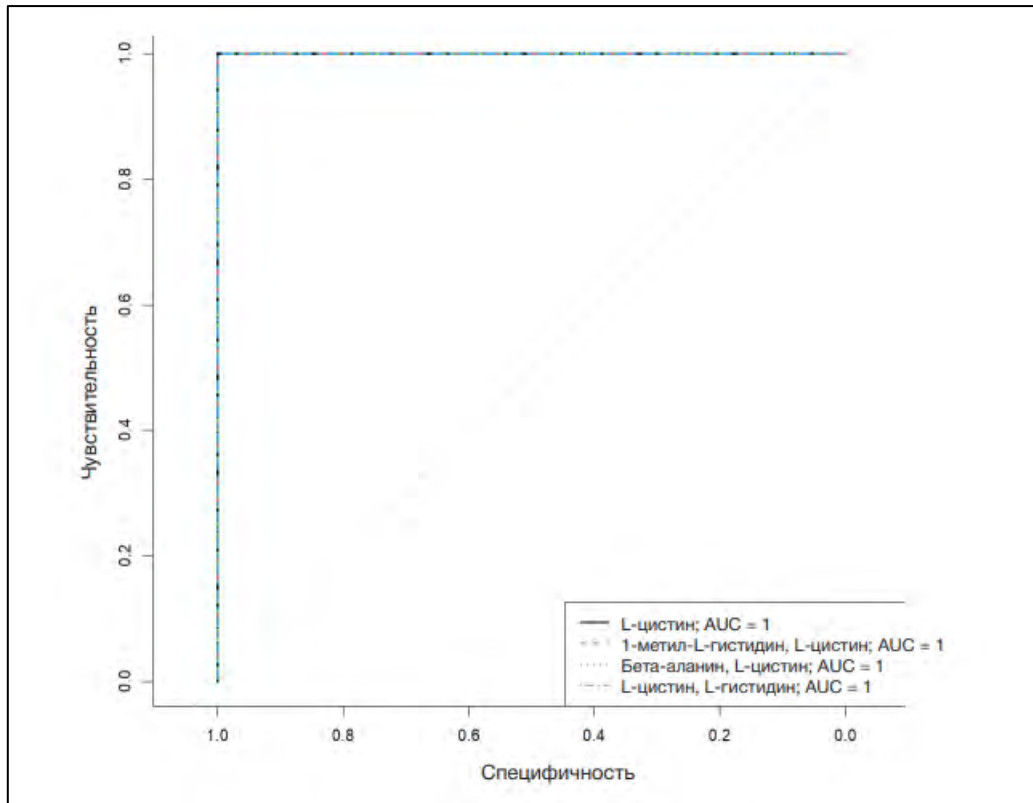


Рисунок 30. ROC-кривые моделей логистической регрессии, разработанных на основании концентраций аминокислот в пуповинной плазме для классификации пациенток контрольной группы и группы с COVID-19

Таблица 49

Параметры моделей логистической регрессии, позволяющих дифференцировать пациенток с COVID-19 и без по концентрации аминокислот в пуповинной плазме

№ модели	Коэффициент	Величина коэффициента	Критерий Вальда	p-value
1	Свободный член	79,204	0,001	0,9992
	L-цистин	-5,3827	-0,001	0,9992
2	Свободный член	79,4804	0,001	0,9992
	1-метил-L-гистидин	3,1115	3,00E-04	0,9998
	L-цистин	-5,4032	-0,001	0,9992
3	Свободный член	77,8123	9,00E-04	0,9992
	Бета-аланин	-1,4597	-2,00E-04	0,9998
	L-цистин	-5,099	-0,001	0,9992
4	Свободный член	78,9156	9,00E-04	0,9993
	L-цистин	-5,3946	-0,001	0,9992
	L-гистидин	0,0027	0	1

Характеристики моделей логистической регрессии, позволяющих дифференцировать пациенток с COVID-19 и без по концентрации аминокислот в пуповинной плазме

Аминокислоты	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Положительная предсказательная ценность
L-цистин	1	0,5	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)
1-метил-L-гистидин, L-цистин	1	0,5	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)
Бета-аланин, L-цистин	1	0,5	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)
L-цистин, L-гистидин	1	0,5	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)

Большой интерес представляло сравнение аминокислот в амниотической жидкости, плазме пуповинной и венозной крови, которые достоверно значимо различались в сравниваемых группах. В трех точках (амниотическая жидкость, плазма пуповинной и венозной крови), комплексно отображающих метаболомный профиль в системе мать– плод статистически значимо различались при COVID-19 концентрации 2 аминокислот: 1-метилгистидина и цистеина. В двух точках (пуповинная и венозная плазма) статистически значимо отличалась 1 аминокислота — глутамин (таблица 51). Принимая во внимание выявление ряда повторяющихся аминокислот в 3 биологических средах, отображающих комплекс мать–плод, подтвержденное статистически, для углубленного понимания данных результатов был осуществлен математический анализ включения данных аминокислот в метаболические пути и их возможное клиническое значение для беременной, плода и последующих потенциальных отдаленных результатов. В работе использовали возможности ресурса Metabolanalyst 5.0¹⁰ с подключенной библиотекой путей и соединений KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes). Аминокислоты, концентрации которых в АЖ статистически значимо различаются у пациенток с COVID-19 и без, не приводили к статистически значимой задействованности какого-либо метаболического пути (рисунок 31А, таблица 52). Аминокислоты с различающимися

¹⁰ <https://www.metaboanalyst.ca/>

концентрациями в плазме пуповинной крови у пациенток с COVID-19 и без оказывают значимое влияние на метаболизм гистидина и β -аланина (рисунок 31Б, таблица 53). Аминокислоты, концентрации которых различаются в плазме венозной крови, могут оказывать влияние на метаболизм d-глутамина и d-глутамата, биосинтез аргинина и метаболизм аланина, аспарата и глутамата (рисунок 36В, таблица 54).

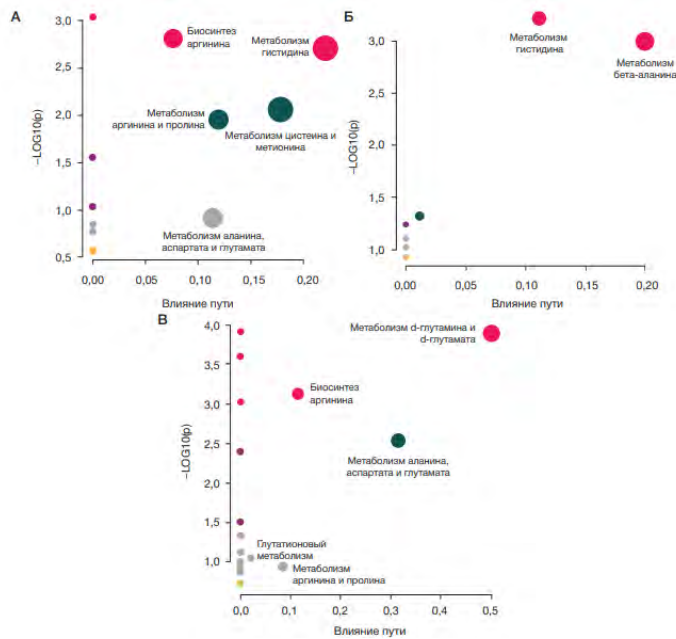


Рисунок 31. Карта задействованности метаболических путей маркеро-аминокислот в исследованных образцах: *А- амниотической жидкости; Б- плазме пуповинной крови; В- плазме венозной крови*

Концентрации аминокислот (нмоль/мл) в амниотической жидкости, венозной и пуповинной плазме, которые статистически значимо различаются в группах контроля и COVID-19

Образец	Аминокислота	Контроль	COVID-19	p-value
Амниотическая жидкость	1-метил-L-гистидин	9,52 (5,78; 23,54)	0 (0; 4,98)	< 0,001
	3-метил-L-гистидин	7,44 (6,38; 9,22)	5,48 (4,4; 6,17)	0,002
	L-аргинин	26,59 (22,42; 48,86)	16,25 (8,97; 23,61)	0,006
	L-цистатионин	0,96 (0,83; 1,16)	0,8 (0,56; 0,96)	0,036
	L-цистин	39,69 (30,93; 46,09)	15,92 (5,48; 35,06)	0,005
	L-глутамин	392,48 (267,94; 450,24)	286,57 (177,62; 369,67)	0,044
	L-гистидин	65,35 (34,72; 85,64)	7,9 (0; 30,68)	0,008
	<i>Транс</i> -4-гидрокси-L-пролин	18,03 (14,18; 20,08)	13,54 (11,05; 15,96)	0,019
Пуповинная плазма	1-метил-L-гистидин	0 (0; 1,95)	0 (0; 0)	0,041
	β -аланин	1,19 (0,82; 1,61)	2,9 (1,8; 4,35)	0,014
	L-цистин	28,93 (26,49; 33,43)	2,55 (1,44; 3,81)	< 0,001
	L-гистидин	175,97 (138,84; 206,4)	141,92 (103,55; 175,91)	0,04
Венозная плазма	1-метил-L-гистидин	0,98 (0; 6,71)	0 (0; 0)	0,0018
	L-цистин	30,01 (25,43; 36,2)	11,07 (7,83; 13,61)	< 0,001
	L-глутаминовая кислота	204,03 (169,08; 221,46)	238,1 (203,76; 250,6)	0,0417
	L-глутамин	461,74 (441,66; 492,15)	508,36 (465,78; 586,27)	0,0496
	L-лизин	151,14 (125,64; 168,06)	172,1 (159,03; 194,55)	0,0262

Пути, в которых задействованы аминокислоты со статистически значимо различающимися концентрациями в амниотической жидкости пациенток с COVID-19 и без него

Пути	Соединений в пути	Соединений-маркеров	<i>P</i>	FDR	Влияние
Биосинтез аминокислот-т-РНК	48	3	< 0,001	0,06	0,00
Биосинтез аргинина	14	2	0,002	0,06	0,08
Метаболизм гистидина	16	2	0,002	0,06	0,22
Метаболизм цистеина и метионина	33	2	0,009	0,18	0,18
Метаболизм аргинина и пролина	38	2	0,01	0,19	0,12
Метаболизм <i>d</i> -глутамина и <i>d</i> -глутамата	6	1	0,03	0,32	0,00
Метаболизм азота	6	1	0,03	0,32	0,00
Метаболизм β-аланина	21	1	0,09	0,96	0,00
Метаболизм аланина, аспарата и глутамата	28	1	0,12	1,00	0,11
Метаболизм глиоксилата и дикарбоксилата	32	1	0,14	1,00	0,00
Метаболизм глицина, серина и треонина	33	1	0,14	1,00	0,00
Метаболизм пиримидина	39	1	0,16	1,00	0,00
Пуриновый метаболизм	65	1	0,26	1,00	0,00

Таблица 53

Пути, в которых задействованы аминокислоты со статистически значимо различающимися концентрациями в плазме пуповинной крови пациенток с COVID-19 и без него

Пути	Соединений в пути	Соединений-маркеров	<i>P</i>	FDR	Влияние
Метаболизм гистидина	16	2	< 0,001	0,04	0,22
Метаболизм β-аланина	21	2	0,001	0,04	0,40
Биосинтез пантотената и КоА	19	1	0,05	1,00	0,02
Метаболизм пропаноата	23	1	0,06	1,00	0,00
Метаболизм цистеина и метионина	33	1	0,08	1,00	0,00
Пиримидиновый метаболизм	39	1	0,10	1,00	0,00
Биосинтез аминок-ацил-т-РНК	48	1	0,12	1,00	0,00

Таблица 54

Пути, в которых задействованы аминокислоты со статистически значимо различающимися концентрациями в плазме венозной крови пациенток с COVID-19 и без него

Пути	Соединений в пути	Соединений-маркеров	<i>P</i>	FDR	Влияние
Метаболизм азота	6	2	< 0,001	0,005	0,00
Метаболизм <i>d</i> -глутамина и <i>d</i> -глутамата	6	2	< 0,001	0,005	0,50
Биосинтез аминок-ацил-т-РНК	48	3	< 0,001	0,007	0,00
Биосинтез аргинина	14	2	< 0,001	0,02	0,12
Метаболизм гистидина	16	2	< 0,001	0,02	0,00
Метаболизм аланина, аспарата и глутамата	28	2	0,003	0,04	0,31
Метаболизм глиоксилата и дикарбоксилата	32	2	0,004	0,05	0,00
Биотиновый метаболизм	10	1	0,03	0,33	0,00
Метаболизм бутаноата	15	1	0,05	0,44	0,00
Распад лизина	25	1	0,08	0,65	0,00

Глутатионовый метаболизм	28	1	0,09	0,65	0,02
Метаболизм порфирина и хлорофила	30	1	0,09	0,65	0,00
Метаболизм цистеина и метионина	33	1	0,10	0,66	0,00
Метаболизм аргинина и пролина	38	1	0,12	0,67	0,09
Пиримидиновый метаболизм	39	1	0,12	0,67	0,00
Пуриновый метаболизм	65	1	0,19	1,00	0,00

Таким образом, выявлена обратная зависимость между элиминацией вируса из организма и тяжестью заболевания. Процесс у бессимптомных носителей занимал больше времени, чем у больных с тяжелым течением болезни, продолжаясь в среднем 11 дней (8,5–18) против 20 дней (16–27) соответственно. ПЦР-положительные тесты сохранялись в среднем 15,6 дней

Согласно нескольким сообщениям, кесарево сечение было наиболее частым методом родоразрешения из-за высокой частоты острого дистресс-синдрома плода. В нашем исследовании преобладали нормальные роды (54,7%). Оперативное родоразрешение (включая вакуум-экстракцию) по поводу гипоксии плода было выполнено в четырех случаях (9,5%), что несколько больше, чем сообщалось ранее в других публикациях (4–6%).

Основными предикторами тяжелого течения COVID-19 у беременных были снижение уровня эритроцитов и лимфоцитов и повышение уровня АЛТ и СРБ; дальнейшие исследования могут способствовать лучшему пониманию механизма и значения этой корреляции. Основной причиной материнской смертности при COVID-19 было тяжелое коморбидное заболевание.

Используя методы целевой метаболомики мы выявили изменения концентрации аминокислот беременных, инфицированных COVID-19, в момент госпитализации. Было обнаружено, что концентрации 8 аминокислот в амниотической жидкости (1-метилгистидин, 3-метилгистидин, аргинин, цистатионин, цистин, глутамин, гистидин, транс-4-гидроксипролин) и 4 аминокислот в пуповинной плазме (1-метилгистидин, бета-аланин, цистин,

гистидин) статистически значимо различаются между группой пациентов, инфицированных COVID-19, и контрольной группой.

ГЛАВА 5. НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Успешность завершения беременности на прямую зависит от состояния здоровья новорожденного, поэтому на следующем этапе нами было выполнено сравнение неонатальных исходов между группами. На начальном этапе мы оценили состояние здоровья по шкале Апгар на 1 и 5 минутах и антропометрические показатели новорожденных. Медиана массы тела составила 3430 гр. и 3434 гр в I основной и группе контроля соответственно (таблица №52, $p=0,547$), медиана длины тела была 52 см и 53 см в I основной и группе контроля соответственно ($p=0,295$). Медиана оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте не имела статистически значимой разницы в сравниваемых группах и составила 8 и 9 баллов соответственно (таблица 55).

Таблица 55

Антропометрические данные новорожденных и оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте

Группа			Масса тела**									p-value
			Me			Q ₁ – Q ₃			n			
Группа контроля			3434			3222 – 3650			89			0,547
I основная группа			3430			3100 – 3709			215			
Ia подгруппа	Iб подгруппа	Iв подгруппа	3448	3455	3427	2994 – 3670	3076 – 3728	3125 – 3716	43	84	88	0,797
Нормальная масса тела***												
Группа контроля			78 (87,6)						89			0,113
I основная группа			173 (80,4)						215			
Ia подгруппа	Iб подгруппа	Iв подгруппа	33 (77)		70(83,3)		70 (79,5)		43	84	88	>0,05
Крупный к сроку гестации***												
Группа контроля			10 (11,2)						89			0,190
I основная группа			37 (17,2)						215			
Ia подгруппа	Iб подгруппа	Iв подгруппа	8 (18,6)		11 (13,1)		18 (20,5)		43	84	88	0,426
Малый к сроку гестации****												
Группа контроля			1 (1,1)						89			1,000
I основная группа			2 (0,9)						215			
Ia подгруппа	Iб подгруппа	Iв подгруппа	1 (2,3)		1 (1,2)		-		43	84	88	0,407
Низкая масса тела****												
Группа контроля			-						89			1,000
I основная группа			2 (0,9)						215			
Ia подгруппа	Iб подгруппа	Iв подгруппа	1 (2,3)		1 (1,2)		-		43	84	88	0,407

Очень низкая масса тела****													
Группа контроля			-						89			1,000	
I основная группа			2 (0,9)						215				
Ia подгруппа	Iб подгруппа	Iв подгруппа	1 (2,3)		1 (1,2)		-			43	84	88	0,407
Экстремально низкая масса тела****													
Группа контроля			-						89			1,000	
I основная группа			1 (0,5)						215				
Длина тела**													
Группа контроля			53			51 – 54			89			0,295	
I основная группа			52			51 – 54			215				
Ia подгруппа	Iб подгруппа	Iв подгруппа	53	52	52	52-54	50-54	51-54	43	84	88	0,946	
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте**													
Группа контроля			8			8-8			89			0,338	
I основная группа			8			8-8			215				
Ia подгруппа	Iб подгруппа	Iв подгруппа	8	8	8	8-8	8-8	8-8	43	84	88	0,314	
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте*****													
Группа контроля			9			9-9			89			0,458	
I основная группа			9			9-9			215				
Ia подгруппа			9			9-9			43			0,423	
Iб подгруппа			9			9-9			84				
Iв подгруппа			9			9-9			88				
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) **Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; используемый метод: U–критерий Манна–Уитни ***Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение: Хи-квадрат ****Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; точный критерий Фишера ***** Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; используемый метод <i>Критерий Краскела–Уоллиса</i>													

Данные о маршрутизации новорожденных из родильного зала представлены в таблице 56. Далее мы проследили перевод новорожденных из отделения физиологии в другие отделения Центра. Как видно из таблицы 54, новорожденные у матерей с перенесенной инфекцией COVID-19 во время беременности достоверно чаще переводили в отделение патологии ($p < 0,001$). Новорожденные у матерей с перенесенной инфекцией COVID-19 в I и II триместрах статистически значимо чаще переводились в отделение патологии в 23,3 и 19,0% случаев соответственно, а новорожденные у матерей с перенесенным заболеванием в III триместре и из группы контроля переводились лишь в 9,1% и 2,2% случаев ($p=0,001$).

Таблица 56

Маршрутизация новорожденных из родильного зала

Показатель	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Отделение физиологии новорожденных (ОФН)	193 (89,8)	87 (97,8)	0,057
Отделение хирургии новорожденных (ОХН)	5 (2,3)	-	
Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН)	17 (7,9)	2 (2,2)	
Примечание: Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Хи-квадрат Пирсона			

Таблица 57

Перевод новорожденных из отделения физиологии новорожденных

Показатель	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Отделение патологии новорожденных**	34 (15,8)	2 (2,2)	< 0,001*
ОРИТН***	3 (1,4)	1 (1,1)	1,000
ОХН***	1 (0,5)	-	1,000
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) **Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Хи-квадрат Пирсона ***Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение Точный критерий Фишера			

При анализе показателя «здоров» в выписном эпикризе новорожденного, была получена статистически значимая разница ($p < 0,001$, таблица 58). Шансы показателя «здоров» в I основной группе были ниже в 4,93 раза, по сравнению с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,203; 95% ДИ: 0,108 – 0,381). Наблюдаемая разница прослеживалась между всеми подгруппами и группой контроля. При этом сравнение изолировано внутри I основной группы статистически достоверной разницы не выявило ($p = 0,180$; используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 58

Оценка здоровья новорожденных

Группа	«Здоров»	p-value
Группа контроля (n= 89)	75 (84,3)	< 0,001*
I основная группа (n= 215)	112 (52,1)	
Ia подгруппа (n= 43)	17 (39,5)	< 0,001* P1 триместр – контроль
Iб подгруппа (n= 84)	47 (56,0)	

IV подгруппа (n= 88)	48 (54,5)	< 0,001
Группа контроля (n= 89)	75 (84,3)	P2 триместр – контроль < 0,001 P3 триместр – контроль < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; используемый метод: <i>Chi-квадрат Пирсона</i>		

На следующем этапе был выполнен анализ патологии, которая встречалась у новорожденных. Как видно из таблицы 59 в I основной группе достоверно чаще рождались недоношенные новорожденные, встречался геморрагический синдром, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), инфекция, специфичная для перинатального периода, церебральные кисты, межпредсердное сообщение (МПС), врожденные пороки развития (ВПР).

Таблица 59

Наблюдаемая патология у новорожденных

Показатель	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Асфиксия**	3 (1,4)	-	0,558
Дискинезия ЖКТ**	5 (2,3)	-	0,326
Синдром угнетения ЦНС**	3 (1,4)	-	0,558
Кефалогематома**	6 (2,8)	2 (2,2)	1,000
Неонатальная желтуха**	7 (3,3)	4 (4,5)	0,736
Геморрагический синдром***	23 (10,7)	2 (2,2)	0,015*
- Кровоизлияние в кожу лица**	7 (3,3)	1 (1,1)	0,445
- Легочное кровотечение **	1 (0,5)	-	1,000
- Внутрижелудочковое кровоизлияние***	16 (7,4)	1 (1,1)	0,029*
- Желудочное кровотечение**	4 (1,9)	-	0,325
- ДВС-синдром**	1 (0,5)	-	1,000
Инфекционные осложнения***	17 (7,9)	2 (2,2)	0,064
- Врожденная пневмония**	6 (2,8)	2 (2,2)	1,000
- Инфекция, специфичная для перинатального периода**, в том числе	12 (5,6)	-	0,021*
✓ Ринит**	7 (3,3)	-	0,110
✓ Отит**	4 (1,9)	-	0,325
✓ Неонатальная инфекция кожных покровов**	1 (0,5)	-	1,000
Кисты сосудистого сплетения***	19 (8,8)	2 (2,2)	0,039*
Респираторные нарушения**	11 (5,1)	1 (1,1)	0,191
- Транзиторное тахипноэ**	6 (2,8)	1 (1,1)	0,678
- Респираторный дистресс-синдром**	3 (1,4)	-	0,558
Некротизирующий энтероколит**	2 (0,9)	-	1,000
Анемия***	18 (8,4)	3 (3,4)	0,118

Преходящая неонатальная тромбоцитопения**	1 (0,5)	-	1,000
Аномалия сердечно-сосудистой системы**	10 (4,7)	3 (3,4)	0,762
- ДМЖП**	5 (2,3)	2 (2,2)	1,000
- Стеноз клапана легочной артерии**	2 (0,9)	-	1,000
- Двойная дуга аорты**	1 (0,5)	-	
Межпредсердное сообщение***	36 (16,7)	6 (6,7)	0,021*
Нарушение ритма сердца**	2 (0,9)	-	1,000
Врожденные пороки развития***	9(4,1)	-	0,063
- Кистозно-аденоматозная мальформация легких	2 (0,9)	-	1,000
- Мегауретер**	1 (0,5)	-	1,000
- Врожденная диафрагмальная грыжа**	1 (0,5)	-	1,000
- Диастематомиелия**	1 (0,5)	-	1,000
- Пиелюктазия**	4 (1,9)	-	0,325
Недоношенность***	15 (7,0)	1 (1,1)	0,038*
Летальный исход**	2 (0,9)	-	1,000
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			
** Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; используемый метод: Точный критерий Фишера			
*** Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Хи-квадрат Пирсона			

Учитывая выявленную разницу в ряде показателей между I основной и группой контроля, было проведено сравнение именно данных параметров между подгруппами I основной группы и группой контроля. Геморрагический синдром, ВЖК чаще встречались у новорожденных из Ia подгруппы, чем в группе контроля, а инфекция специфичная для перинатального периода, церебральные кисты, МПС у новорожденных из IIIa подгруппы, чем в группе контроля. Новорожденные, чьи мамы переболели в I триместре достоверно чаще рождались недоношенными. Обращает на себя внимание новорожденные из Ib подгруппы, которые оказались условно защищенными от воздействия вируса SARS-CoV-2 и у которых не было выявлено статистически значимой патологии (Таблица 60).

Наблюдаемая патология у новорожденных

Показатель	I основная группа n=215			Группа контроля n=89	p-value
	Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88		
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 в II триместре	COVID-19 в III триместре	-	
Геморрагический синдром	6 (14,0)	9 (10,7)	8 (9,1)	2 (2,2)	0,076 ** p1 п/группа – контроль = 0,015*
ВЖК	4 (9,3)	6 (7,1)	6 (6,8)	1 (1,1)	0,163 ** p1 п/группа – контроль = 0,039*
Инфекция специфичная для перинатального периода	2 (4,7)	4 (4,8)	6 (6,8)	-	0,123 ** p3 п/группа – контроль = 0,014*
Кисты сосудистого сплетения	2 (4,7)	7 (8,3)	10 (11,4)	2 (2,2)	0,097 ** p3 п/группа – контроль = 0,018*
МПС	5 (11,6)	10 (11,9)	21 (23,9)	6 (6,7)	0,009* p3 п/группа – контроль = 0,009
Недоношенность	4 (9,3)	7 (8,3)	4 (4,5)	1 (1,1)	0,105 ** p1 п/группа – контроль = 0,039*
<p>Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; метод: <i>Хи-квадрат Пирсона</i> ** используемый метод: Точный критерий Фишера</p>					

ГЛАВА 6. СЛУЧАЙ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ SARS-COV-2 ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Первородящая 27 лет (соматически не отягощена) на сроке беременности 21 неделя была госпитализирована в стационар для лечения инфекцию COVID-19 в среднетяжелой форме. Клинические симптомы включали повышение температуры до 39С, кашель, anosmia, ageusia, снижение сатурации кислорода до 92%. По данным компьютерной томографии диагностирована двухсторонняя полисегментарная пневмония с объемом поражения легочной ткани 15%, что соответствует КТ1. Пациентка получала следующую терапию: антибактериальную (цефалоспоринового ряда), низкомолекулярные гепарины, противовирусные препараты (лопинавир-ритонавир) и дексаметазон (в связи с аллергической реакцией на ампициллин). На 10-е сутки лечения начата оксигенотерапия. Терапия низкомолекулярными гепаринами продолжена до родов. По данным скрининга I триместра (12 недель 3 дня), скрининга II триместра (19 недель) - отклонений от нормы обнаружено не было, размеры плода соответствовали сроку беременности. Индекс амниотической жидкости в норме. На 23 неделе беременности пациентка не имела клинических и лабораторных (ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный) признаков заболевания, при УЗ-исследовании впервые выявлена задержка роста плода (3-й перцентиль), маловодие (ИАЖ 2,6), внутрижелудочковое кровоизлияние, гидроторакс, относительная кардиомегалия, гиперэхогенный кишечник. Доплерометрическое исследование показало отсутствие диастолического кровотока в артерии пуповины. Начиная с 23-й недели беременности осуществлялся регулярный мониторинг за состоянием плода. По данным доплерометрии на 25-й неделе беременности выявлено нарушение фетоплацентарного кровообращения – пульсационный индекс артерии пуповины был 1,9, отсутствовал конечно-диастолический кровоток, пульсационный индекс средней мозговой артерии 1,3, пиковая систолическая скорость 40 см/с, цереброплацентарное соотношение снижено до 0,68, положительная А-волна в венозном протоке.

Маточно-плацентарное кровообращение в норме. На УЗИ выявлено прогрессирующая задержка роста плода (1-й перцентиль), гипертрофия правого желудочка, гидроперикард, снижение общей сократимости сердца. По данным нейросонографии - эхо-признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга (лейкомаляция в перивентрикулярной области), внутрижелудочковое кровоизлияние (тромбы в боковых желудочках) и частичная агенезия мозолистого тела (рисунок 32).

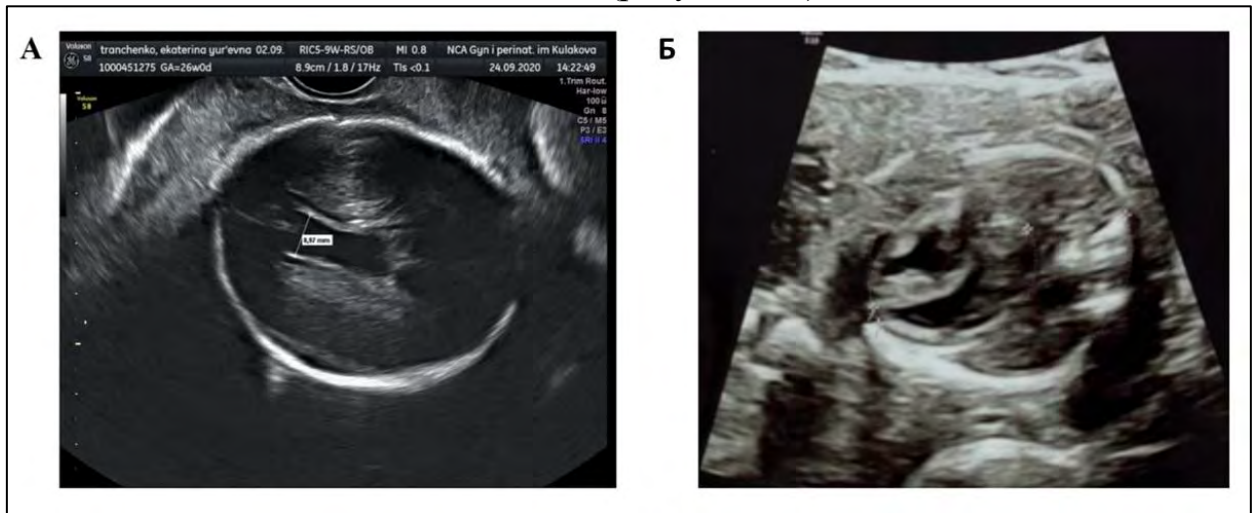


Рисунок 32. Ультразвуковые исследования плода на 25-й неделе беременности: А - внутрижелудочковое кровоизлияние; Б - гипертрофия миокарда

Беременная поступила в стационар на сроке 24 недели 6 дней. Основные параметры крови при поступлении представлены в таблице 61. Анализ мочи показал отсутствие белка. Все показатели биохимического анализа крови были в норме. Соотношение ангиогенных/антиангиогенных факторов (PlGF-плацентарный фактор роста - 17,08 пг/мл; sFlt-1 - растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1-1846 пг/мл;) sFlt-1/PlGF было повышено и составило 166,63, что свидетельствовало о плацентарных нарушениях. Скрининг на наличие антител к SARS-CoV-2 IgG показал индекс позитивности 13,0. Антитела IgM к цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса 1 и 2, вирусу Эпштейна-Барр не обнаружены.

Основные лабораторные показатели беременной

Показатель, единица измерения	Значение	Референсное значение
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	1.41	3.53–42.8
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	3.64	2.79–5.26
Гемоглобин г/л	116	75–160
Гематокрит	0.34	0.34–0.45
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	333	91–1058
Лимфоциты, %	2.7	5–62
СРБ, мг	1.28	0.08–229
Фибриноген г/л	3.59	2.02–9.04
АЧТВ, с	28.2	20–38
ПВ, сек	11.3	10.2–20.8
Тромбиновое время, сек	21.1	11–16

На 26-й неделе беременности выявлены признаки централизации кровообращения. Пульсационный индекс артерии пуповины - 1,42, положительный конечно-диастолический кровоток, пульсационный индекс средней мозговой артерии - 0,96, пиковая систолическая скорость 46,3 см/с, церебро-плацентарное соотношение 0,67 (снижено), реверсный кровоток в венозном протоке. Ультразвуковое исследование показало прогрессирующую выраженную задержку роста плода (0,1 перцентиль) и ангидрамнион. В связи выраженным нарушением состоянием плода от дальнейшего пролонгирования беременности решено было отказаться в интересах плода, было выполнено экстренное есарево сечение на 26-й неделе беременности. Родился живой недоношенный новорожденный мужского пола с массой тела при рождении 397 г и длиной 27 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте составила 5 и 7 баллов соответственно. Произведено отсроченное пережатие пуповины. Новорожденный был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). При обследовании новорожденного выявлены врожденная пневмония, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, антенатальное внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени справа в стадии кистообразования, врожденная

анемия (Hb- 118г/л) и кардиомегалия. Новорожденный имел экстремально низкую массу тела, которая не соответствовала гестационному сроку. По международной шкале Intergrowth-21 рост и длина новорожденного соответствовали менее 3-перцентиля (рисунок 33). Антитела IgG к SARS-CoV-2 были обнаружены с индексом позитивности 6,3. По данным микробиологического посева кала, крови, мазков из зева и носоглотки рост патологической микрофлоры не выявлен. Асистолия явилась причиной смерти новорожденного через 1 сутки 18 часов 21 минуту.



Рисунок 33. Оценка длины и массы тела новорожденного по шкале Intergrowth-21

Ретродиагностика. При морфологическом исследовании плацента имела размеры 12×9,5×1,5 см, масса после отделения пуповины и оболочек - 114 г (менее 10%). На плодной и материнской поверхностях и на разрезе определялись обширные участки старых инфарктов, занимающие 1/2–2/3 площади плаценты (рисунок 34).

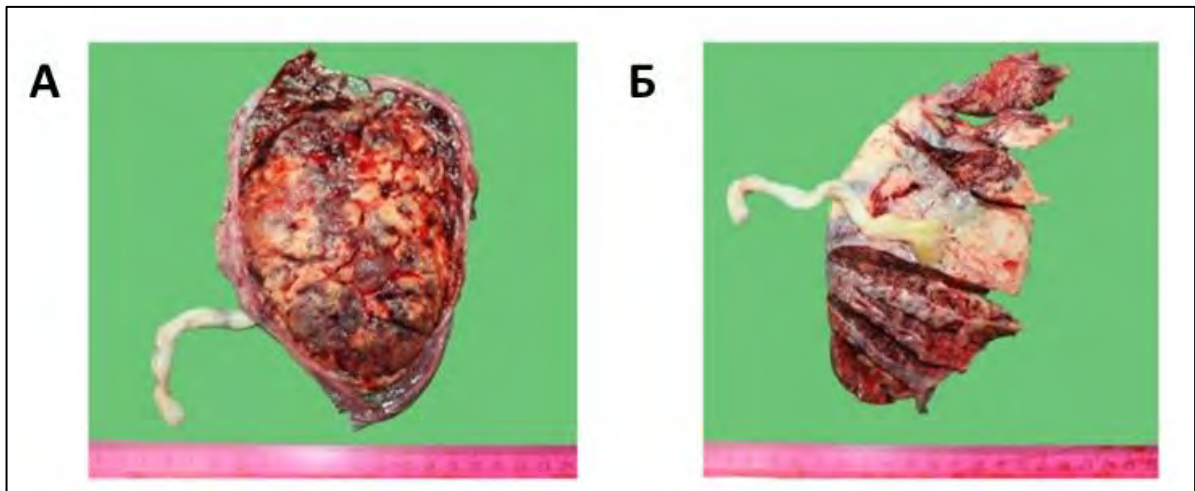


Рисунок 34. Обширные участки инфарктов в плаценте:

А — материнская поверхность; Б — плодовая поверхность, вид на разрезе

При микроскопическом исследовании большую часть плаценты занимают старые инфаркты и обширные участки ворсинок, окруженных фибрином. В сосудах терминальных и промежуточных ворсин признаки полнокровия и гемолиза. В децидуальной ткани обнаружены мелкие участки кровоизлияний и лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрации, на отдельных участках определялись нейтрофильные лейкоциты. В децидуальной ткани экстраплацентарных оболочек наблюдались множественные лимфоцитарно-моноцитарные инфильтраты (рисунок 35). Пуповина правильного строения, без признаков воспаления.

Иммуногистохимический анализ показал выраженную положительную цитоплазматическую экспрессию нуклеокапсида и спайкового белка SARS-CoV-2 (субъединица S1) в цитотрофобласте и синцитиотрофобласте (рисунок 36).

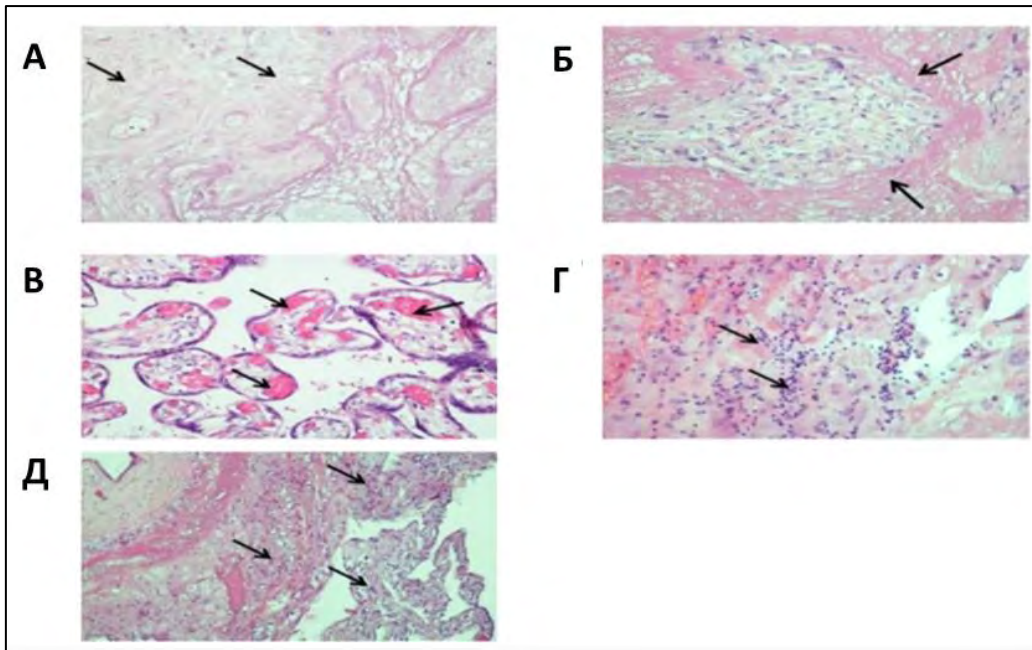


Рисунок 35. Микроскопические изменения плаценты:

А - инфаркты, $\times 200$; Б – массивные отложения периворсинчатого фибрина, $\times 200$; В – выраженное полнокровие сосудов ворсин, $\times 200$; Г, Д - лимфоцитарно-макрофагальный инфильтрат в децидуальной ткани плаценты и экстраплацентарных оболочках, $\times 200$; $\times 100$;
Окраска гематоксилином и эозином

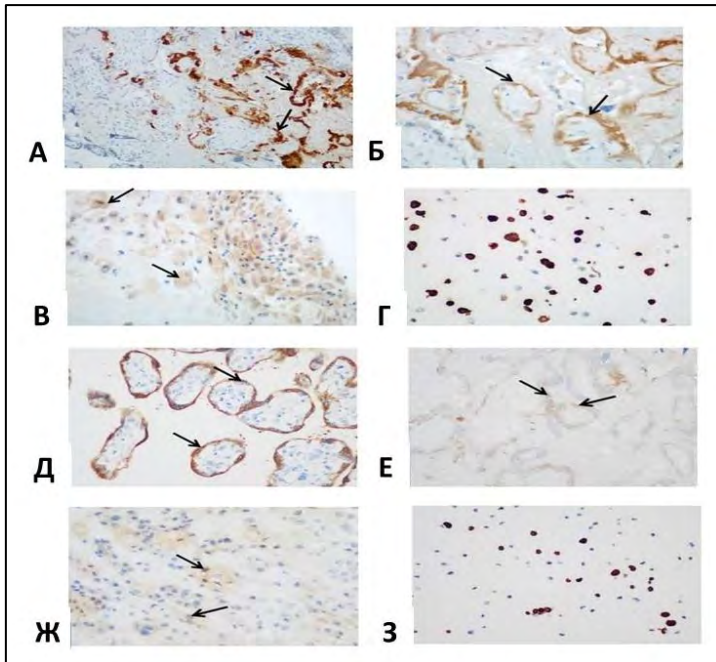


Рисунок 36. Иммуногистохимические изменения в плаценте: положительная иммуногистохимическая реакция с антителами нуклеокапсида SARS-CoV-2 (А - Г) и S-белка (субъединица S1) SARS-CoV-2 (Д - З):

А, Д - в трофобласте ворсин, ×200; Б, Е - в трофобласте ворсин в зоне инфаркта, ×200; В, Ж - в децидуальной ткани, ×200; Г - блок осадка клеток нуклеокапсида FFPE 293T SARS-Cov-2 (SARS-Cov-2(COVID-19) Nucleocapsid FFPE 293T cell pellet Block), × 200; 3—SARS-CoV-2 (COVID-19) Блок клеточных гранул Spike FFPE 293T, ×200 SARS-CoV-2 (COVID-19) Spike FFPE 293T cell pellet block, ×200

Труп новорожденного имел массу 470 г (нормальная масса 739 ± 181 г) и длину 27 см (нормальная длина $32,2 \pm 2,4$ см). Мозговые оболочки были гладкими и блестящими. Головно мозг имел массу 75 г (нормальный вес 105 ± 21 г). При исследовании головного мозга выявлены кровоизлияния в боковые желудочки, субэпендимальные кровоизлияния до 0,3 см при двустороннем внутрижелудочковом кровоизлиянии 3-й степени с участками перивентрикулярной лейкомаляции и кровоизлияниями в таламусе (рисунок 37).

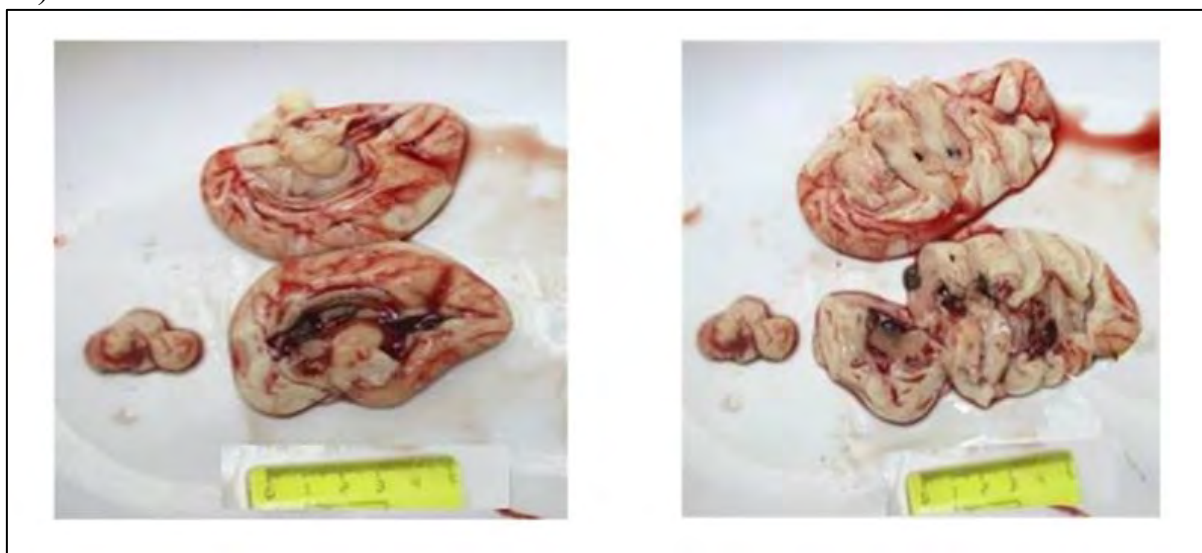


Рисунок 37. Кровоизлияния в головной мозг

Масса тимуса 0,24 г (нормальная масса $2 \pm 1,1$ г), с микроскопическими признаками акцидентальной инволюции (массивная деструкция лимфоцитов коркового слоя, кариорексис лимфоцитов, их активный фагоцитоз макрофагами, коллапс ретикулоэпителия, дистрофический кальциноз и образование кистозных полостей в тельцах Гассалья). На висцеральной плевре наблюдаются точечные кровоизлияния. Правое легкое имело массу 7,27 г, левое - 5,8 г. Общая масса легких составила 19,07 г (нормальная масса $20,6 \pm 6,3$ г). Легкие на разрезе были красноватые. Микроскопический анализ выявил

участки ателектазов, обширные поля внутриальвеолярных кровоизлияний и наличие гиалиновых мембран вдоль стенок альвеол (рисунок 38).

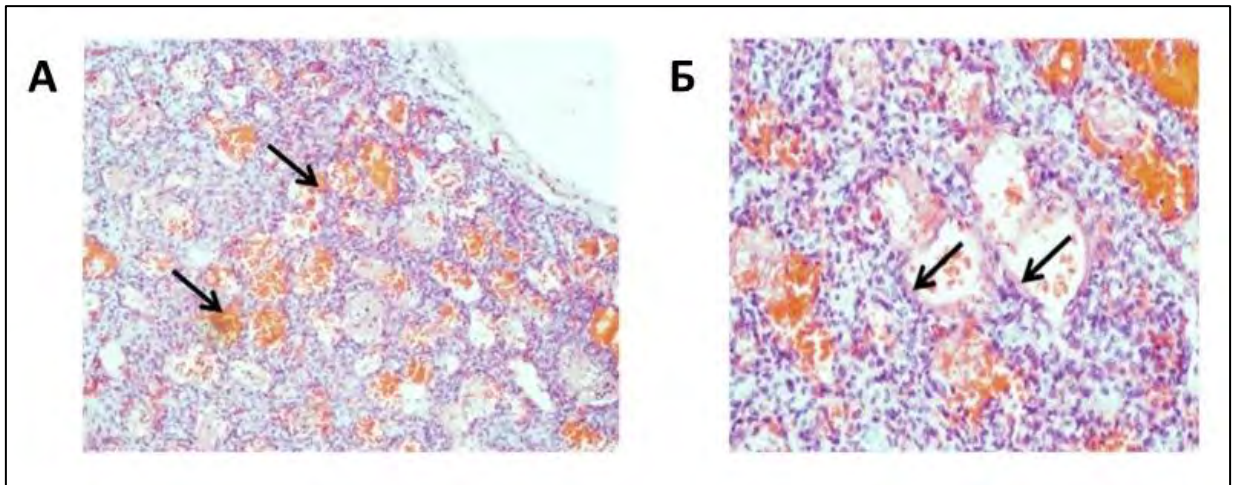


Рисунок 38. Микроскопические изменения в легких:

А - кровоизлияния в просвет альвеол, $\times 100$; Б — гиалиновые мембраны в альвеолах, $\times 200$;

Сердце конусовидной формы, размерами 2,4 x 2 x 1,4 см, массой 2,77 г (нормальная масса $5,2 \pm 1,3$ г). На эпикарде выявлены мелкие точечные кровоизлияния. Клапана сформированы правильно. Овальное окно было открыто диаметром 0,3 см. Толщина миокарда левого и правого желудочков 0,3 см. При микробиологическом исследовании образцов ткани легких, печени, крови из полости сердца и содержимого кишечника роста микроорганизмов не обнаружено.

Методом ПЦР в режиме реального времени в плаценте и пуповинной крови был обнаружен SARS-CoV-2 и SARS-CoV (рисунок 39).

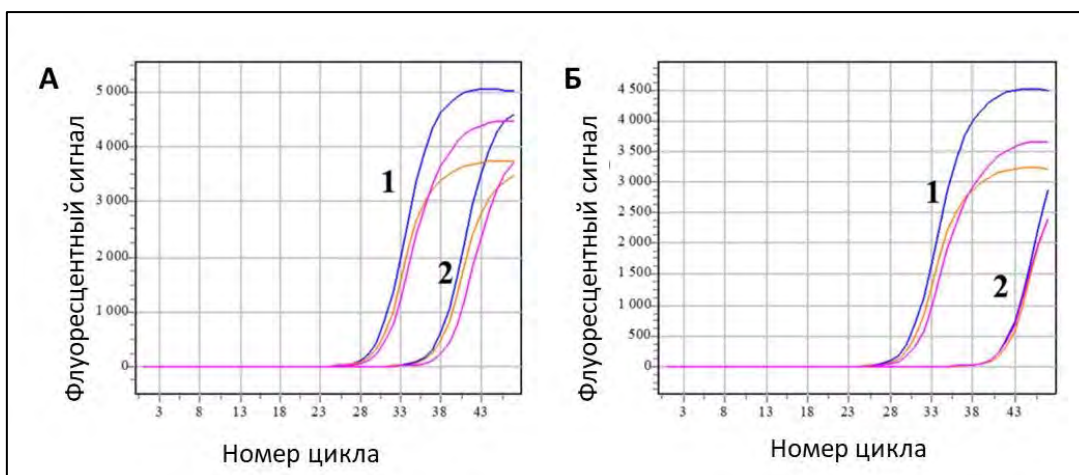


Рисунок 39. Флуоресцентные циклы ПРЦ в режиме реального времени для 3 генов SARS-CoV-2 (синий, оранжевый, лиловый цвета): 1- положительный контроль, 2 – плацентарная ткань (А), пуповинная кровь (Б)

С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ МС/МС) в образце плаценты было идентифицировано более 1000 белков, среди которых был обнаружен P0DTC9|NCAP-SARS2 нуклеопротеин вируса SARS-CoV-2 (рисунок 40). Нуклеокапсидный белок N был обнаружен и идентифицирован в образце плаценты с помощью двух уникальных пептидов (таблица 59 и рисунок 41)

1	MSDNGPQNQR NAPRITFGGP SDSTGSNQNQ ERSGARSKQR RPQGLPNNTA SWPTALTQHG KEDLKFPGRQ GVPINTNSSP
81	DDQIGYYRRA TRRIRGGDGR MKDLSRWYF YYLGTGPEAG LPYGANKDGI IWVATEGALN TPKDHIGTRN PANNAAIVLQ
161	LFQGTTLPRG FYAEGSRGGS QASSRSSRS RNSSRNSTPG SSRGTSPARM AGNGGDAALA LLLDLRLNQL ESKMSGRGQQ
241	QQGQTVTKKS AAEASKKPRQ KRTATKAYNV TQAFGRGPE QTQGNFGDQE LIRQGTDYKH WQIAQFAPS ASAFFGMSRI
321	GMEVTPSGTW LTYTGAIKLD DKDPNFKDQV ILLNKHIDAY KTFPPTPEPK DKKKKADETQ ALPQRQKQKQ TVTLLPAADL
401	DDFSKQLQQS MSSADSTQA

Рисунок 40. Последовательности P0DTC9|NCAP-SARS2 нуклеопротеина SARS CoV-2 в образце плаценты

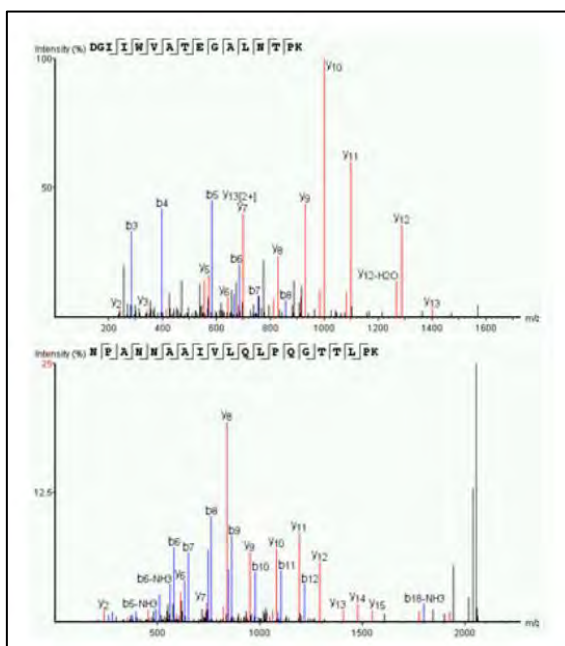


Рисунок 41. ВЭЖХ-МС/МС данные обнаруженных пептидов P0DTC9|NCAP_SARS 2 нуклеопротеина

Таблица 62

Пептиды нуклеопротеина P0DTC9|NCAP-CARS 2, идентифицированного в образце плаценты

Пептид	-10lgP	Масса	Длина	ppm	m/z	z
K.DGIWVATEGALNTPK.D	93,59	1683,8832	16	2,3	842,9508	2
R.NPANNAIVLQLPQGTTLPK .G	67,35	2059,1426	20	1,4	1030,58	2

Наш случай наглядно показал, что трансплацентарная передача инфекции SARS-CoV-2 возможна не только в последнем триместре беременности, но и на более ранних сроках беременности. Кроме инфекции COVID-19, других возможных причин развития столь тяжелой плацентарной недостаточности у этой женщины не было. В течение 4 недель динамического наблюдения плодово-плацентарный кровоток ухудшился до критических показателей, в связи с чем было выполнено оперативное родоразрешение. Таким образом, можно предположить, что в данном случае новая коронавирусная инфекция была независимым фактором развития плацентарной недостаточности и тяжелой неонатальной патологии. Этот

вывод подтверждается результатами ПЦР и масс-спектрометрии, свидетельствующими о наличии SARS-CoV-2 в ткани плаценты и пуповинной крови. Кроме того, результаты нашего иммуногистохимического анализа показывают очевидную положительную цитоплазматическую экспрессию нуклеокапсида и S-белка вируса SARS-CoV-2 в цитотрофобласте и синцитиотрофобласте, что является убедительным признаком вертикальной передачи инфекции от матери к плоду.

ГЛАВА 7. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТКАНИ

Плацента является «подушкой безопасности» для плода и играет важную роль в его защите от патогенов. Учитывая, что одним из путей проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки является связывание с рецепторами АПФ2, которые имеются в клетках цитотрофобласта и синцитиотрофобласт, большой интерес представляет морфологическая оценка последа. Исходя из выше изложенного, был выполнен патоморфологический анализ плацентарной ткани в I основной и группе контроля.

При оценке общей массы была получена статистически достоверная разница, медиана массы плаценты в I основной группе была меньше и составила 442 грамма, по сравнению с группой контроля - 464 грамма ($p=0,036$). Анализ медианы общей массы между подгруппами I основной группы и группы контроля не показал значимой разницы (таблица 63). В 56,7% случаев плацента соответствовала сроку гестации, в 7,9% была большой для срока гестации, в 35,4% малой для гестационного срока в I основной группе, а в группе контроля в 67,4% ,4,5% и 28,1% случаев соответственно ($p>0,05$). Достоверной разницы получено не было. Анализ массы плацент согласно процентильной таблице показал сопоставимые результаты ($p=0,070$, рисунок 42).

Таблица 63

Медиана общей массы плаценты

Группы	Общая масса			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ia подгруппа	436	380 – 504	43	0,156
Iб подгруппа	456	394 – 501	84	
Iв подгруппа	432	381 – 494	88	
Группа контроля	464	423 – 503	89	
Примечание: Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; критерий Краскела-Уоллиса				

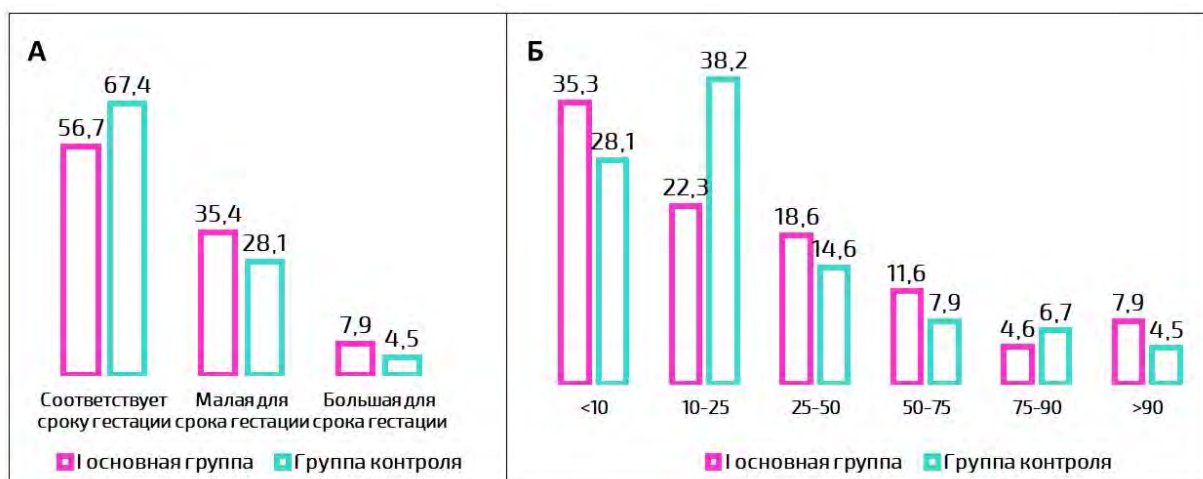


Рисунок 42. Весовые показатели плаценты: А- соответствие сроку гестации (%); Б- оценка согласно процентильной таблице (%)

Анализ пуповины показал, что в 99,1% и 98,9% случаев строение было правильное в I основной и группе контроля соответственно. Сравнение извитости пуповины, отека вартонова студня, наличия ложных узлов, не выявило значимых различий в сравниваемых группах (таблица 64).

Таблица 64

Особенности строения пуповины

Показатель	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Правильное строение*	213 (99,1)	88 (98,9)	1,000
Отек вартонова студня**	21 (9,8)	13 (14,6)	0,223
Тощая пуповина**	15 (7,0)	3 (3,4)	0,225
Ложный узел **	65 (30,2)	21 (23,6)	0,242
Извитость пуповины**			0,110
- Неизвитая пуповина	6 (2,8)	2 (2,2)	
- Гипоизвитая пуповина	23 (10,7)	12 (13,5)	
- Нормальная извитость	124 (57,7)	61 (68,5)	
- Гиперизвитая пуповина	62 (28,8)	14 (15,7)	
<p>Примечание: данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; *используемый метод: Точный критерий Фишера ** используемый метод: Хи-квадрат Пирсона</p>			

Мальперфузия диагностировалась на основании следующих гистологических признаков: замедленное созревание ворсин, интрамуральное отложение фибрина указывали на наличие плодовой мальперфузии, афункциональные зоны, ишемические инфаркты, ускоренное созревание ворсин о материнской мальперфузии. Плацентарная мальперфузия (материнская сосудистая и/или плодовая сосудистая мальперфузия) встречалась чаще в образцах последа от пациенток, переболевших инфекцией COVID-19 во время беременности, при этом материнская мальперфузия встречалась чаще, чем плодовая (таблица 62). Более глубокий анализ по подгруппам не выявил достоверной разницы ($p > 0,05$). Однако мы обнаружили, что у пациенток, переболевших инфекцией в среднетяжелой форме, материнская мальперфузия встречалась достоверно чаще, чем при бессимптомной и легкой форме заболевания (таблица 66).

Таблица 65

Мальперфузия плаценты в сравниваемых группах

Показатель	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Мальперфузия	72 (33,5)	18 (20,2)	0,021*
Материнская мальперфузия	51 (23,7)	11 (12,4)	0,025*
Плодовая мальперфузия	36 (16,7)	8 (9,0)	0,080
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; используемый метод: Хи-квадрат Пирсона			

Таблица 66

Материнская сосудистая мальперфузия в зависимости от тяжести инфекции COVID-19

Показатель	Бессимптомное течение	Легкое течение	Среднетяжелое течение	p-value
Материнская сосудистая мальперфузия	7 (17,1)	30 (21,0)	14 (45,2)	0,009* $P_{\text{бессимптомно}} - \text{среднетяжелое} = 0,019$

				Рлегкое – среднетяжелое = 0,015
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; используемый метод: Хи-квадрат Пирсона				

Сравнение другие патологических плацентарных состояний представлено в таблице 67. 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

Таблица 67

Другие патологические состояния плаценты

Показатель	I основная группа n=215	Группа контроля n=89	p-value
Преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов**	111 (51,6)	31 (34,8)	0,008*
Замедленное созревание ворсинчатого дерева**	36 (16,7)	8 (9,0)	0,080
Ускоренное созревание ворсинчатого дерева***	3 (1,4)	-	0,558
Инфаркты ворсинчатого дерева**	43 (20,0)	9 (10,1)	0,037*
Фиброзирование стромы ворсин***	3 (1,4)	4 (4,5)	0,200
Хориоамнионит**	24 (11,2)	2 (2,2)	0,011*
Децидуит (в том числе базальный и париетальный)**	26 (12,1)	4 (4,5)	0,043*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; **Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона ***Используемый метод: Точный критерий Фишера			

Между подгруппами I основной группы и группой контроля был проведен анализ выявленных различий. У пациенток из Ia подгруппы преобладал ангиогенез с ветвлением сосудов, остальные показатели были сопоставимы между всеми подгруппами (таблица 68) вне зависимости от тяжести перенесенной инфекции (таблица 69).

Таблица 68

Патологические изменения плаценты в зависимости от срока перенесенной инфекции

Показатель	I основная группа n=215			Группа контроля n=89	p-value
	Ia подгруппа n=43	Iб подгруппа n=84	Iв подгруппа n=88		
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 в II триместре	COVID-19 в III триместре	-	
Преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов	27 (62,8)	40 (47,6)	44 (50,0)	31 (34,8)	0,019* p _{Iaп/группа-контроль} = 0,015
Инфаркты ворсинчатого дерева	8 (18,6)	15 (17,9)	20 (22,7)	9 (10,1)	0,162
Хориоамнионит	4 (9,3)	11 (13,1)	9 (10,2)	2 (2,2)	0,069
Децидуит (в том числе базальный и париетальный)	8 (18,6)	7 (8,3)	11 (12,5)	4 (4,5)	0,058
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; <i>Хи-квадрат Пирсона</i>					

Таблица 69

Патологические изменения плаценты в зависимости от тяжести течения инфекции

Показатель	Бессимптомное течение	Легкое течение	Среднетяжелое течение	p-value
Преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов	19 (46,3)	74 (51,7)	18 (58,1)	0,614
Инфаркты ворсинчатого дерева	7 (17,1)	26 (18,2)	10 (32,3)	0,180
Хориоамнионит	6 (14,6)	13 (9,1)	5 (16,1)	0,389
Децидуит (в том числе базальный и париетальный)	4 (9,8)	16 (11,2)	6 (19,4)	0,395
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; используемый метод: <i>Хи-квадрат Пирсона</i>				

Таким образом, для плаценты, полученных от пациенток, переболевших инфекцией COVID-19 во время беременности, характерно наличие

материнской сосудистой мальперфузии, признаков инфарктов и воспалительных изменений.

ГЛАВА 8. ЭПИТОП - СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ГРУДНОГО МОЛОКА ЖЕНЩИН, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

У 41 женщины, переболевших новой коронавирусной инфекцией в различные триместры беременности (таблица 70), был выполнен эпитоп-специфический иммунологический ландшафт грудного молока женщин.

Таблица 70

Клиническая характеристика женщин, принимавших участие в исследовании

Параметр	1а подгруппа	1б подгруппа	1в Подгруппа	p- value
	(COVID-19 в I триместр беременности) n = 3	(COVID-19 во II триместр беременности) n = 21	(COVID-19 во III триместр беременности) n = 17	
Возраст, лет (медиана (мин; макс))	27 (24; 36)	33 (23; 42)	29 (24; 41)	0,159
Легкие течение (%)	2 (67%)	16 (76%)	12 (71%)	0,779
Среднетяжелое течение, n (%)	1 (33%)	5 (24%)	5 (29%)	0,191
Преждевременные роды, n (%)	1 (33%)	2 (9%)	3 (18%)	0,134
Роды в срок, n (%)	2 (67%)	19 (91%)	14 (82%)	0,771
Масса тела новорожденного, г, медиана (мин; макс)	2966 (2220; 3878)	3444 (1800; 4222)	3540 (2770; 4340)	0,709
Длина тела новорожденного, см, медиана (мин; макс)	49,0 (44,0; 55,0)	53,0 (41,0; 58,0)	53,0 (49,0; 56,0)	0,300
Оценка по шкале Апгар через 1 мин после рождения, медиана (мин; макс)	7,5 (4; 8)	8 (6; 8)	8 (7; 8)	0,040
Оценка по шкале Апгар через 5 мин после рождения, медиана (мин; макс)	8 (8; 9)	9 (7; 9)	9 (8; 9)	0,090

Уровни IgG и IgA, специфичных для SARS-CoV-2, в грудном молоке и сыворотке крови женщин, переболевших COVID-19, в разные триместры

беременности определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). В качестве антигенов использовали RBD-SD1 S-белка, фрагменты NTD и N-белок, продуцируемый в прокариотической системе *E. coli*, адсорбированные в денатурированном состоянии в лунки планшета. Рекомбинантный RBD (CHO-клеточная линия), полученный в эукариотической системе CHO, использовали в качестве антигена, представляющего конформационный эпитоп RBD.

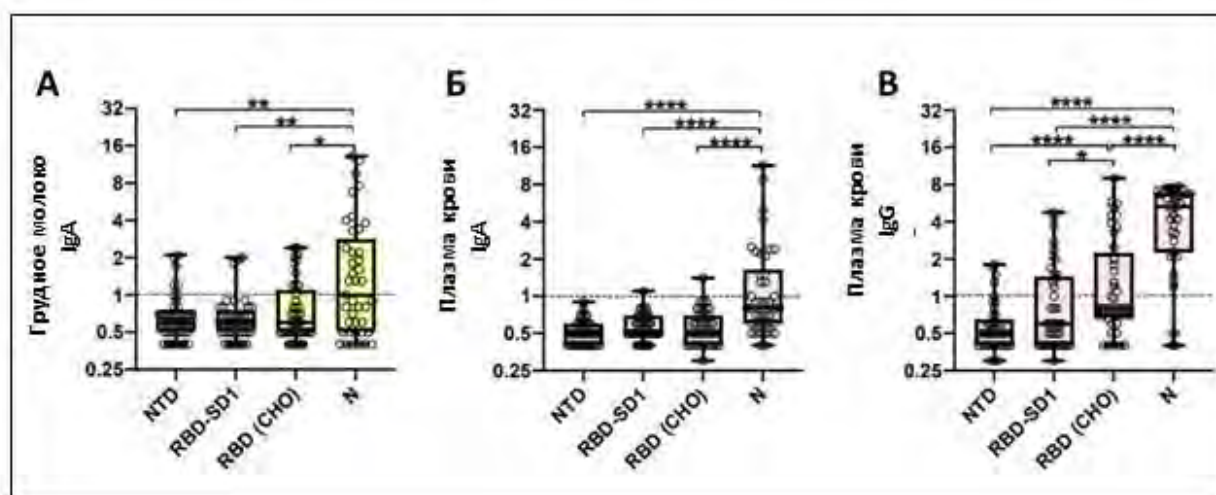


Рисунок 43. Результаты ИФА-тестирования образцов грудного молока и сыворотки крови женщин, переболевших COVID-19 во время беременности. Распределение относительных уровней антител, рассчитанных для IgA (А, Б) и IgG (В), специфичных к фрагментам S-белка SARS-CoV-2 NTD, RBD-SD1 и RBD (CHO), и N-белка в грудном молоке (А) и сыворотке крови (В, С). Пунктирные линии - пороговое значение (образцы с относительным уровнем антител ≥ 1 считались положительными). Статистические различия в уровнях антиген-специфических относительных антител сравнивали между группами с помощью U-критерия Манна-Уитни, статистически значимые различия отмечены с помощью звездочек (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, **** - $p < 0,0001$).

По полученным данным (рисунок 43), в грудном молоке преобладали sIgA-антитела к эпитопам N-белка SARS-CoV-2, а в сыворотке крови выздоровевших женщин были обнаружены как IgA, так и IgG, что согласуется с данными, ранее опубликованными данными для сывороточных иммуноглобулинов [24]. Уровни нуклеокапсид-специфических антител

статистически превышают уровни конформационно-зависимых RBD (CHO)-специфических иммуноглобулинов, в то время как линейные эпитопы NTD и RBD-SD1 показали очень низкую иммуногенность. Анализ уровня IgG в сыворотке крови показал, что иммуногенность фрагмента RBD в значительной степени связана с конформационными эпитопами.

Анализ частоты встречаемости положительных образцов сыворотки крови и молока (рисунок 44 А, Б) в группах женщин, переболевших COVID-19 в первые 27 недель беременности (I-II триместр) и в период с 28-й по 39-ю неделю (III триместр), выявил изменение показателя во времени, которое зависело от природы антигена.

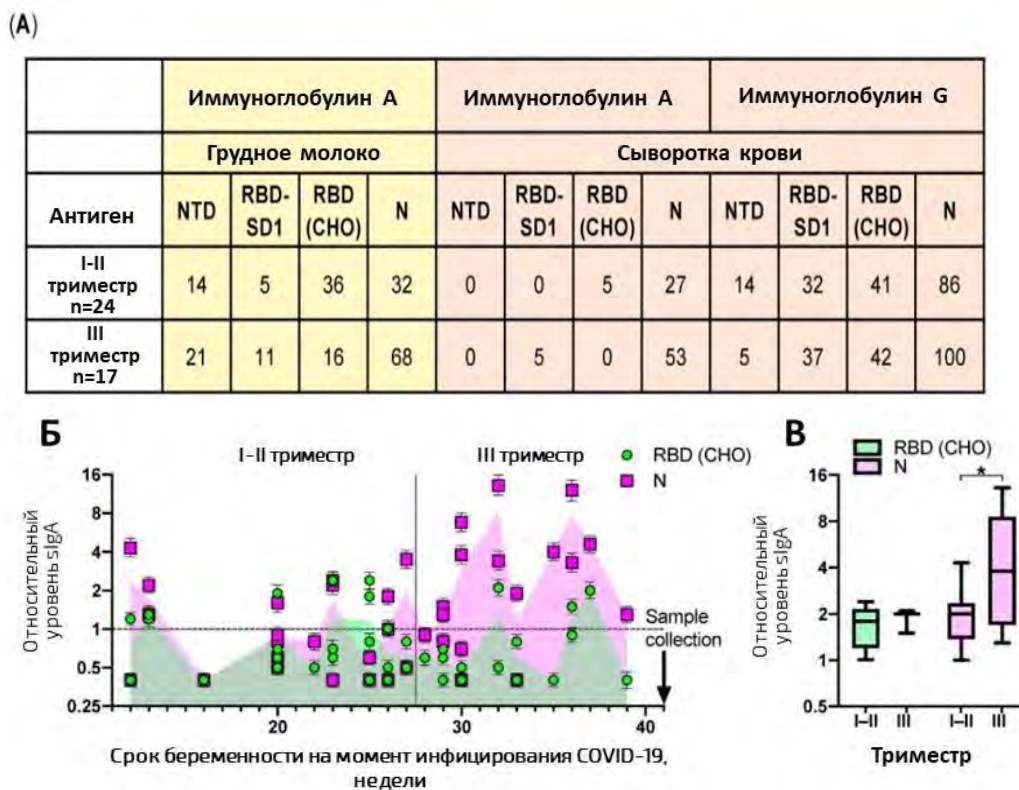


Рисунок 44. Зависимость частоты встречаемости положительных проб грудного молока и сыворотки крови от относительных уровней SARS-CoV-2-специфических антител на момент заражения:

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

Б – 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. Пунктирные линии представляют пороговое значение (образцы с

относительным уровнем антител ≥ 1 считались положительными). Столбцы погрешностей представляют стандартное отклонение.

В- распределение относительных уровней антител sIgA в грудном молоке, специфичных к фрагменту RBD (CHO) S-белка SARS-CoV-2 и N-белку. Статистические различия между группами анализировали с использованием U-критерия Манна-Уитни (: $p < 0,05$)*

Согласно полученным данным, в группе женщин, инфицированных до 28-й недели, частота встречаемости sIgA в образцах молока и IgG в сыворотке крови, специфичных к N-белку, линейным эпитопам NTD и RBD-SD1 в молоке была заметно выше. Это можно объяснить постепенным снижением уровня всех типов антител по мере увеличения времени до родов. Однако частота встречаемости конформационно-зависимых RBD (CHO) sIgA в молоке снизилась, а частота сывороточных IgG не изменилась. Незначительное превышение ($p = 0,04$, непараметрический критерий Манна-Уитни) уровня специфических sIgA к N-белку выявлено в образцах грудного молока женщин, инфицированных в третьем триместре беременности, по сравнению с инфицированными в более ранние сроки беременности. (рисунок 50В). Однако уровни RBD (CHO)-специфического sIgA в грудном молоке существенно не различались между группами и оставались относительно низкими во всех группах (12–39 недель беременности). Анализ подклассов sIgA, специфичных для SARS-CoV-2 в положительных образцах грудного молока показал, что S-антигены вызывают исключительно ответ sIgA1, тогда как подклассы sIgA1 и sIgA2 N-белка участвуют в 100% и 33% случаев, независимо от триместра.

В молоке женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, мы обнаружили sIgA к различным эпитопам SARS-CoV-2, таких как N-белок; линейные эпитопы S-белка (NTD, RBD-SD1) и конформационные эпитопы S-белка RBD. sIgA против последних оказались достаточно стойкими, мы обнаруживали их даже в молоке матерей, перенесших COVID-19 в первом триместре беременности. На основании этих результатов можно сделать вывод, что грудное молоко выздоравливающих от COVID-19 обладает защитным действием против инфекции SARS-CoV-2.

ГЛАВА 9. МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ОТ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Согласно определению ВОЗ, материнская смерть (МС) – это смерть женщины, наступившая в период беременности или в течение 42 дней после ее окончания от какой - либо причины, связанной с беременностью, отягощенной ею или ее ведением, но не от несчастного случая. Мы проанализировали 220 случаев тяжелого течения инфекции COVID-19, закончившиеся летальным исходом в Российской Федерации в период с начала пандемии до ноября 2021 года, на основании данных посмертного эпикриза, заключений патологоанатомических вскрытий, карт экстренных донесений. В таблице 71 и на рисунке 51 представлены данные по распределению случаев МС по федеральным округам РФ.

Таблица 71

Распределение случаев МС по федеральным округам

Федеральный округ (ФО)	Абс.	%
Центральный ФО	40	18,2
Приволжский ФО	38	17,3
Сибирский ФО	30	13,6
Южный ФО	30	13,6
Северо-Западный ФО	25	11,4
Северо-Кавказский ФО	23	10,5
Уральский ФО	18	8,2
Дальневосточный ФО	16	7,3



Рисунок 45. Распределение случаев МС по федеральным округам

В I триместре летальных случаев зафиксировано не было (1 беременная инфицирована на сроке беременности 11 недель, однако летальный исход наступил на сроке 13-14 недель), во II триместре в 28,2% (62 женщины), в 71,8% (158 женщины) в III триместре. Медиана срока беременности при госпитализации во II триместре составила 24 недели, в III триместре – 34 недели. Медиана возраста составила 33 года с разбросом от 19 до 44 лет. Медиана количества дней от начала заболевания (появления первых симптомов) до госпитализации в стационар составила 3 дня, при этом в 50,9% случаев женщины были госпитализированы в течение первых трех дней (группа 1), в 33,6% случаев на 4-6 день (группа 2) и в 15,5% через 7 и более дней (группа 3) от начала заболевания (рисунок 46). Медиана наступления летального исхода от появления первых симптомов составила 19 дней. Медиана количества дней от госпитализации в стационар до летального исхода составила 16 дней (таблица 72).

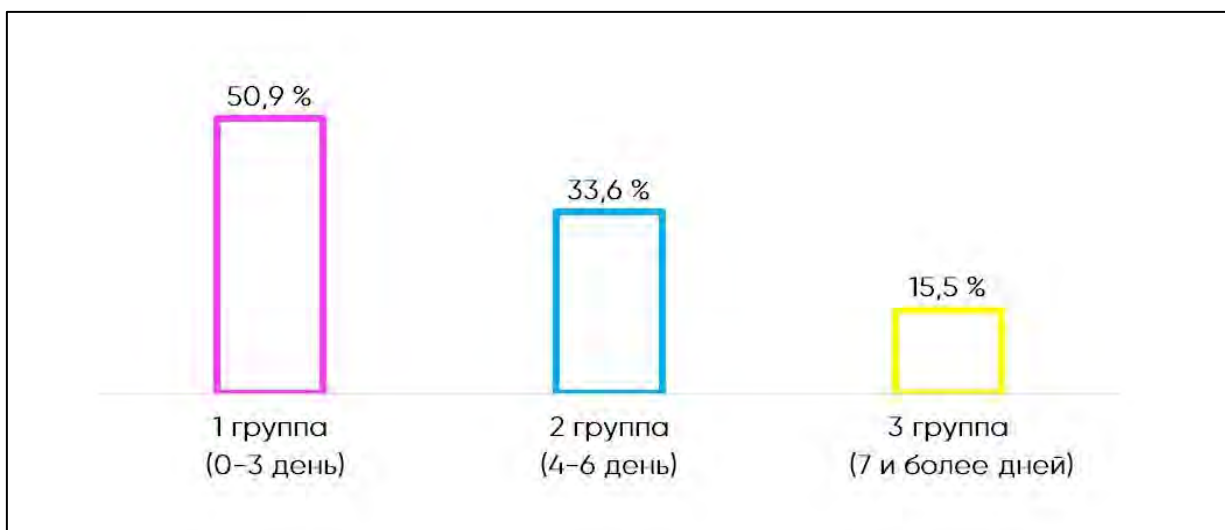


Рисунок 46. Количество дней от появления первых симптомов до госпитализации в стационар

Таблица 72

Временные показатели

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Количество дней от начала заболевания до госпитализации в стационар	3	2 – 6	220	0	25
Количество дней от госпитализации до родоразрешения	6	3-11	177	0	36
Количество дней от начала заболевания до летального исхода	19	14 – 26	220	4	46
Количество дней от госпитализации до летального исхода	16	11 – 22	220	2	45

При оценке количества дней от госпитализации до летального исхода у пациенток в трех группах была получена достоверная разница ($p < 0,001$). У пациенток из 1 группы (госпитализация на 0-3 сутки от начала заболевания) медиана количества дней от госпитализации до летального исхода была достоверно больше и составила 17 дней по сравнению с пациентками из 2 и 3 группы, медиана которых была одинаковой и составила 12 дней (таблица 73, рисунок 47).

Сравнение медианы количества дней от госпитализации до летального исхода

Группы	Кол-во дней от госпитализации до летального исхода			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
1 группа	17	14 – 24	112	< 0,001* p _{2 гр. – 1 гр.} < 0,001 p _{3 гр. – 1 гр.} = 0,005
2 группа	12	9 – 18	74	
3 группа	12	6 – 20	34	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)
Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; критерий Краскела-Уоллиса

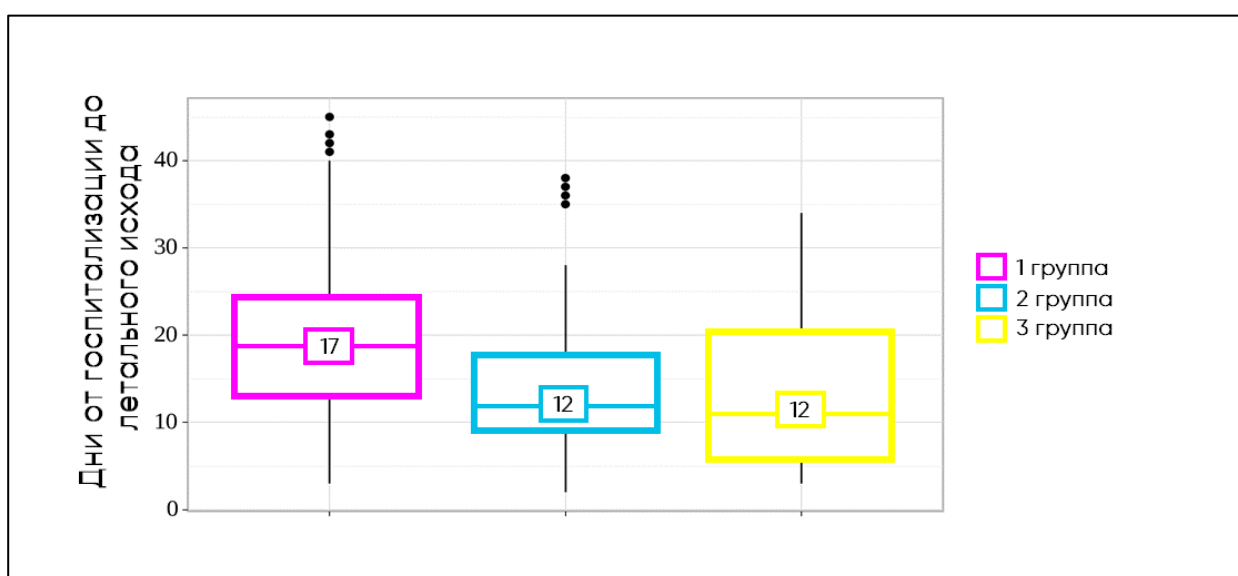


Рисунок 47. Сравнение медианы количества дней от госпитализации до летального исхода (дни)

При оценке связи показателя дней от госпитализации до летального исхода и показателя дней от начала заболевания до госпитализации была установлена слабой тесноты обратная связь по шкале Чеддока (таблица 74).

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи дней от начала заболевания до госпитализации и дней от госпитализации до летального исхода

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Кол-во дней от начала заболевания до госпитализации – дни от госпитализации до летального исхода	-0,280	Слабая	< 0,001*
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Наблюдаемая зависимость показателя дней от госпитализации до летального исхода от показателя дней от начала заболевания до госпитализации описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{дни от госпитализации до летального исхода}} = -0,61 \times X_{\text{дни до госпитализации}} + 19,434$$

При увеличении показателя дней от начала заболевания до госпитализации на 1 следует ожидать уменьшение дней от госпитализации до летального исхода на 0,616. Полученная модель объясняет 5,4% наблюдаемой дисперсии показателя дней от госпитализации до летального исхода (рисунок 48).

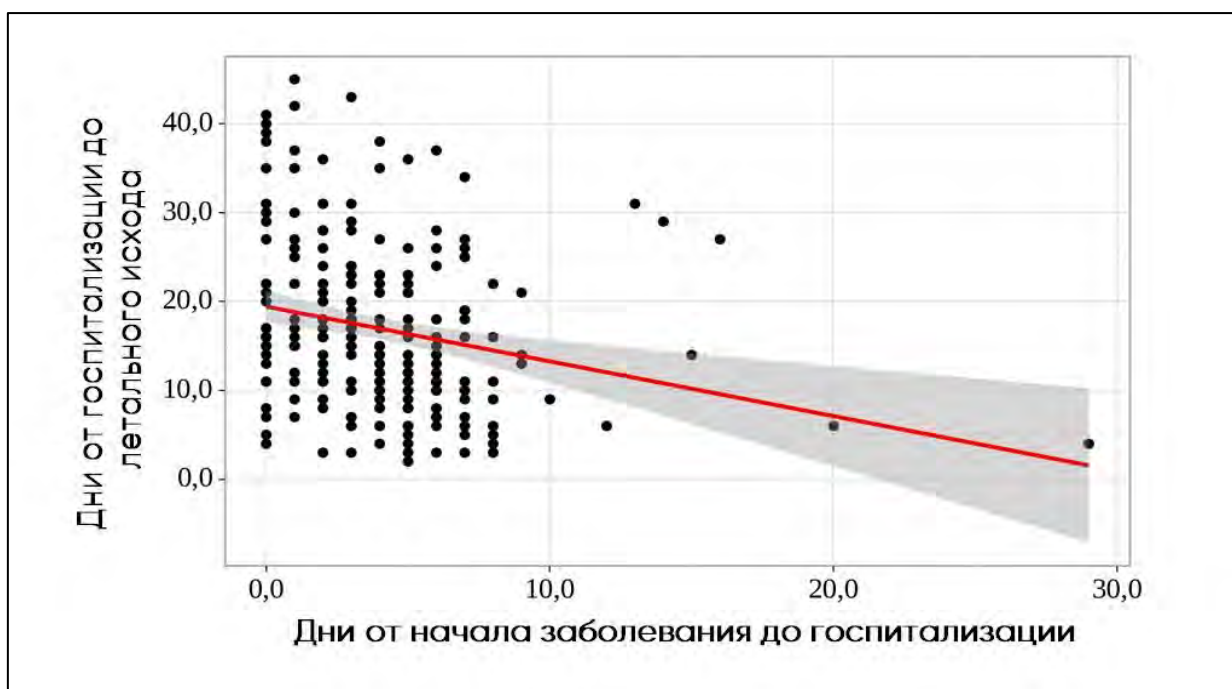


Рисунок 48. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя от госпитализации до летального исхода от показателя дней от начала заболевания до госпитализации

Сравнение группы с летальным исходом (II основная группа, n=220) проводилось с группой благоприятного исхода = выздоровление (I основная группа, n=215). При оценке медианы возраста женщин, которые умерли от новой коронавирусной инфекции (Me=33), с женщинами, которые выздоровели (Me=32), мы не получили достоверной разницы ($p > 0,05$). Однако в группе с летальным исходом количество женщин старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше) было больше, чем в группе с благоприятным исходом, данная разница имела статистическую значимость (таблица 75). Шансы встречаемости старшего репродуктивного возраста в группе с летальным исходом были выше в 1,5 раза, по сравнению с группой с благоприятным исходом, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,007 – 2,202).

Сравнение показателя «старший репродуктивный возраст»

Показатель	I основная группа (n=215)	II основная группа (n=220)	p-value
	Благоприятный исход	Летальный исход	
Менее 35 лет	145 (67,4)	128 (58,2)	0,046*
35 лет и более	70 (32,6)	92 (41,8)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)
 Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; Хи-квадрат Пирсона

При оценке зависимости вероятности летального исхода от возраста с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 49). Площадь под ROC-кривой составила $0,513 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,458 – 0,567. Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,647$).

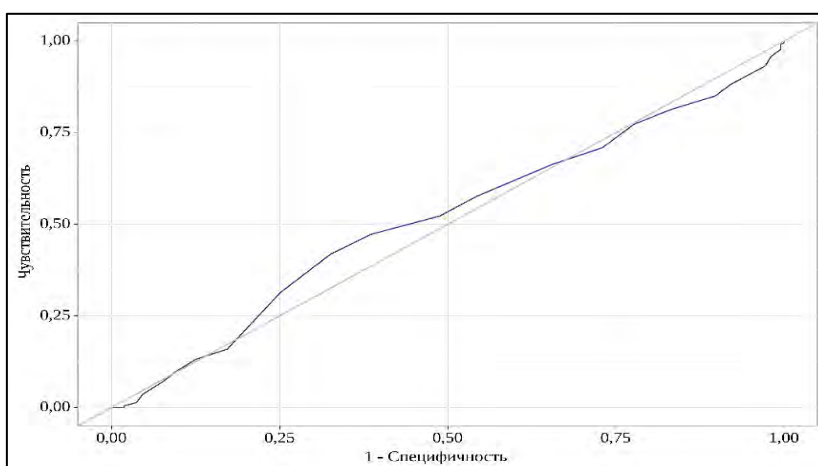


Рисунок 49. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода от возраста

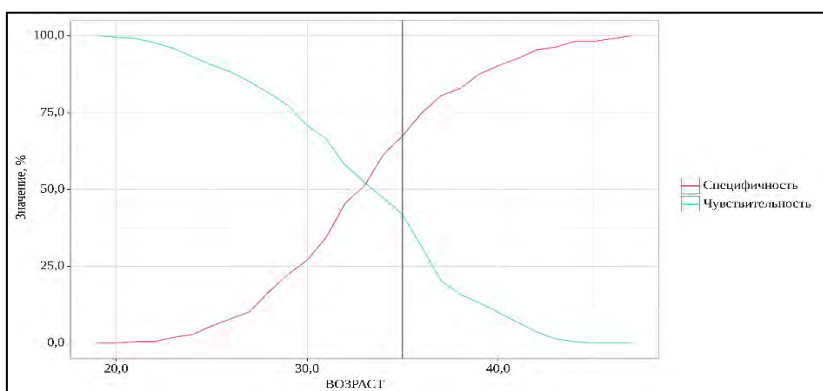


Рисунок 50. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений возраста

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. Чувствительность и специфичность модели составили 52,1% и 51,2%, соответственно (рисунок 50).

Далее было выполнен анализ на наличие связи между триместром, в котором заболела женщина, и исходом заболевания. При сравнении исхода инфекции COVID-19 в I, II, III триместрах, мы получили достоверную разницу. Полученные результаты представлены в таблице 76 и на рисунке 51. Таким образом, инфицирование в III триместре беременности является фактором, повышающим вероятность тяжелого течения с летальным исходом у беременных.

Таблица 76

Исходы новой коронавирусной инфекции во время беременности в зависимости от срока инфицирования

Группа	ТРИМЕСТР			p-value
	1 триместр (n=44)	2 триместр (n=154)	3 триместр (n=236)	
I основная группа (благоприятный исход)	43 (97,7)	84 (54,2)	88 (37,3)	< 0,001* p₂ триместр – 3 триместр < 0,001
II основная группа (летальный исход)	-	71 (45,8)	148 (62,7)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; : <i>Хи-квадрат Пирсона</i>				

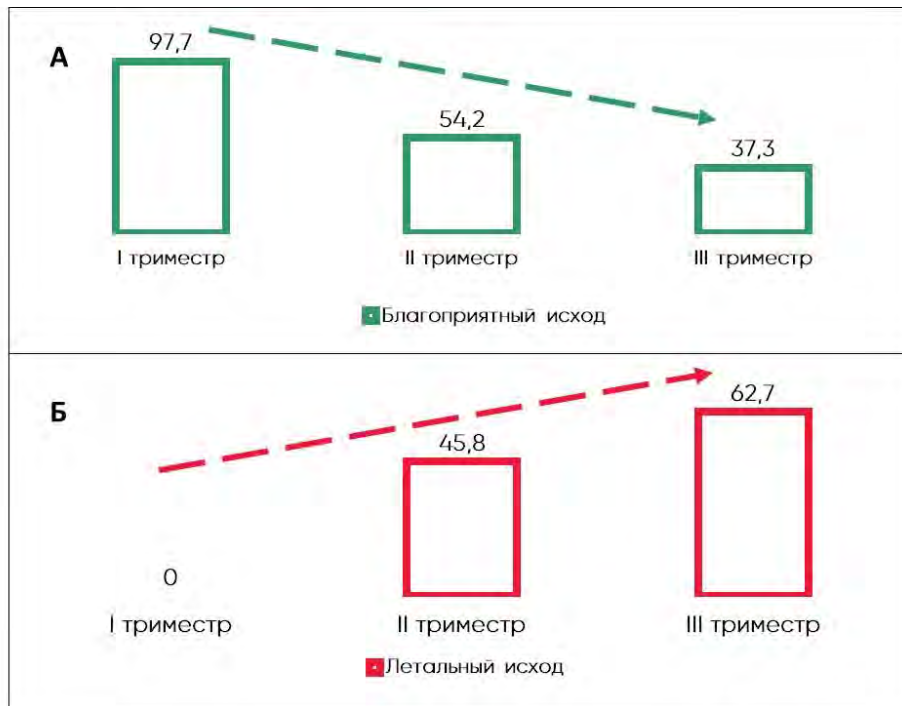


Рисунок 51 Исходы инфекции COVID-19 во время беременности (%)

А - благоприятный исход (выздоровление); Б – неблагоприятный исход (летальный исход)

Как видно из рисунка 52. основными симптомами начала заболевания были гипертермия (87,7%), кашель (75,5%) и слабость (67,1%). При оценке объема поражения легочной ткани накануне поступления или в ближайшие сроки после госпитализации в стационар медиана уровня поражения по данным КТ составила 2. Данные КТ представлены на рисунке 53. В сумме в 76% случаев при поступлении в стационар у беременных диагностировали КТ-1 или КТ-2, в 15,6% и 1,2% случаев зафиксировано КТ-3 и КТ-4 соответственно.

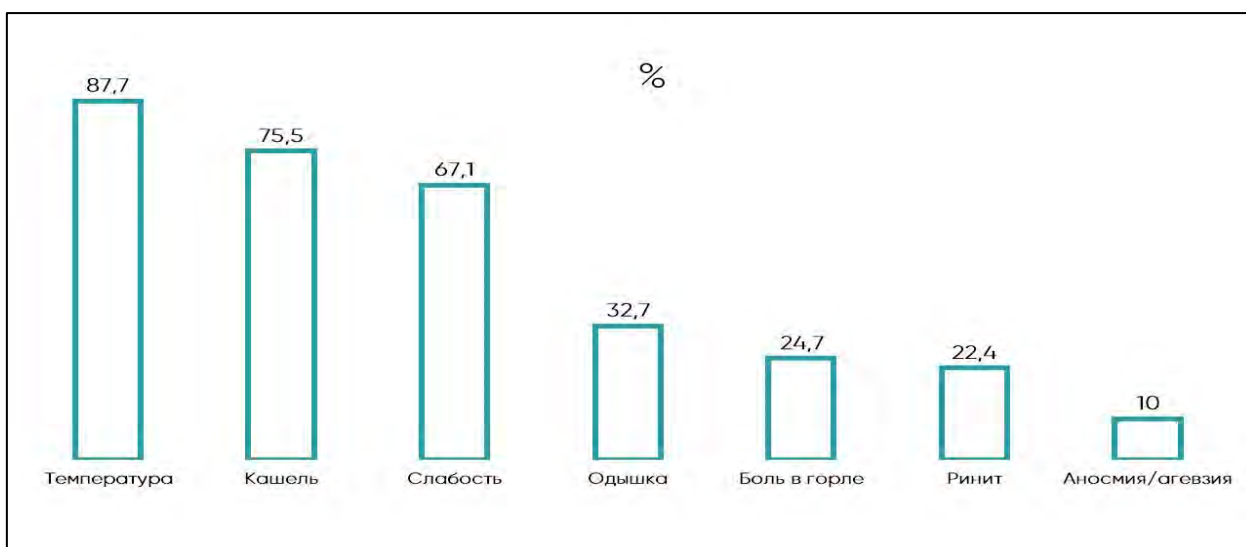


Рисунок 52. Симптомы начала заболевания инфекцией COVID-19 у пациенток с летальным исходом

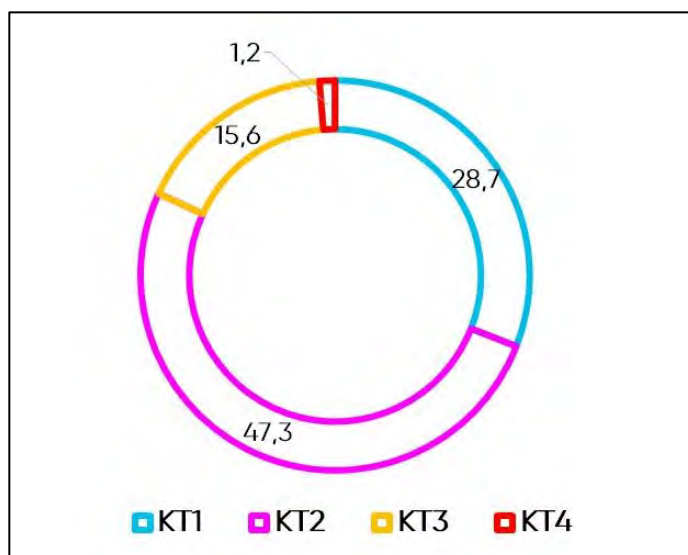


Рисунок 53. Данные КТ накануне поступления в стационар / в первые дни после госпитализации (%)

Отдельный интерес представляла оценка структуры объема поражения легких по данным компьютерной томографии в 3 группах (данные были указаны у 167 женщин). В 1 группу (n=81) вошли женщины, которых госпитализировали в течение первых трех дней от появления первых симптомов заболевания, во 2 группу (n=59) - пациентки, которых госпитализировали на 4-6 день, в 3 группу (n=27) - беременные, которых госпитализировали на 7 и более день от начала заболевания. При сравнении трех групп мы не получили статистически достоверную разницу, 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 (рисунок 59). Обращает на себя внимание встречаемость КТ-4 у пациенток из 1 группы, которые были госпитализированы в первые 3 дня от начала заболевания, что может быть связано со злокачественным течением инфекции COVID-19, когда превалировал штамм «дельта» (рисунок 54).

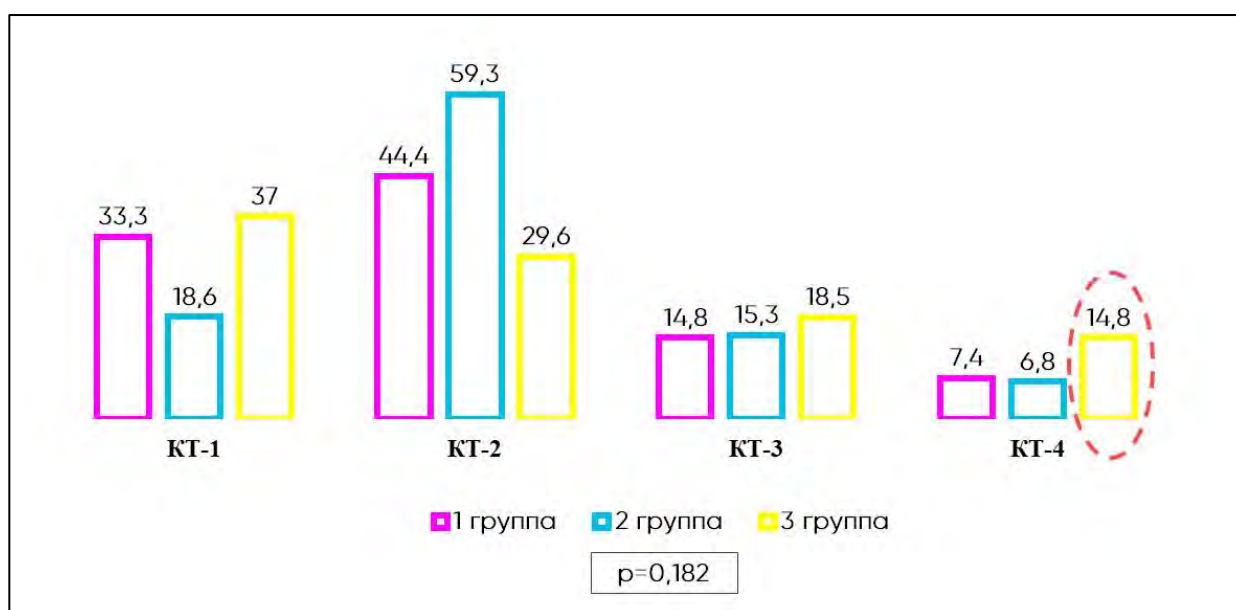


Рисунок 54. Структура объема поражения легких под данным КТ в сравниваемых группах (%)

Материнская смерть наступила в послеродовом периоде у 197 женщин (89,5%), у 15 женщин (6,9%) во время беременности. Медиана срока беременности, на котором произошел летальный исход составил 23 недели у неродоразрешенных пациенток. У 8 женщин (3,6%) летальный исход наступил после самопроизвольного выкидыша.

Средний срок родоразрешения составил 32 недели и был достоверно меньше, чем в группе с благоприятным исходом (таблица 77, рисунок 55). Медиана срока беременности у пациенток с самопроизвольными родами составила 29 недель, в группе с кесаревым сечением – 33 недели ($p=0,061$, рисунок 56).

Медиана срока родоразрешения в сравниваемых группах

Группа	Срок родоразрешения			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Благоприятный исход	39	38 – 40	215	< 0,001*
Летальный исход	32	28 – 36	197	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)
 Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; метод: U-критерий Манна-Уитни

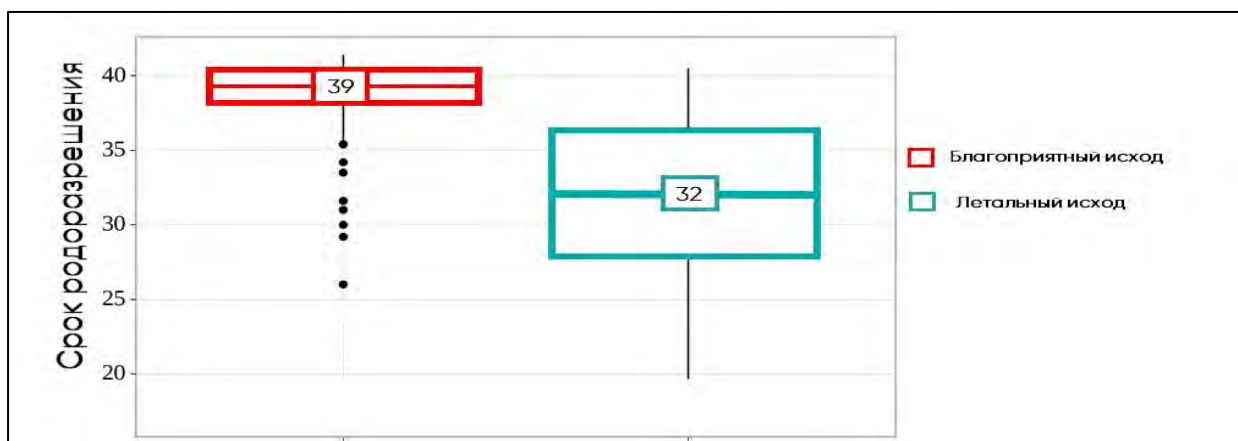


Рисунок 55. Медиана срока родоразрешения в сравниваемых группах

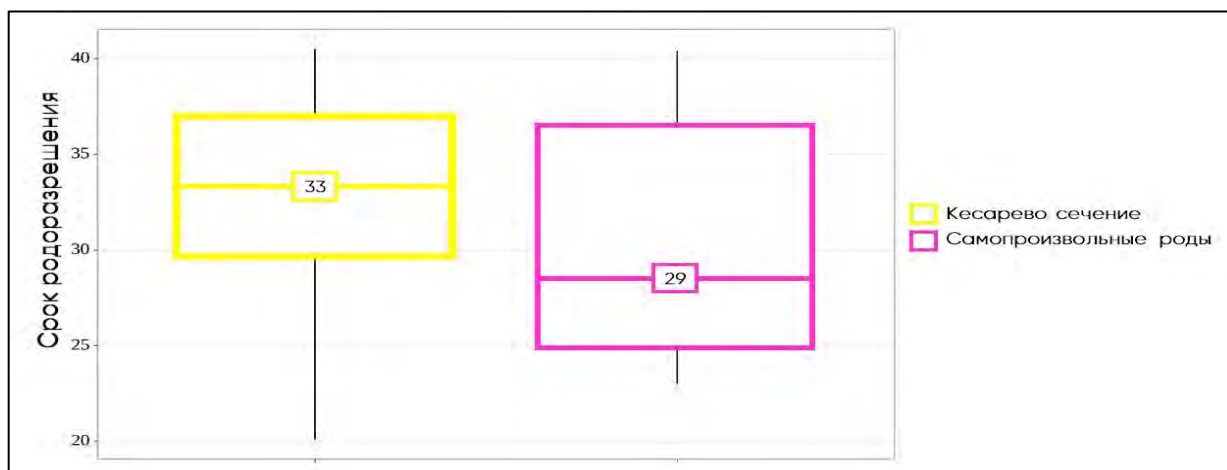


Рисунок 56. Медиана срока родоразрешения у беременных с оперативным и самопроизвольным родоразрешением

У 147 беременных (75,6%) в группе с летальным исходом произошли роды на сроке менее 37 недель. Мы сравнили встречаемость преждевременных родов в I и II основной группах и получили статистически достоверную разницу ($p < 0,001$, таблица 78)

Распространенность преждевременных родов

	I основная группа (благоприятный исход) n=215	II основная группа (летальный исход) n=197	p-value
Своевременные роды	200 (80,5)	50 (25,4)	< 0,001*
Преждевременные роды	15 (19,5)	147 (75,6)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение;: <i>Хи-квадрат Пирсона</i>			

Среди родоразрешенных пациенток в 82,2% (162 женщин) летальный исход наступил после оперативного родоразрешения, из них 24 (15%) были прооперированы во II триместре, 138 (89%) в III триместре, в 17,8% случаев (35 женщин) после самопроизвольных родов, распределение между II и III триместрами было почти одинаковым. Как видно из таблицы, пациентки достоверно чаще были родоразрешены путем операции кесарева сечения (таблица 79). Шансы самопроизвольных родов в III триместре были ниже в 6,088 раза, по сравнению во II триместре, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,164; 95% ДИ: 0,074 – 0,363).

Таблица 79

Способ родоразрешения

	II триместр	III триместр	p-value
Кесарево сечение	24 (57,1)	138 (89,0)	< 0,001*
Самопроизвольные роды	18 (42,9)	17 (11,0)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение;: <i>Хи-квадрат Пирсона</i>			

При анализе показаний для оперативного родоразрешения были получены следующие данные: в большинстве случаев беременные были родоразрешены в связи с нарастанием дыхательной недостаточности в 56,8% (92 беременные), из них в 27,3% случаев (25 беременных) на фоне

дыхательных нарушений развился дистресс-синдром плода. По акушерским показаниям были родоразрешены 70 беременных (43,2%), в большинстве случаев показанием для оперативного родоразрешения послужило острое нарушение внутриутробного состояния плода - 48 женщин (68,5%), среди других показаний встречались подозрение на несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод у пациентки с рубцом на матке после кесарева сечения, вторичная слабость родовой деятельности, а также сумма относительных показаний. Медиана оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах составила 6 и 7 баллов соответственно (данные были указаны у 59 новорожденных). При сравнении медианы оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах между I и II основными группами, мы получили достоверную разницу (таблица 80).

Таблица 80

Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах

Группа	Апгар 1 минута			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
I основная группа (благоприятный исход)	8	8 – 8	215	< 0,001*
II основная группа (летальный исход)	6	3 – 7	59	
Апгар 5 минута				
I основная группа (благоприятный исход)	9	9 – 9	215	< 0,001*
II основная группа (летальный исход)	7	6 – 8	59	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ** Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей, <i>U</i> -критерий Манна–Уитни				

Медиана количества дней между родоразрешением и летальным исходом составила 8 дней. У пациенток с самопроизвольными родами – 9 дней, с оперативным родоразрешением - 8 дней. У женщин с самопроизвольным выкидышем летальный исход наступал в среднем через 4 дня (таблица 81).

Таблица 81

Медиана дней между родоразрешением и летальным исходом

Группа	Кол-во дней между родоразрешением и летальным исходом			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Кесарево сечение + самопроизвольные роды	8	11 – 22	192	0,290
Кесарево сечение	8	3 – 14	160	
Самопроизвольные роды	9	4 – 20	32	
Самопроизвольный выкидыш	4	2 – 7	8	
Примечание: Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; метод: U-критерий Манна-Уитни				

Мы оценили медиану дней между родоразрешением путем операции кесарева сечения и летальным исходом между пациентками, которых прооперировали во II и III триместрах, и получили статистически значимую связь. Так, при оперативном родоразрешении во II триместре медиана была меньше и составила 4 дня, а в III триместре 11 дней. Далее мы проанализировали медиану дней между самопроизвольными родами у пациенток во II и III триместре, полученная разница была статистически значима и представлена в таблице 82.

Таблица 82

Медиана дней между родоразрешением и летальным исходом в зависимости от триместра беременности

Группа	Кол-во дней между родоразрешением и летальным исходом			p-value
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
II триместр (кесарево сечение)	4	1-8	31	< 0,001*
III триместр (кесарево сечение)	11	5 – 16	129	
II триместр (самопроизвольные роды)	4	3 – 8	16	0,038*
III триместр (самопроизвольные роды)	16	8 – 21	16	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; метод: U-критерий Манна-Уитни				

Данные об антенатальной гибели плода были указаны у 182 женщин, из них у 50 женщин (27,5%) был диагностирован фатальный исход для плода, который произошел во II триместре в 80% (40 случаев), в 20% в III триместре (10 случаев). Как видно из таблицы 83 во II триместре антенатальная гибель плода происходила достоверно чаще, чем в III триместре ($p < 0,001$).

Таблица 83

Антенатальная гибель во II и III триместре на фоне инфекции COVID-19

Группа	II триместр n=60	III триместр n=122	p-value
Антенатальная гибель	40 (66,7)	10 (0,82)	< 0,001*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение;: <i>Хи-квадрат</i> <i>Пирсона</i>			

Во всех случаях пациентки были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Пневмония была диагностирована в 100% случаев у пациенток с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, закончившимся летальным исходом. На этом фоне острый респираторный дистресс-синдром развился в 97,1% случаев. В связи с дыхательными нарушениями потребность в искусственной вентиляции легких потребовалась в 92,3% случаев и в 4,5% случаев проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация. Полиорганная недостаточность, сепсис, тромбоэмболия легочной артерии были диагностированы в 55,3%, 42,3% и 31,4% случаев соответственно. Таким образом, самой частой причиной материнской смерти от инфекции COVID-19 стал острый респираторный дистресс-синдром (рисунок 57).

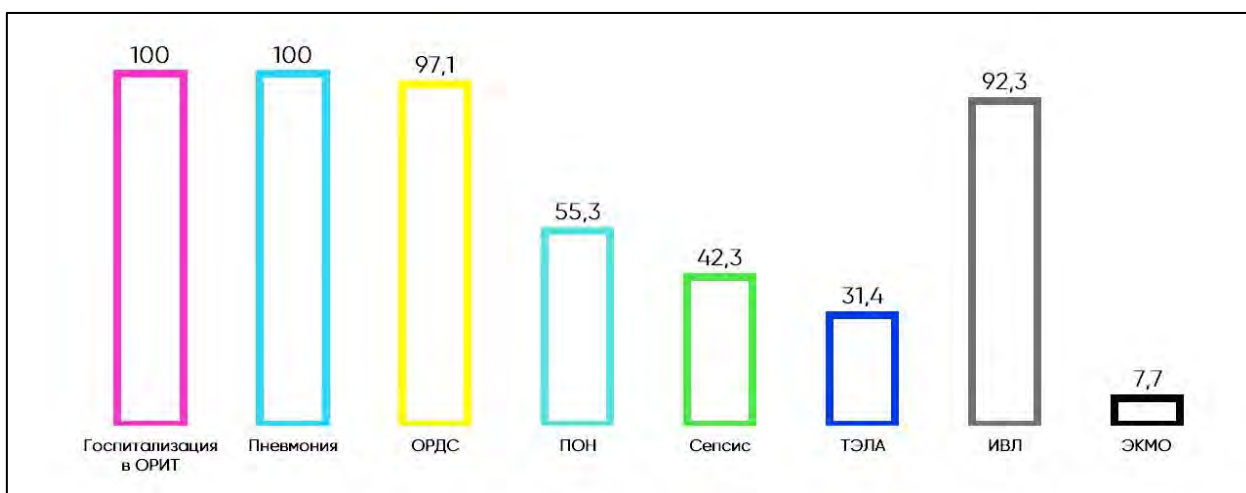


Рисунок 57. Осложнения тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (%); *ОРИТ*- отделение реанимации и интенсивной терапии, *ОРДС* - острый респираторный дистресс-синдром, *ПОН* - полиорганная недостаточность, *ТЭЛА*- тромбоэмболия легочной артерии, *ИВЛ*- искусственная вентиляция легких, *ЭКМО* - экстракорпоральная мембранная оксигенация

Отдельное внимание было уделено сравнительному анализу гипертензивных нарушений во время беременности, в том числе хронической артериальной гипертензии, гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии (умеренной и тяжелой), гестационного сахарного диабета (диетотерапия, инсулинотерапия), ожирению, варикозной болезни нижних конечностей у пациенток с тяжелым течением, закончившимся летальным исходом. Как видно из таблицы 84 в группе с летальным исходом достоверно чаще встречались гипертензивные нарушения, в том числе ГАГ, ХАГ и УПЭ. Гестационный сахарный диабет не был связан с летальным исходом, однако потребность в инсулинотерапии была ассоциирована с неблагоприятным исходом. Ожирение (особенно 2 и 3 степени) в группе летальным исходом статистически значимо были связаны материнской смертностью.

Анализ анамнестических факторов риска

Показатель	I основная группа (выздоровление) n=215	II основная группа (летальный исход) n=220	p-value
Гипертензивные расстройства во время беременности**	15 (6,8)	65 (29,5)	< 0,001*
Преэклампсия, в том числе	4(1,8)	27 (12,2)	< 0,001*
- Умеренная ПЭ**	3 (1,3)	20 (9,0)	< 0,001* 0,068
- Тяжелая ПЭ ***	1 (0,4)	7 (3,1)	
Гестационная артериальная гипертензия**	7 (3,3)	18 (8,2)	0,027*
Хроническая артериальная гипертензия**	5 (2,3)	33 (15)	< 0,001*
ГСД **(n=94)	39 (18,1)	55 (25,0)	0,103
- Диетотерапия**	35 (16,3)	43 (19,8)	0,375
- Инсулиноterapia***	4 (1,8)	12 (5,5)	0,047*
Варикозная болезнь нижних конечностей**	13 (6,0)	20 (9,0)	0,215
Ожирение**	53 (24,7)	89 (40,5)	< 0,001*
- 1 степени	41 (19,1)	42 (19,1)	p _{1 ст – 2 ст} = 0,034 p _{1 ст – 3 ст} = 0,003
- 2 степени	10 (4,7)	28 (12,7)	
- 3 степени	2 (0,9)	19 (8,6)	
ВИЧ***	0	8 (3,6)	0,007*
<p>Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) **Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона ***Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; точный критерий Фишера</p>			

ГЛАВА 10. ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕБОЛЕВШИХ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Фундаментальный этап работы представлен проспективным анализом 181 беременной из общего числа пациенток, включенных в исследование, подписавших добровольное информированное согласие. Исследуемый биологический материал и количество образцов представлены в таблице 85.

Таблица 85

Количество анализируемых образцов биологического материала

Биологический материал	Іа	Іб	Ів	Группа контроля
	подгруппа COVID-19 в I триместре	подгруппа COVID-19 в II триместре	подгруппа COVID-19 в III триместре	
Материнская плазма крови	27	51	50	51
Пуповинная плазма крови	28	40	49	47
Амниотическая жидкость	27	52	50	50

Забор биологического материала проводился в день родов. Забор венозной крови женщины выполнялся в момент поступления в родильный бокс при развитии регулярной родовой деятельности или в акушерском отделении, 1-м отделении акушерском патологии беременности, 2-м отделении невынашивания беременности в день планового оперативного родоразрешения, выполнялся забор передних или задних околоплодных вод в зависимости от клинической ситуации при самопроизвольных родах, а в случае оперативного родоразрешения интраоперационно. Забор пуповинной крови выполнялся сразу после рождения новорожденного.

Клинико-anamnestическая характеристика и особенности течения беременности, родов, послеродового и неонатального периодов

Подробный анализ пациенток генеральной совокупности описан ранее в главе 3. Изучение клинико-anamnestических данных, а также течения беременности и родов, послеродового, неонатального периодов выборочной

совокупности имеет вспомогательное значение, для более верной интерпретации полученных в ходе фундаментального исследования данных. Совокупная характеристика представлена в таблице 86.

Таблица 86

Характеристика пациенток, участвующих в исследовании метаболомного профиля

Показатель	Иа подгруппа n=25	Иб подгруппа n=52	Ив подгруппа n=48	Группа контроля n=55	p- value
	COVID-19 в I триместре	COVID-19 в II триместре	COVID-19 в III триместре	-	
Клинико-anamnestическая характеристика					
Возраст, лет ***	32 Q1-Q3 30,0 -36,0	33 Q1-Q3 29,0 -34,0	31 Q1-Q3 28,0 -35,0	33 Q1-Q3 29,0 -36,0	0,584
ИМТ, кг/м ² ***	26 Q1-Q3 25,0 -28,0	27 Q1-Q3 25,0 -29,0	27 Q1-Q3 25,0 -29,0	26 Q1-Q3 24,0 -29,0	0,365
Ожирение**	5 (20,0)	13 (25,0)	7 (14,6)	12 (21,8)	0,629
Первородящая**	6 (24,0)	16 (30,8)	16 (33,3)	19 (34,5)	0,805
Течение беременности, родов и пуэрперия					
COVID-19** -бессимптомно -легкое течение -среднетяжелое течение	6 (24,0) 17 (68,0) 2 (8,0)	7 (13,5) 37 (71,2) 8 (15,4)	14 (29,2) 26 (54,2) 8 (16,7)	-	0,282
Гипертензивные расстройства**	1 (4,0)	4 (7,7)	4 (8,3)	2 (3,6)	0,701
ГСД**	4 (16,0)	13 (25,0)	6 (12,5)	4 (7,3)	0,075
Срок родоразрешения, нед***	40 Q1-Q3 38,0 -40,0	40 Q1-Q3 39,0 -40,0	39 Q1-Q3 38,0 -40,0	40 Q1-Q3 39,0 -40,0	0,314
Абдоминальное оперативное родоразрешение**	7 (28,0)	11 (21,2)	14 (29,2)	18 (32,7)	0,389
Выписка из стационара, сутки***	3 Q1-Q3 3,0 -4,0	3 Q1-Q3 3,0 -4,0	3 Q1-Q3 3,0 -4,0	3 Q1-Q3 3,0 -4,0	0,765
Неонатальные исходы					
Средняя масса тела при рождении [#]	3396 ± 407 3228 – 3564	3559 ± 407 3446 – 3673	3470 ± 472 3333 – 3607	3481 ± 327 3393– 3569	0,390

Оценка по шкале Апгар, 1-я мин., балл***	8 Q1-Q3 8-8	8 Q1-Q3 8-8	8 Q1-Q3 8-8	8 Q1-Q3 8-8	0,863
Оценка по шкале Апгар, 5-я мин., балл***	8 Q1-Q3 8-9	8 Q1-Q3 9-9	8 Q1-Q3 9-9	8 Q1-Q3 9-9	0,055
Перевод в ОПН ¹ **	6 (24,0)	9 (17,3)	6 (12,5)	1 (1,8)	0,018* p _{1a} п/группа -контр. =0,007 p _{1б} п/группа -контр. =0,030
Геморрагический синдром**	2 (8,0)	4 (7,7)	6 (12,5)	1 (1,8)	0,218
Инфекционные осложнения**	2 (8,0)	4 (7,7)	4 (8,3)	2 (3,6)	0,757
<p>Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)</p> <p>** Данные представлены как абсолютные значения и % соотношение; <i>используемый метод: Хи-квадрат Пирсона</i></p> <p>*** Данные представлены как медиана и нижнего и верхнего квартилей; <i>используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса</i></p> <p># Данные представлены как средние арифметические величины и стандартного отклонения с 95% доверительным интервалом; <i>используемый метод: F–критерий Фишера</i></p> <p>1- Отделение патологии новорожденных</p>					

Аминокислотный профиль

При статистическом анализе полученных данных аминокислот (АК) плазмы венозной крови группы контроля и трех групп беременных, перенесших COVID-19 в I, II или III триместрах, позволил выявить ряд АК, концентрации которых достоверно значимо отличались при инфекции COVID-19 (рисунок 58).

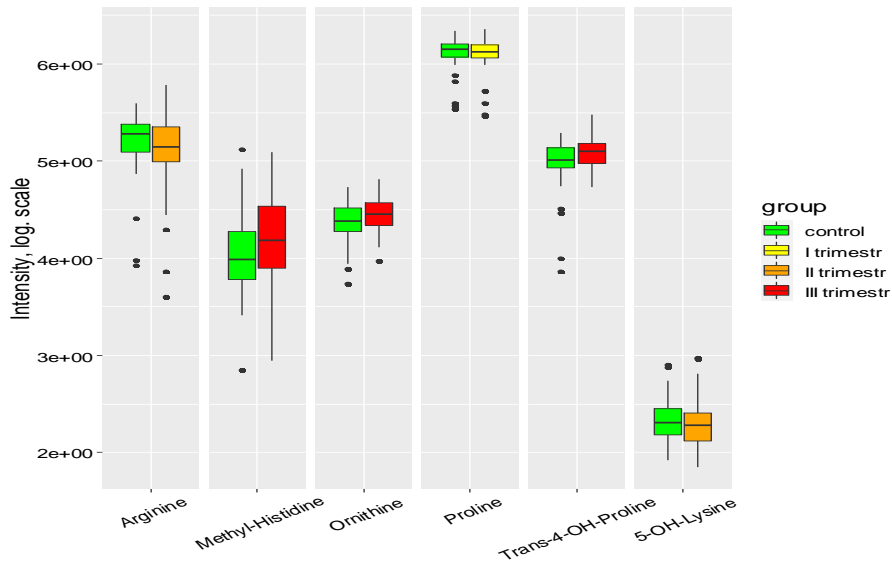


Рисунок 58. Аминокислоты плазмы венозной крови, отличающиеся при перенесенной инфекции COVID-19 во время беременности

Таблица 87

Аминокислоты венозной плазмы, статистически значимо отличающиеся в контрольной группе и при инфицировании в I триместре

Аминокислота	COVID-19	Контроль	P
Пролин	1,20e6(9,57e5;1,46e6)	1,41e6(1,19e6;1,6e6)	0,02

Таблица 88

Аминокислоты венозной плазмы, статистически значимо отличающиеся в контрольной группе и при инфицировании во II триместре

Аминокислота	COVID-19	Контроль	P
5-ОН-Лизин	1,22e2(7,90e1;1,80e2)	2,01e2(1,34e2;2,74e2)	0,002
Аргинин	1,26e5(8,69e4;1,87e5)	1,9e5(1,25e5;2,38e5)	0,03

Таблица 89

Аминокислоты венозной плазмы, статистически значимо отличающиеся в контрольной группе и при инфицировании в III триместре

Аминокислота	COVID-19	Контроль	P
Орнитин	2,85e4(2,17e4;3,72e4)	2,43e4(1,87e4;3,29e4)	0,04
Транс-4-ОН-Пролин	1,25e5(9,49e4;1,53e5)	1,03e5(8,54e4;1,38e5)	0,04
Метилгистидин	1,52e4(7,91e3;3,46e4)	9,68e3(6,05e3;1,89e4)	0,04

Полученные результаты указывают на статистически достоверное снижение относительной концентрации в группах, перенесших COVID-19 в I и во II триместрах *Аргинина*, *Пролина* и *Лизина*, при повышении уровня *Метил-гистидина*, *Орнитина* и *Пролина* в группе, перенесшей COVID-19 в III триместре (таблица 87, 88, 89). При анализе полученных данных сравнения групп, перенесших COVID-19 во время беременности (в I, II и III триместрах), между собой было зафиксировано увеличение относительной концентрации *Лизина* от I к III триместру, тогда как уровень *Пролина* резко снижался во II триместре с последующим увеличением в III триместре (рисунок 59, таблица 90).

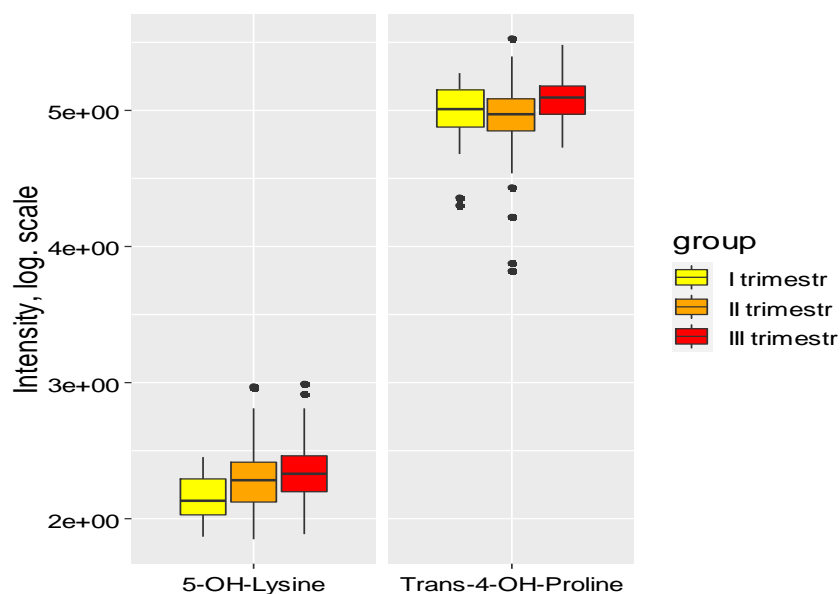


Рисунок 59. Аминокислоты венозной плазмы, статистически значимо различающиеся при разном времени инфицирования

Таблица 90

Аминокислоты венозной плазмы, статистически значимо различающиеся при разном времени инфицирования

Аминокислота	I триместр	II триместр	III триместр	P
5-ОН-Лизин	1,22e2(7,90e1;1,80e2)	1,60e2(9,98e1;2,50e2)	2,06e2(1,55e2;2,72e2)	0,001
Транс-4-ОН-Пролин	1,02e5(7,56e4;1,43e5)	9,46e4(7,17e4;1,22e5)	1,25e5(9,49e4;1,53e5)	0,01

Анализ полученных данных сравнения АК пуповинной плазмы группы контроля и трех групп беременных, перенесших COVID-19 в различные сроки беременности, позволил выявить ряд АК, концентрации которых статистически значимо отличались при COVID-19 (рисунок 60, таблица 91,92).

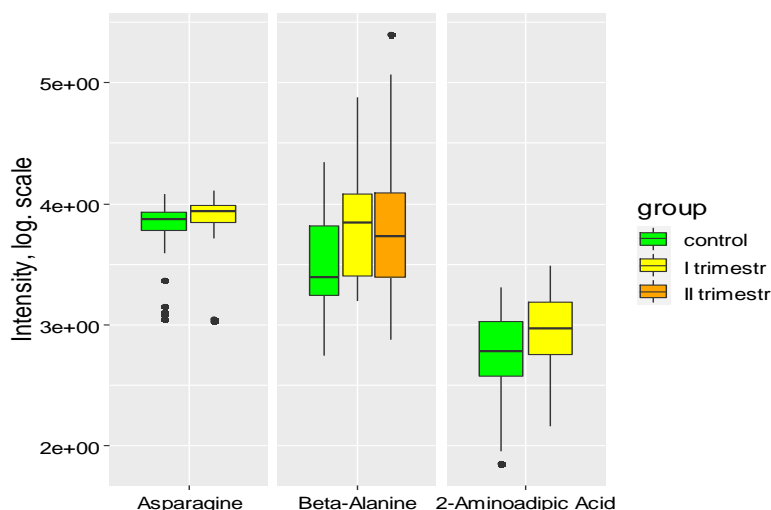


Рисунок 60. Аминокислоты пуповинной плазмы, статистически значимо различающиеся в группе контроля и при инфицировании в I и II триместрах

Таблица 91

Аминокислоты пуповинной плазмы, статистически значимо различающиеся в группе контроля и при инфицировании в I триместре

Аминокислота	Контроль	COVID-19	P
Аспарагин	8,63e3(6,93e3;9,59e3)	7,40e3(6,05e3;8,54e3)	0,04
Бета-Аланин	7,03e3(2,53e3;1,21e4)	2,45e3(1,76e3;6,6e3)	0,004
2-аминоадипиновая кислота	9,36e2(5,66e2;1,54e3)	5,96e2(3,72e2;1,06e3)	0,03

Таблица 92

Аминокислоты пуповинной плазмы, статистически значимо различающиеся в группе контроля и при инфицировании во II триместре

Аминокислота	COVID-19	Контроль	P
Бета-Аланин	5,37e3(2,48e3;1,24e4)	2,45e3(1,76e3;6,60e3)	0,003

Среди беременных, перенесших COVID-19 в I триместре, отмечается повышение относительной концентрации *Аланина* и *Аминомасляной кислоты*. Тогда как при сравнении только групп с COVID-19 в анамнезе относительная концентрация *Аминомасляной кислоты* нарастает в группе, переболевших во

II триместре, с резким падением в группе с инфицированием в III триместре. Так же отмечается снижение количество Цитруллина, Цистатионина и Фенилаланина в зависимости от времени заражения от I к III триместру (таблица 93, рисунок 61).

Таблица 93

Аминокислоты пуповинной плазмы, статистически значимо различающиеся при разном времени инфицирования

Аминокислота	I триместр	II триместр	III триместр	P
Цитруллин	1,49e4(1,27e4; 2e4)	1,28e4(1,04e4; 1,46e4)	1,26e4(1,01e4; 1,57e4)	0,0 2
Цистатионин	8,8e1(6,85e1;1, 64e2)	7,7e1(5,18e1;1, 17e2)	6,5e1(4,40e1;8, 90e1)	0,0 4
Фенилаланин	4,56e4(3,99e4; 5,10e4)	4,47e4(3,71e4; 4,83e4)	4,05e4(3,53e4; 4,45e4)	0,0 49
2-аминоадипиновая кислота	9,36e2(5,66e2; 1,54e3)	1,02e3(3,53e2; 1,32e3)	4,7e2(3,08e2;8, 48e2)	0,0 03

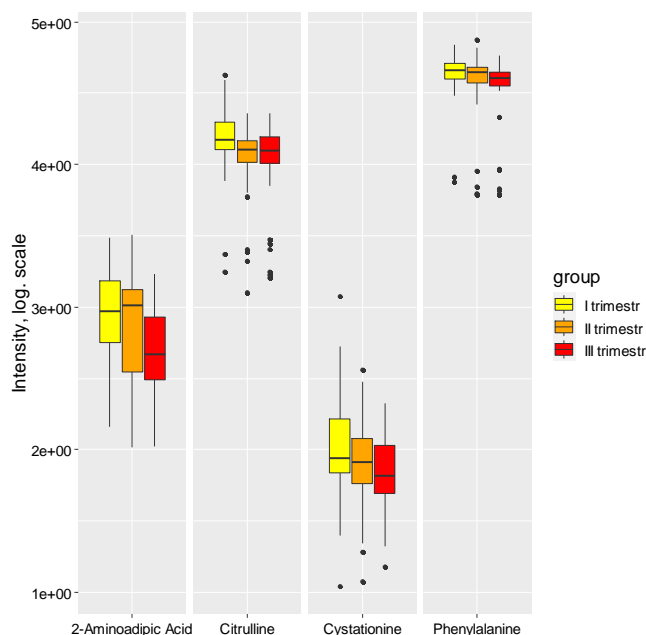


Рисунок 61. Аминокислоты пуповинной плазмы, статистически значимо различающиеся при разном времени инфицирования

Отдельный интерес вызывал анализ АК, полученные из амниотической жидкости, так как данная биологическая среда является непосредственным внутриутробным окружением плода и кумулирует в своем составе метаболиты, участвующие во всех процессах его развития. При сравнении групп, переболевших COVID-19 в трех триместрах беременности и группы контроля, выявлена статистически достоверное снижение относительной концентрации *Глицина* в группе с перенесенной инфекцией COVID-19 во II триместре (рисунок 62, таблица 94).

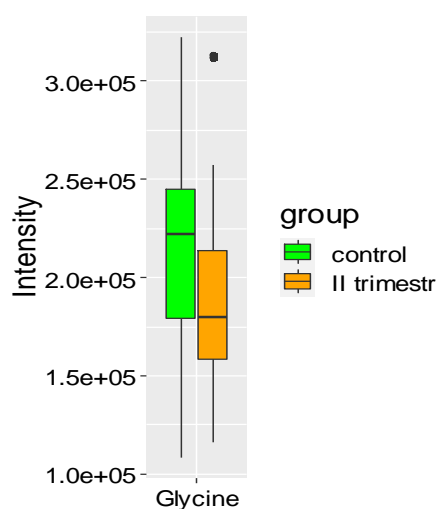


Рисунок 62. Аминокислоты амниотической жидкости, статистически значимо отличающиеся в контрольной группе и при инфицировании во II триместре

Таблица 94

Аминокислоты амниотической жидкости, статистически значимо отличающиеся в контрольной группе и при инфицировании во II триместре

Аминокислота	COVID-19	Контроль	P
Глицин	2,22e5(1,79e5;2,45e5)	1,8e5(1,58e5;2,14e5)	0,002

При статистическом анализе полученных результатов аминокислот амниотической жидкости в трех группах беременных, переболевших инфекцией COVID-19 в I/II/III триместрах (в зависимости от времени заражения), позволил выявить три аминокислоты, концентрации которых

достоверно снижались во II триместре: *Аминомасляная кислота*, *Цитруллин* и *Глицин* (рисунок 63, таблица 95).

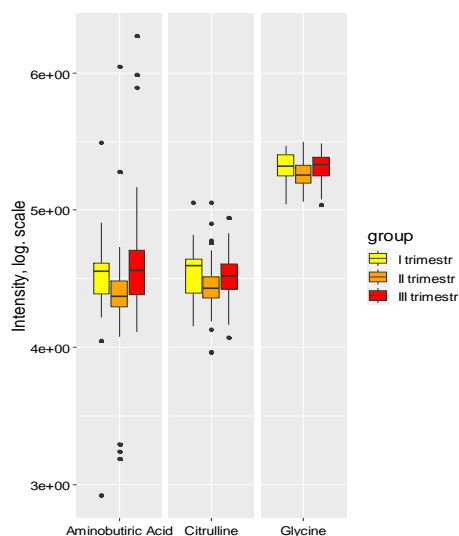


Рисунок 63. Аминокислоты амниотической жидкости, статистически значимо различающиеся при разном времени инфицирования

Таблица 95

Аминокислоты амниотической жидкости, статистически значимо различающиеся при разном времени инфицирования

Аминокислота	I триместр	II триместр	III триместр	P
Цитруллин	3,96e4(2,5e4; 4,43e4)	2,72e4(2,31e4;3,27 e4)	3,29e4(2,66e4;4,05 e4)	0,01
Глицин	2,09e5(1,78e5;2,54 e5)	1,8e5(1,58e5;2,14e 5)	2,16e5(1,78e5;2,44 e5)	0,03
Аминобутиринов ая кислота	3,57e4(2,48e4;4,12 e4)	2,35e4(1,99e4;3,07 e4)	3,63e4(2,42e4;5,07 e4)	0,00 1

Таким образом, опираясь на полученные результаты, мы можем отметить наличие взаимосвязанные изменения относительной концентрации ряда АК в системе мать-плод, указывающие на зависимость обменных процессов как в организме матери, так и плода, и их отклонения после перенесенной инфекции COVID-19.

ГЛАВА 11. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Новая коронавирусная инфекция 2019 внесла масштабные изменения не только в систему здравоохранения, но и в жизнь каждого человека. Появление нового коронавируса (SARS-CoV-2) в человеческой популяции нанесло огромный урон и стало одним из величайших кризисов общественного здравоохранения за последние десятилетия. Мировое общество было не готово к появлению SARS-CoV-2 и к его серьезному, молниеносному, широкому распространению, а также тяжелым последствиям. Однако незамедлительное реагирование на пандемию COVID-19, в том числе усилия, предпринятые ВОЗ, правительствами всех стран, региональными органами здравоохранения, глобальными исследователями, фармакологическими компаниями, работа волонтерских организаций, открытый обмен информацией, масштабные санитарно-просветительные кампании и осознание личной ответственности каждого человека повысили устойчивость общественного здравоохранения, помогли смягчить социальные последствия и взять под контроль пандемию. Открытые исследования, включающие публикации вирусного генома, участие промышленности в разработке и проверке вакцин-кандидатов в клинических исследованиях на пациентах, а также быстрое одобрение новых диагностических тестов и вакцин — все это в течение короткого времени (насколько это было возможно) помогло снизить негативное влияние SARS-CoV-2. Пандемия стала лакмусовой бумагой и выявила как способность реагировать, так и «Ахиллесову пяту» в обеспечении и готовности к событиям подобного масштаба.

Эволюция взглядов о влиянии инфекции COVID-19 на уязвимые группы населения, в том числе беременных, менялась вместе с мутацией вируса и появлением новых данных. Первые отчеты случаев COVID-19 у беременных показали, что клинические проявления COVID-19 у беременных аналогичны характеристикам небеременных взрослых. Не было доказательств того, что беременные с COVID-19 более склонны к развитию тяжелой пневмонии, чем небеременные. Полученные результаты не показали повышенного риска

самопроизвольного аборта, самопроизвольных преждевременных родов, доказательств вертикальной передачи SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности [164].

Однако в июле 2020 года группа авторов из Ирана впервые опубликовали отчет 7 случаев летального исхода у беременных, наступившего в результате тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [94].

Позднее в сентябре 2020 года был опубликован мета-анализ, доказывающий, что беременные и родильницы с COVID-19 с большей вероятностью будут госпитализированы в отделение интенсивной терапии или нуждаться в искусственной вентиляции легких, будут иметь преждевременные роды и повышенный риск летального исхода [91].

В нашем исследовании мы оценили клинико-anamнестические данные, особенности течения инфекции COVID-19, особенности родоразрешения и послеродового периода у 215 беременных (I основная группа) и сравнили полученные данные с 89 беременными из группы контроля (беременность не осложнилась инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2). Мы определили факторы риска, ассоциированные с тяжелым течением инфекции, а также проанализировали случаи тяжелого течения инфекции, закончившиеся материнской смертью. Дополнительно оценили неонатальные исходы новорожденных у матерей с перенесенной инфекцией COVID-19 во время беременности, морфологические особенности плацентарной ткани и вероятность внутриутробной передачи вируса. Фундаментальная часть работы представлена метаболомным анализом и эпитоп-специфическим иммунологическим ландшафтом грудного молока женщин, переболевших инфекцией COVID-19 во время беременности.

Наше исследование когорты с перенесенной инфекцией COVID-19 во время беременности не выявило статистически значимых ($p > 0,05$) факторов риска повышенной восприимчивости вируса SARS-CoV-2 среди беременных: возраст, в том числе старший репродуктивный, антропометрические данные, соматический, гинекологический, репродуктивный, наследственный,

аллергологический анамнез были сопоставимы между исследуемыми группами.

Данные национальных регистров для 107 627 беременных из Швеции и 81 195 беременных из Норвегии были использованы для выявления факторов риска восприимчивости SARS-CoV-2. Авторы заявили об отсутствии связи между положительным результатом теста на SARS-CoV-2 и возрастом беременной [165]. **John Allotey et al.** не показали связи между паритетом и восприимчивостью SARS-CoV-2, что также согласуется со шведскими данными и нашей работой [91].

В популяционном исследовании из Швеции и Норвегии было показано, что избыточная масса тела или ожирение связаны с увеличением на 20–50% вероятности положительного результата теста на COVID-19 [165].

В нашей работе мы также анализировали нарушения жирового обмена и показали, что беременные из I основной группы достоверно чаще ($p=0,010$) имели данное отклонение (74,9%) по сравнению с группой контроля (25,1%). Нарушение жирового обмена встречалось в 1,98 раза чаще у пациенток, заболевших COVID-19 во время беременности, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,169 – 3,379). Оценка структуры показала, что во всех группах чаще всего наблюдалась избыточная масса тела.

Таким образом, беременные, по-видимому, не более и не менее подвержены заражению инфекцией, чем население в целом [166].

Анализ течения беременности показал, что у пациенток, беременность которых осложнялась новой коронавирусной инфекцией, достоверно чаще были симптомы угрожающего выкидыша в I триместре ($p=0,010$), диагностирован ГСД ($p=0,004$ при сравнении течения II триместра, $p=0,005$ при сравнении III триместра), при этом не было связи с видом получаемой терапии ГСД ($p=0,229$).

В исследовании INTERCOVID также была выявлена связь с гестационным сахарным диабетом, но данная связь была сильнее у беременных, нуждающихся в терапии инсулином [99].

Беременные из Ib подгруппы статистически значимо чаще получали антибактериальную терапию ($p=0,023$) во II триместре, чем женщины из группы контроля, полученная разница была связана с лечением непосредственно самой инфекции, бессимптомной бактериурией и гестационного пиелонефрита, так перечисленные нозологии не встречались в группе контроля. При анализе получения антибактериальной терапии в III триместре мы получили статистически значимую разницу ($p=0,002$), пациентки из Ib подгруппы в 6,8% случаях принимали антибактериальные препараты (в 100% в связи с новой коронавирусной инфекцией), при этом женщины из остальных подгрупп указанную терапию не получали.

Дефицит железа широко распространен особенно у женщин репродуктивного возраста и в основном вызван менструальной кровопотерей и недостатком потребления продуктов, богатых железом [6]. Эта проблема обостряется во время беременности. Женщины нуждаются в железе и фолиевой кислоте, чтобы удовлетворить не только свои собственные потребности, но и потребности растущего плода. Потребность в железе у беременных составляет 500-800 мг в сутки. Несмотря на то, что во время беременности возникает «физиологическая анемия», которая связана с увеличением объема циркулирующей крови и служит для усиления плацентарной перфузии за счет снижения вязкости материнской крови и облегчения доставки кислорода и питательных веществ к плоду, однако, если беременным не хватает определенных нутриентов, то они не смогут обеспечить их поступление плоду в необходимых количествах. С патофизиологической точки зрения концентрация гемоглобина является критическим показателем способности крови переносить кислород. В результате анемия может еще больше ухудшить транспорт кислорода к периферическим тканям у пациентов с COVID-19, у которых имеется базовая повышенная потребностью в кислороде при развитии пневмонии[167].

Мы определили, что анемия является фоновым состоянием, с которым ассоциировалось заболевание COVID-19. При анализе встречаемости анемии

в I триместре внутри I основной группы мы получили достоверную разницу. Исходя из полученных данных, анемия зафиксирована в 9,3% случаях в Ia подгруппе и не встречалась в Ib и Iv подгруппах ($p_{Ia \text{ подгруппа} - Ib \text{ подгруппа}} = 0,011$; $p_{Ia \text{ подгруппа} - Iv \text{ подгруппа}} = 0,011$). При анализе встречаемости анемии во II триместре было выявлено, что беременные, которые заболели COVID-19 во II триместре, достоверно чаще диагностировали анемию (19,0%), чем у беременных, заболевших в I (7,0%), и в III триместрах (5,7%). Таким образом, анемия является модифицированным фактором, которая может повышать уязвимость беременных к SARS-CoV-2, а своевременное лечение анемии на прегравидарном этапе или во время беременности должно способствовать повышению устойчивости к SARS-CoV-2.

Инфекция COVID-19 во время беременности может быть вовлечена в патогенез развития преэклампсии. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку после того, как N-концевая часть вирусного S- белка связывается с рецептором АПФ2 клеточной мембраны. Рецептор АПФ2 является важным компонентом РАС-системы, которая превращает ангиотензин II в ангиотензин 1-7. РАС участвует в регуляции маточно-плацентарного кровотока за счет баланса сосудосуживающих и сосудорасширяющих путей [168]. Связывание вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 подавляет систему РАС со подавлением сосудорасширяющего компонента, тем самым оставляя без сопротивления сосудосуживающие и провоспалительные эффекты ангиотензина II. Эти изменения в РАС могут играть роль в патофизиологии преэклампсии [145,169, 170,171].

По мнению **Cara S Wetcher et al.**, инфекция COVID-19 не связана с повышенным риском развития гипертензивных расстройств во время беременности (ХАГ, ГАГ, ПЭ, эклампсия) [172].

Однако в систематическом обзоре и мета-анализе было показано, что у пациенток с инфекцией SARS-CoV-2 во время беременности вероятность развития преэклампсии была значительно выше (62%), чем у женщин без инфекции SARS-CoV-2 во время беременности. Заражение SARS-CoV-2 во

время беременности было связано со значительным увеличением вероятности преэклампсии с тяжелыми клиническими симптомами, эклампсии и HELLP-синдромом[145].

Учитывая, что ряд авторов считают, что гипертензивные расстройства во время беременности, повышают вероятность заболеванием новой коронавирусной инфекцией, а другие утверждают, что ХАГ, ГАГ и ПЭ являются лишь фактором тяжелого течения COVID-19, мы оценили распространённость упомянутых нозологий в нашем исследовании. Гипертензивные расстройства в I основной группе (7,0 %) и группе контроля (3,4%) по частоте встречаемости были сопоставимы ($p=0,225$). Несмотря на то, что при анализе встречаемости преэклампсии мы не выявили достоверной разницы, но нельзя игнорировать факт, что ПЭ развивалась только у пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности.

Мы не выявили связи между задержкой роста плода и новой коронавирусной инфекцией ($p=1,000$), что согласуется с рядом исследований, в том числе мета-анализом [173], а также в нашей группе исследуемых беременных не была отмечена повышенная частота рождения детей малых для срока гестации. Наши результаты согласуются с недавним исследованием, в котором также не было обнаружено повышенного риска рождения маловесных для срока гестации детей[174].

Анализ срока родоразрешения показал, что пациентки, переболевшие COVID-19 во время беременности, имели медиану срока беременности достоверно ($p=0,033$) меньше (39 недель) по сравнению с группой контроля (40 недель). Полученные данные согласуются с **Fallach N. et al.**, которые показали, что средний гестационный срок у инфицированных COVID-19 пациенток составил 39 недель по сравнению с неинфицированными беременными - 40 недель ($p<0,001$) [175]. Похожие результаты получили **Namidi O.P. et al** в своем исследовании [176].

Широко известны негативные последствия преждевременных родов. При этом внимание ранним своевременным родом уделено

недостаточно. **Bulut O. et al** сравнили неонатальные исходы после ранних (37-38⁺⁶ недель) и поздних (39-41⁺⁶ недель) своевременных родов. У ранних доношенных новорожденных по сравнению с поздними доношенными был значительно более высокий риск респираторных заболеваний (13,2% против 6,3%; ОШ 2,28, $p = 0,001$), респираторного дистресс-синдрома (0,5% против 0%, $p = 0,001$), транзиторного тахипноэ новорожденных (11,2% против 4,6%; ОШ 2,72, $p = 0,001$), вентиляционной поддержки (1,4% против 0,4%; $p = 0,001$).

Мы выявили связь не только между перенесенной инфекцией COVID-19 во время беременности (связи с определенным сроком получено не было) и самопроизвольными преждевременными родами ($p=0,038$), но также нам удалось установить взаимосвязь ($p= 0,046$) между перенесенной новой коронавирусной инфекцией и ранними своевременными родами, которые достоверно чаще ($p=0,008$) происходили у пациенток из Ia подгруппы (40,0%), чем в группе контроля (18,2%).

Hughes B.L. et al. сообщили о наличие достоверной связи между преждевременными родами и перенесенной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, до 28 недель беременности[174].

Мы не выявили повышенную частоту оперативного родоразрешения у пациенток из I основной группы по сравнению с группой контроля ($p>0,05$). Но при анализе экстренности выполнения операции кесарева сечения мы получили достоверную разницу ($p=0,002$). Пациентки, переболевшие COVID-19 во время беременности, родоразreshались чаще по экстренным показаниям. В нашем исследовании в I основной группе длительность операции кесарева сечения была больше ($p=0,005$), что, по-видимому, связано в том числе с повышенной кровоточивостью, т.к. чаще выполнялось наложение дополнительных гемостатических швов ($p=0,039$).

Анализ самопроизвольных родов (продолжительность (общая, I, II, III периодов), акушерский травматизм, ранние послеродовые осложнения) между исследуемыми группами не выявил особенностей, заслуживающих внимания.

При оценке послеродового периода мы не получили достоверной разницы в анализе количества койко-дней, распространенности анемии, в назначении утеротонической терапии, несмотря на то, что в I основной группе сократительная активность матки в верхней трети ($p=0,043$), средней трети ($p=0,008$), нижней трети ($p=0,009$) была хуже, чем в группе контроля. Таким образом, перенесенная новая коронавирусная инфекция в бессимптомной, легкой и среднетяжелой степени во время беременности не приводит к серьезным нарушениям течения пуэрперия.

Отдельное внимание мы уделили течению новой коронавирусной инфекции в различные триместры. В целом в 20,9% случаев инфекция протекала бессимптомно, в 79,1% имела симптоматическое течение. Мы выявили, что с увеличением триместра увеличивалась частота среднетяжелого течения (в I триместре -9,3%, во II - 14,3%, III -17%). Такая же тенденция наблюдалась при оценке стационарного лечения, так пациентки, заболевшие COVID-19 в I триместре, были госпитализированы в 8,8% случаев, во II триместре в 18,6%, в III триместре в 29% случаев. 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).

Наиболее частыми симптомами в I, II, III триместрах были лихорадка 58,1%, 56%, 51,1% соответственно, кашель 41,9%, 35,7% 35,2% соответственно. Аносмия/агевзия была третьим симптомом по частоте встречаемости в I и II триместрах (30,2% и 26,1%) и на втором месте во II триместре (50%). Анализ встречаемости пневмонии не выявил достоверной связи со сроком беременности на момент инфицирования SARS-CoV-2. По данным компьютерной томографии объем поражения легочной ткани соответствовал КТ1 или КТ2, не было случаев с КТ3 и КТ4. При этом уровень поражения более 25% (КТ2) встречался только во II и III триместрах. Не было случаев госпитализации в реанимацию и потребности в искусственной вентиляции легких.

Мы оценили наличие вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР, взятые у 32 беременных, родоразрешенных в COVID- госпитале на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. Академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, в день родоразрешения, из влагалища, а также амниотической жидкости, плаценты, молозива. Полученные результаты для всех образцов были отрицательные, однако у 11 (34,4%) больных SARS-CoV-2 был выявлен в ректальных мазках. Таким образом, вероятность антенатальной и интранатальной передачи вируса маловероятна.

В исследовании **de Medeiros K.S. et al** анализ образцов плаценты, грудного молока, пуповинной крови и околоплодных вод, полученных от беременных с новой коронавирусной инфекцией, также не выявил вирус SARS-CoV-2 [177].

МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ

Основываясь на данных за первые пять месяцев пандемии COVID-19, изначально предполагалось, что беременные не подвергаются большому риску неблагоприятных исходов при инфицировании SARS-CoV-2. Кроме того, уровень материнской смертности в результате воздействия SARS-CoV-2 на начальном этапе оставался на уровне до пандемии, а течение заболевания было в основном доброкачественным [171]. В отличие от этих первых исследований, более поздний анализ показал, что инфицированные беременные чаще попадали в реанимацию, нуждались в ЭКМО и умирали по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста [171].

Исторически складывается, что научное сообщество открыто с радостью и гордостью делится достижениями, однако, когда дело касается негативного опыта, то данная сторона раскрывается не так активно и достаточно сухо. Опубликованная информация, касающаяся материнской смерти от инфекции COVID-19, ограничивается отдельными отчетами разных стран (Страны Латинской Америки, Иран, Индия, Великобритания) [171,178–181], а имеющиеся мета-анализы основываются на небольшом количестве публикаций.

В нашей работе подробно проанализированы 220 случаев (II основная группа) тяжелого течения инфекции COVID-19, закончившиеся материнской смертью в Российской Федерации с начала пандемии до ноября 2021 года. Медиана возраста пациенток составила 33 года. При сравнении с группой благоприятного исхода (I основная группа) количество беременных старшего репродуктивного возраста (35 лет и более) встречалось достоверно чаще ($p=0,046$, 95% ДИ: 1,007-2,202) во II основной группе. Основными симптомами накануне или в день поступления в стационар были лихорадка (87,7%), кашель (75,5%), слабость (67,1%), одышка (32,7%).

Fabian Maza-Arnedo et al в своей работе оценили 447 случаев материнской смерти от COVID-19, которые произошли в странах Латинской Америки (Боливия, Гондурас, Парагвай, Колумбия, Перу, Доминиканская Республика, Коста-Рика, Эквадор). Авторы указали, что основными симптомами при поступлении в стационар были лихорадка (69%), кашель (59%), при этом одышка встречалась почти в 2,5 раза чаще, чем в нашей работе и составила 73%. Авторы пишут, что средний возраст составил 31 год, а в 25,3% случаев летальный исход наступил у женщин 35 лет и старше [171]. Аналогичные данные опубликованы в мета-анализе и подтверждаются нашими результатами [102].

В 50,9% случаев пациентки были госпитализированы в первые три дня от начала заболевания, в 33,6% на 4-6 день и в 15,5% на 7 и более день от появления первых симптомов. По данным компьютерной томографии накануне или в первые дни госпитализации поражение легочной ткани до 25% наблюдалось в 28,7% случаев, 25 – 50 % в 47,3%, 50 - 75% в 15,6 % случаев, более 75% в 1,2% случаев. Мы отметили, что в группе пациенток, госпитализированных в стационар на 7 и более день от начала заболевания КТ-4 (14,8%) диагностировалось чаще, чем при госпитализации в первые три дня (7,4%) или на 4-6 день (6,8%) от дебюта инфекции.

В 89,5% летальный исход наступил в послеродовом периоде, в 6,8% во время беременности, в 3,6% после самопроизвольного выкидыша.

Материнская смерть произошла в 71,8 % в III триместре, в 28,1% во II триместре беременности, не было зафиксировано фатального исхода в I триместре. Инфицирование SARS-CoV-2 в III триместре было статистически значимо связано с неблагоприятным исходом ($p < 0,001$). Аналогичные результаты получены **Fabian Maza-Arnedo et al.** Авторы сообщили, что в 99% летальный исход произошел в послеродовом периоде. В 52,1% летальный исход наступил у беременных, заболевших в III триместре, при этом в I триместре зафиксировано несколько случаев МС (3,9%) [171]. Данную тенденцию отметили **La Verde M et al**, которые указали, что большинство смертей произошло в послеродовом периоде (82,6%). [102].

Медиана срока беременности у пациенток, которые не были родоразрешены и у которых не произошел самопроизвольный выкидыш, составила 23 недели. У пациенток с неблагоприятным исходом в 76% произошли преждевременные роды. Роды на сроке менее 37 недель встречались достоверно чаще в группе с летальным исходом по сравнению с группой благоприятного исхода ($< 0,001$). Медиана срока родоразрешения (оперативное родоразрешение + самопроизвольные роды) в группе с летальным исходом составила 32 недели, при оперативном родоразрешении 33 недели, при самопроизвольных родах – 29 недель. **Fabian Maza-Arnedo et** в своем исследовании указывают, что медиана гестационного возраста составила 33 недели [171], а в мета-анализе **La Verde M et al** – 32 недели [102].

Так, наиболее частым осложнением среди акушерских исходов были преждевременные роды. Полученные нами результаты отражают мировые данные, в которых также отмечается высокая частота преждевременных родов на фоне коронавирусной инфекции [182–185].

Согласно мета-анализу, почти в 90% случаев беременных с инфекцией COVID-19 родоразрешали путем операции кесарево сечение [102].

В нашем исследовании среди родоразрешенных пациенток в 82,2% (162 женщин) летальный исход наступил после оперативного родоразрешения, из них 24 (14,8%) были прооперированы во II триместре, 138 (85,2%) в III

триместре, в 17,7% случаев (35 женщины) материнская смерть наступила после самопроизвольных родов, распределение между II и III триместрами было одинаковым. Таким образом, кесарево сечение наблюдалось достоверно чаще ($p < 0,001$). Оперативное родоразрешение в большинстве случаев (56,8%) было связано с дыхательными расстройствами, резистентными к проводимой терапии, при этом на фоне респираторных нарушений у беременной в 27,2% случаев развился дистресс-синдром у плода. По акушерским показаниям были родоразрешены 70 пациенток (43,2%), обращает на себя внимание, что основным показанием (в 68,5%) было внутриутробное нарушение состояния плода (48 случаев). Исходя из наших данных, дистресс-синдром плода встречался 37,2% (73 случая) среди родоразрешенных пациенток. Таким образом, тяжелое течение инфекции COVID-19 ассоциировано с преждевременным индуцированным родоразрешением.

Новорожденные, родившиеся у матерей на фоне тяжелого течения COVID-19, имели более низкие оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте – 6 и 7 баллов соответственно - по сравнению с беременными, которые на момент родов выздоровели - 8 и 9 баллов на 1 и 5 минуте соответственно.

Наши результаты согласуются с данными зарубежных коллег, которые отмечают более низкие оценки по шкале Апгар (менее 7 баллов на 1 минуте) у новорожденных у матерей с новой коронавирусной инфекцией [176].

Беременность осложнилась антенатальной гибелью плода у 50 женщин (27,5%) на фоне тяжелого течения инфекции, в 40 случаях гибель произошла во II триместре (80%), в 10 случаях (20%) в III триместре ($p < 0,001$). Случаев интранатальной гибели плода не было.

По результатам **Fabian Maza-Arnedo et** мертворождаемость произошла в 24,6% случаев [171].

В живом систематическом обзоре сообщалось, что у пациенток с COVID-19 риск мертворождаемости в 2,84 раза выше, чем у неинфицированных беременных [91].

Национальное исследование более 340 000 беременностей в Англии также выявило более высокий риск мертворождения (скорректированное ОШ 2,17, 95% ДИ:1,96 - 2,42) [186].

Медиана наступления летального исхода от появления первых симптомов составила 19 дней. Медиана количества дней от госпитализации в стационар до летального исхода составила 16 дней. При оценке количества дней от госпитализации до летального исхода у пациенток в трех группах была получена достоверная разница ($p < 0,001$). У пациенток, госпитализированных в первые трое суток от начала заболевания, медиана была достоверно больше и составила 17 дней по сравнению с пациентками, которые были госпитализированы на 4-6 день или на 7 и более день от начала инфекции, медиана которых была одинаковой и составила 12 дней. Таким образом, поздняя госпитализация ассоциирована с более коротким периодом до наступления летального исхода, что, по-видимому, связано с более тяжелым общим состоянием на момент госпитализации. Медиана количества дней от госпитализации до родоразрешения составила 6 дней. Медиана количества дней между родоразрешением и летальным исходом составила 8 дней, у пациенток с самопроизвольными родами – 9 дней, с оперативным родоразрешением - 8 дней. У женщин с самопроизвольным выкидышем летальный исход наступал в среднем через 4 дня. Мы оценили медиану дней между родоразрешением путем операции кесарева сечения и летальным исходом у пациенток, которых прооперировали во II и III триместрах, и получили статистически значимую связь ($< 0,001$). Так, при оперативном родоразрешении во II триместре медиана была меньше и составила 4 дня, а в III триместре 11 дней. Такая же тенденция была у женщин с самопроизвольными родами ($p = 0,038$) при родах через естественные родовые пути медиана составила 4 дня во II триместре, 16 дней в III триместре.

По данным **Fabian Maza-Arnedo et al** среднее время между появлением первых симптомов и смертью составило 14 дней, между госпитализацией в стационар и родами – 2 дня, медиана между родоразрешением и летальным

исходом - 7 дней. В 35,7% случаев летальный исход наступали в течение < 48 часов после родов [171].

La Verde M. et al в своей работе сообщают, что в среднем летальный исход наступал через 6 дней после родоразрешения [102].

В 100% случаев тяжелого течения инфекции пациентки были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, однако нами не был проведен анализ уровня медицинской организации, на котором проводилось лечение инфицированных пациенток.

В ряде отчетов указывается о низких показателях госпитализации, которые могут быть связаны с перегруженностью систем здравоохранения и нехваткой мест или аппаратуры для оказания интенсивной терапии. В бразильском исследовании сообщается, что отсутствие доступа к отделению интенсивной терапии варьировалось от 0,0% до 50,0%, а отсутствие аппаратов ИВЛ — от 0,0% до 51,5% [187,188].

Исследование, проведенное в Мексике, сообщило о семи случаях материнской смертности, и только две женщины были госпитализированы в реанимацию [189]. Аналогичные данные были показаны в когортном исследовании, проведенном в 18 странах: случаи материнской смерти от COVID-19 были сосредоточены в учреждениях из менее развитых регионов, что означает, что при неполной доступности комплексной интенсивной терапии COVID-19 во время беременности может привести к летальному исходу [182].

В исследовании **La Verde M. Et al.** отмечается, что при проведении компьютерной томографии грудной клетки признаки поражения легких было в 100% случаев. Поступление в реанимацию было связано с пятикратным увеличением риска смерти (ОШ 5,09, 95% ДИ 2,00–12,98, $I^2 = 56\%$), вне зависимости от потребности в респираторной поддержке (ОР 0,53, 95% ДИ 0,23–1,48, $I^2 = 95\%$) или искусственной вентиляции легких (ОР 4,34, 95% ДИ 0,96–19,60, $I^2 = 58\%$) [102].

Пневмония была диагностирована в 100% случаев у пациенток с тяжелым течением инфекции в нашей работе, на этом фоне ОРДС развился в 97,1% случаев. Потребность в искусственной вентиляции легких потребовалась в 92,3% случаев и в 4,5% случаев проводилась ЭКМО. Полиорганная недостаточность, сепсис, тромбоэмболия легочной артерии были диагностированы в 55,3%, 42,3% и 31,4% случаев соответственно. Таким образом, самой частой причиной материнской смерти от инфекции COVID-19 стал ОРДС, резистентный к проводимой терапии.

Сопутствующие заболевания, такие как бронхиальная астма, ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, считаются сильными факторами риска развития тяжелых осложнений COVID-19 во время беременности [91,190,191].

Сравнивая наши данные с другими исследованиями, в которых сообщалось о сопутствующих заболеваниях у беременных с летальным исходом от COVID-19, самая большая разница была замечена в встречаемости ожирения. В исследовании **Fabian Maza-Arnedo et al** сообщается о самом высоком уровне ожирения (49,4%). В большом исследовании, анализирующем 197 случаев материнской смертности в Мексике, показатель составил 16,4%, в исследовании, включавшем 124 беременных, умерших от COVID-19 в Бразилии, сообщалось о 21,3%, а в другом исследовании, включавшем 7 материнских смертей в Иране, сообщалось о 14,3%. Исследование, проведенное в Индии, включающее 34 материнских смерти, не сообщалось об ожирении [171,187,192]. **La Verde M et al** в своем мета-анализе отмечают, что ожирение удваивало риск летального исхода (относительный риск (ОШ 2,48, 95% ДИ 1,41–4,36, $I^2 = 0\%$) [102].

По нашим данным ожирение встречалось у 40,5% в группе летального исхода COVID-19 и было фактором, который повышал риск неблагоприятного исхода ($p < 0,001$), при этом ожирение II степени ($p = 0,034$) или III степени ($p = 0,003$) ухудшало прогноз. Таким образом, ИМТ равный 35 кг/м^2 или более

является прогностически неблагоприятным для беременных, инфицированных SARS-CoV-2.

Наше исследование усиливает доказательства, свидетельствующие о негативном влиянии гипертензивных расстройств во время беременности у пациенток с COVID-19. Согласно мета-анализу, COVID-19 связан со значительным риском преэклампсии [184]. Анализ МС в странах Латинской Америке показал, что в 19,7% случаях у пациенток были диагностированы гипертензивные расстройства [171].

В нашем исследовании мы определили, что наличие гипертензивных расстройств во время беременности встречалось почти у каждой третьей пациентки (30%), хроническая артериальная гипертензия в 15%, гестационная артериальная гипертензия в 8,2%, преэклампсия встречалась в 12,3%. При сравнении с группой благоприятного исхода было выявлено, что гипертензивные расстройства ($p < 0,001$), включая ХАГ ($p < 0,001$), ГАГ ($p = 0,027$), ПЭ ($p < 0,001$) достоверно связаны с летальным исходом.

Помимо ожирения, гипертензивных расстройств были и другие важные сопутствующие заболевания. Зарегистрированная частота сахарного диабета (гестационного или существующего ранее) в Бразилии была почти в три раза выше, чем в исследовании **Fabian Maza-Arnedo et al** [178]. В публикациях из Мексики и Ирана этот показатель был 11,3% и 14,3% соответственно, Индия сообщила о самом низком показателе - 5,9% [94,192,193].

В мета-анализе **La Verde M** не было обнаружено различий для гестационного сахарного диабета [102].

В нашей работе наличие ГСД в группе летального исхода было в 25% случаев и не было ассоциировано с неблагоприятным исходом ($p = 0,103$), однако если пациентке требовалась инсулинотерапия, то она входила в группу неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции ($p = 0,045$).

В проспективном мета-анализе было получено, что среди беременных с COVID-19 у ВИЧ -инфицированных на 67% повышался риск госпитализации в отделение интенсивной терапии и на 72% повышался риск необходимости

интенсивной терапии, таким образом, наличие ВИЧ-инфекции было фактором риска тяжелого течения. В нашем исследовании мы также получили данный вывод, однако, если критически подойти к оценке результата, то можно поставить полученную достоверность под сомнение. В группу летального исхода вошли беременные со всей Российской Федерации, получавшие лечение в инфекционных госпиталях, сравнение происходило с группой благоприятного исхода, в которую входили пациентки, переболевшие COVID-19, выздоровевшие и впоследствии родоразрешенные на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России. Согласно приказу № 689н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)" ВИЧ-инфицированные пациентки должны родоразрешаться в специализированных стационарах (в отделениях для лечения больных ВИЧ-инфекцией медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю "инфекционные заболевания"), возможность родоразрешение в стационарах общего профиля может происходить только при наличии заключения от инфекциониста, таким образом, вероятность того, что беременная с ВИЧ-положительным статусом будет родоразрешена на базе Центра изначально крайне низкая, и мы вынуждены скептически рассматривать полученный результат в рамках нашей работы [194].

Согласно нашим результатам, мы можем визуализировать портрет беременной, которая будет иметь высокий риск неблагоприятного исхода в случае инфицирования SARS-CoV-2 и получаем, что это пациентка возраста 35 лет или старше, с ИМТ >30 кг/м², соматический анамнез отягощен хронической артериальной гипертензией или у которой на фоне беременности развивалась артериальная гипертензия, или инсулинозависимый гестационный сахарный диабет.

НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Большинство опубликованной информации касается новорожденных у матерей с положительным тестом на SARS-CoV-2 на момент родов. Мы

оценили краткосрочные исходы 215 новорожденных, подвергшиеся воздействию SARS-CoV-2 внутриутробно, чьи матери на момент родов имели отрицательный ПРЦ –тест на COVID-19, и сравнили с 89 новорожденными из группы контроля.

Медиана массы тела при рождении составила 3430 грамм, длина тела - 52 см в I основной группе, данные показатели не имели существенной разницы по сравнению с группой контроля (масса тела -3434 грамма, длина тела- 53 см). Мы не выявили отклонений в массе тела при сравнении с группой контроля, так в 80,4% и 87,6% ($p=0,113$) случаев новорожденные имели нормальную массу тела в I основной группе и группе контроля соответственно, в 17,2% и 11,2% имели крупный вес к сроку гестации, в 1,1% и 0,9% родились маловесными к сроку гестации. Низкая масса тела и очень низкая масса тела в 0,9%, экстремально низкая масса тела в 0,5%. Несмотря на то, что новорожденные с данными весовыми показателями наблюдались только в I основной группе, достоверной разницы получено не было ($p>0,05$)

В живом систематическом обзоре и мета-анализе сообщается, что во время пандемии наблюдалось небольшое увеличение средней массы тела при рождении по сравнению с допандемическим периодом. Не было никакой разницы в шансах рождении новорожденных с низкой массы тела, очень низкой массы тела или экстремально низкой массы тела [195].

Emily R. Smith et al не обнаружили никакой связи между инфекцией SARS-CoV-2 во время беременности и рождением маловесного для гестационного срока. Исследование INTERCOVID, одно из немногих опубликованных исследований, посвященных изучению аналогичных исходов, имеет соответствующие результаты [173].

Недоношенными родились 7,0% новорожденных из I основной группы, данный показатель был достоверно больше, чем в группе контроля (1,1%). При этом инфицирование в I триместре повышало этот риск ($p=0,039$).

Согласно мета-анализу, новорожденные у матерей с инфекцией SARS-CoV-2, имели значительно более высокий риск родиться недоношенными,

авторы не разделяли генез (спонтанные или ятрогенные) ПР [163]. Эти результаты согласуются с другими исследованиями. Основываясь на 18 исследованиях в живом систематическом обзоре, COVID-19 во время беременности связан с повышением риска преждевременных родов на 47%. В исследовании INTERCOVID женщины, инфицированные SARS-CoV-2, имели аналогичный повышенный риск преждевременных родов [182].

Samantha N Piekos et al в своем исследовании построили прогностическую модель с использованием машинного обучения у беременных, инфицированных COVID-19. Самым сильным прогностическим параметром стал срок беременности на моментом болезни: пациентки, которые родили раньше срока, как правило, были инфицированы SARS-CoV-2 на ранних сроках беременности ($p < 0,01$) [196].

Однако имеются и другие результаты, которые контрастируют с описанными выше. **Noga Fallach et al** в своей работе отметили, что значительно более высокая частота ПР наблюдалась у женщин, инфицированных в течение третьего триместра (5,8%), по сравнению с их неинфицированными женщинами (2,3%) [175].

Мы получили, что средняя оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте была 8 и 9 баллов соответственно в обеих группах.

В исследовании **Marie C. Smithg et al** сравнили оценки по шкале Апгар между двумя группами: роженицами, имеющие ПЦР-положительный тест на SARS-CoV-2 и роженицами, которые переболели COVID-19 во время беременности и имели отрицательный тест). Результаты были одинаковыми в обеих группах со средним баллом на 1 минуте - 8, на 5 минуте – 9 [197].

В большинстве случаев новорожденные из родильного зала были переведены в отделение физиологии новорожденных в 89,8% и 97,8% из I основной группы и группы контроля соответственно, в отделение хирургии новорожденных в 2,3% из I основной группы и ни один новорожденный из группы контроля, в ОРИТН в 7,9% и 2,2% случаев из I основной группы и группы контроля соответственно. Нами было выявлено, что новорожденные

из I основной группы достоверно чаще ($p < 0,001$) переводились в ОПН (15,8%), чем новорожденные из группы контроля (2,2%)

При анализе показателя «здоров» в выписном эпикризе новорожденных, была получена статистически значимая разница ($p < 0,001$). Мы выявили, что шансы показателя «здоров» в I основной группе были ниже в 4,93 раза, по сравнению с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,203; 95% ДИ: 0,108 – 0,381). Наблюдаемая разница прослеживалась между всеми подгруппами и группой контроля.

Нами было выявлено, что новорожденным из I основной группы по сравнению с группой контроля достоверно чаще диагностировался геморрагический синдром (10,7% vs 2,2%), ВЖК (7,4% vs 1.1%), инфекция, специфичная для перинатального периода (5.6% vs 0%), церебральные кисты (8,8% vs 2,2%), МПС (16,7% vs 6,7%). Среди ВПР, диагностированных до инфицирования, встречались: кистозно-аденоматозная мальформация легких в 2 случаях, мегауретер в 1 случае, врожденная диафрагмальная грыжа в 1 случае, диастематомиелия в 1 случае, пиелэктазия в 4 случаях.

Геморрагический синдром ($p=0,015$), ВЖК ($p=0,039$), ВПР ($p=0,010$) чаще встречались у новорожденных из Ia подгруппы (COVID-19 в I триместре), чем в группе контроля, а инфекция специфичная для перинатального периода ($p=0,014$), кисты сосудистого сплетения ($p=0,018$), МПС ($p=0,009$) у новорожденных из IIIa подгруппы (COVID-19 в триместре), чем в группе контроля. Не было выявлено статистически значимых отклонений у новорожденных с внутриутробным влиянием инфекции COVID-19 во втором триместре, которые оказались условно защищенными от воздействия вируса.

У 2 новорожденных наступил летальный исход (0,9%). В одном случае не было связи с инфекцией COVID-19, так как порок развития (врожденная левосторонняя диафрагмальная грыжа) выявлен на II ультразвуковом скрининге до инфицирования SARS-CoV-2. Летальный исход наступил в результате тяжелого течения основного заболевания и развившихся

осложнений (ОРДС, дыхательная недостаточность 3 степени, правосторонний пневмоторакс, бронхолегочная дисплазия тяжелого течения, недостаточность кровообращения IIб-III степени, ДВС-синдром, легочное желудочное кровотечение, тромбоз нижней полой вены, реканализация, острая почечная недостаточность, врожденная пневмония, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС). Второй случай подробнее описан ниже в рамках вертикальной трансмиссии SARS-CoV-2.

В двух больших регистрах (PAN-COVID, Великобритания и AAP-SONPM, США) сообщается, что неонатальная смерть произошла у 2/614 (0,3%) новорожденных у женщин с подтвержденной инфекцией в исследовании PAN- COVID и у 8/2431 (0,3%) в исследовании AAP-SONPM [189]. Таким образом, не было выявлено тяжелых неблагоприятных исходов у новорожденных с внутриутробным воздействием вируса SARS-CoV-2 с бессимптомным, легким и среднетяжелым течением.

ВЕРТИКАЛЬНАЯ ТРАНСМИССИЯ

Большой интерес в медицинском научном сообществе вызвал вопрос возможности внутриутробного заражения плода новой коронавирусной инфекцией. По данным литературы, вероятность вертикальной трансмиссии SARS-CoV-2 является низкой и в среднем колеблется от 0-2% [198].

Из-за отсутствия точных критериев, подтверждающих вертикальную трансмиссию, разные авторы публиковали противоположные данные. В связи с этим ВОЗ разработала классификацию¹¹ путей заражения COVID-19 и выделила: внутриутробный, интранатальный и постнатальный путь. При каждом варианте передачи, выделив несколько случаев: подтвержденный, возможный, маловероятный, сомнительный.

Большинство случаев заболевания новорожденных происходило после рождения в результате контакта с инфицированной мамой или медицинским персоналом с бессимптомным течением.

¹¹ WHO 7 February 2021; COVID-19: Scientific briefs Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2

Первый случай, подтвердивший возможность вертикальной трансмиссии вируса, был опубликован группой ученых из Франции. Первородящая на сроке беременности 35 недель и 2 дня поступила в стационар с лихорадкой и кашлем, которые появились за 2 дня до госпитализации. Инфекция COVID-19 была подтверждена лабораторно. До госпитализации беременность протекала без осложнений. Пациентка была родоразрешена путем операции кесарево сечение. Амниотическая жидкость была собрана и проанализирована на наличие вируса SARS-CoV-2, и тесты оказались положительными. Чтобы подтвердить вертикальную передачу, у новорожденного были взяты мазки из носоглотки, прямой кишки через 1 час после родоразрешения и повторно на 3 и 18 день. Тесты оказались положительными. Дополнительно был проведен анализ бронхоальвеолярного лаважа, который оказался положительным. На 3 сутки жизни у новорожденного появились признаки гипервозбудимости, нарушение толерантности к энтеральному питанию, опистотонус. УЗИ головного мозга и ЭЭГ отклонений не выявили. МРТ- исследование на 11-й день показала двусторонний глиоз белого перивентрикулярного вещества. Ребенок был выписан на 18 сутки жизни. Контрольный осмотр в возрасте 2 месяцев показал дальнейшую положительную динамику при оценке неврологического статуса.

Анализ плацентарной ткани методом ПЦР дал положительный результат на SARS-CoV-2. Вирусная нагрузка в образцах плаценты была выше, чем в амниотической жидкости и в крови матери и новорожденного

Это был один из редких случаев, подтвержденной вертикальной передачи SARS-CoV-2 с признаками поражения головного мозга, что показало нейроинвазивность и нейротропность вируса [199].

Reagan-Steiner S et al опубликовали данные внутриутробной передачи вируса у беременной с бессимптомным носительством. Повторнородящая 34 лет на сроке беременности 25 недель с отягощенным соматическим анамнезом (ожирение 3 степени, хроническая артериальная гипертензия) поступила в стационар в связи с развитием картины тяжелой ПЭ. Рутинно был взят тест на

COVID-19, который оказался положительным. Клинических признаков инфекции не было. На сроке беременности 25 недель 6 дней в связи с нарастанием тяжести ПЭ, беременная была родоразрешена, родился мальчик с оценкой по шкале Апгар 1/4/7 баллов. Ребенок был госпитализирован в ОРИТН. На рентгенограмме грудной клетки новорожденного были выявлены диффузные двусторонние затемнения без очаговой консолидации. У новорожденного развилась клиническая картина ОРДС. На рентгенограмме грудной клетки отмечалось прогрессирующее поражение легких. ПЦР на SARS-CoV-2 был положительный через 24 часа и 72 часа. На 4 сутки жизни наступил летальный исход. РНК вируса SARS-CoV-2 была обнаружена в тканях легких, сердца, селезенки, печени, плаценты. Учитывая крайнюю недоношенность новорожденного сложно оценить вклад инфекции COVID-19 и неонатального ОРДС в неблагоприятный исход. Но наличие РНК SARS-CoV-2 в легких указывают на то, что инфекция играла центральную роль в данном случае. Кроме того, после многократного введения сурфактанта состояние новорожденного не улучшалось. Таким образом, данный случай демонстрирует опасность бессимптомного течения инфекции у пациенток с нарушением функции плаценты в следствие тяжелой преэклампсии, что позволило вирусу пройти плацентарный барьер и инфицировать плод [200].

В нашей работе описан случай внутриутробной передачи инфекции во II триместре у пациентки без факторов риска больших акушерских синдромов. Беременность развивалась нормально, что подтверждается скрининговыми исследованиями в I и II триместрах. Однако через две недели после перенесенной инфекции COVID-19 на УЗИ выявлены задержка роста плода (3-й перцентиль), маловодие (ИАЖ-2,6), внутрижелудочковое кровоизлияние, диффузные изменения легочной паренхимы, гидроторакс, относительная кардиомегалия. Допплеровское сканирование показало наличие нулевого кровотока в пупочной артерии. Кроме инфекции SARS-CoV-2, других возможных причин развития столь тяжелой плацентарной недостаточности у беременной не было. В течение 4 недель динамического наблюдения плодово-

плацентарный кровоток ухудшился до критических показателей, в связи с чем было выполнено экстренное оперативное родоразрешение. Таким образом, можно предположить, что в данном случае инфекция SARS-CoV-2 была независимым фактором развития плацентарной недостаточности и тяжелой неонатальной патологии.

Выявленные изменения в плаценте согласуются с литературными данными о развитии материнской сосудистой мальперфузии у женщин с положительной реакцией на SARS-CoV-2, которая может привести к критическим нарушениям в системе мать-плацента- плод. Поэтому мы считаем, что инфекция SARS-CoV-2 явилась основной причиной развития поражения плаценты в нашем исследовании. Этот вывод подтверждается отсутствием выявления других патогенов, а также результатами ПЦР и масс-спектрометрии, свидетельствующими о наличии вируса SARS-CoV-2 в ткани плаценты и пуповинной крови. Кроме того, результаты нашего иммуногистохимического анализа показывают очевидную положительную цитоплазматическую экспрессию нуклеокапсида SARS-CoV-2 и спайкового белка SARS-CoV-2 (субъединица S1) в цитотрофобласте и синцитиотрофобласте, что является убедительным признаком вертикальной передачи инфекции от матери к плоду [201]. Этот вывод дополнительно подтверждается положительными результатами ПЦР в режиме реального времени плаценты и пуповинной крови на три гена SARS-CoV-2 и SARS-CoV-подобных вирусов.

Несколько более ранних публикаций показали наличие вирусной РНК и белка SARS-CoV-2 в плаценте [202–205]. В других исследованиях были обнаружены антитела иммуноглобулина класса М (IgM) у новорожденных, рожденных у матерей, положительных на SARS-CoV-2 [206]. Это вызывает опасения относительно возможности вертикальной трансмиссии, поскольку IgM не может проходить трансплацентарно. Эти знания дают нам ключ к подтверждению вертикальной передачи, однако ее легко опровергнуть, так как спайковый белок (S) имеет длину 12,5 нм может проходить трансплацентарно.

Таким образом, свободные S-белки могут преодолевать плацентарный барьер и вызывать иммунный ответ в виде синтеза IgM, что может интерпретироваться как внутриутробная инфекция [207]. Кроме того, развивающиеся поражения плаценты обычно приводят к ее тяжелым функциональным нарушениям и связаны с неблагоприятными акушерскими исходами, такими как задержка роста плода и гибель плода [208,209].

Следовательно, поражение плода и его последующая гибель, наблюдаемые в нашем исследовании, с большой вероятностью были связаны с плацентарными нарушениями, вызванные SARS-CoV-2. Развитие отложений околворсинчатого фибрина и обширные участки инфаркта ворсин обусловлены нарушением маточного кровообращения в плаценте, что закономерно вызывало гипоксию плода, а также привело к двусторонним внутрижелудочковым кровоизлияниям.

Помимо клинической и морфологической ценности, наши результаты также представляют собой первое подтверждение белков SARS-CoV-2 в инфицированной плаценте с помощью протеомики (ВЭЖХ-МС/МС). Триптические пептиды, идентифицированные в образце плаценты пациента с COVID-19, совпадают с основными пептидами из исследования [210]. Белок N, являющийся наиболее распространенным белком вириона, является лучшим кандидатом для идентификации SARS-CoV-2 с помощью масс-спектрометрии. Полученные результаты подтвердили потенциал масс-спектрометрических подходов для обнаружения SARS-CoV-2 в различных образцах, включая биологические жидкости и ткани.

Мы оценили вероятность вертикальной трансмиссии у новорожденных, родившихся в COVID- госпитале на базе ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. Сразу после рождения все новорожденные были изолированы от матерей до получения двух отрицательных тестов на COVID-19. Все новорожденные проходили тестирование на SARS-CoV-2 при рождении, на 3 и 10 сутки. В 100 случаев вирус SARS-CoV-2 не был обнаружен, соответственно случаев вертикальной трансмиссии

зарегистрировано не было. Клинических проявлений инфекции COVID-19, а также случаев перинатальной смертности также не было.

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Существует ряд инфекционных заболеваний наиболее опасных для плода такие как, токсоплазмоз, сифилис, а также цитомегаловирус, вирусы герпеса, краснухи, которые могут специфически поражать плаценту и вызывать поражения плода [14].

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-хозяина, взаимодействуя с рецептором АПФ-2, уровни которого повышены в матке и плаценте беременной. Это предположение впоследствии было подтверждено сообщениями о повышенной распространенности признаков децидуальной артериопатии у беременных с инфекцией SARS-CoV-2, что предполагает потенциальную связь между инфекцией и нарушением функции плаценты [144]. Потенциальные механизмы, ассоциированные с повышенным риском гибели плода во время беременности, могут быть в первую очередь объяснены вторичным действием вируса из-за плацентарной гипоперфузии, вызванной дыхательными и гемодинамическими нарушениями беременной на фоне инфекции. Учитывая, что вирусемия у пациенток с SARS-CoV-2 встречается редко, прямое поражение плаценты вирусом маловероятно [54,55,58]. Альтернативная гипотеза связывает повреждение плаценты с увеличением синтеза провоспалительных медиаторов, индуцированное вирусом. Инфекция COVID-19 сопровождается агрессивной воспалительной реакцией с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов, получившее название «цитокиновый шторм». Иммунный ответ хозяина на SARS-CoV-2 является гиперактивным, что приводит к чрезмерной воспалительной реакции. В этой парадигме воспалительная реакция может привести к повреждению плаценты и последующему возникновению гистопатологических аномалий. Кроме того, провоспалительный эффект инфекции может быть вызван подавлением ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая возникает из-за связывания вируса с рецептором АПФ-2. РАС

играет важную роль в регуляции маточно-плацентарного кровотока, обеспечивая гомеостаз в работе сосудорасширяющей и сосудосуживающей систем. Понижение активности РАС может привести к снижению уровня ангиотензина 1 и 7, вазоконстрикции и нарушению маточно-плацентарного [143].

Согласно данным литературы, отсутствуют специфические изменения в плаценте в результате воздействия вируса SARS-CoV-2 [144].

В нашем исследовании в 33,5% наблюдалась сосудистая мальперфузия, в 23,7% материнская сосудистая мальперфузия, в 16,7% плодовая сосудистая мальперфузия в плацентах, полученных от пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности. При этом материнская сосудистая мальперфузия (ишемия) наблюдалась чаще у пациенток, переболевших в среднетяжелой степени (45,2%), чем у тех, кто перенес инфекцию в бессимптомной (17,1%) и легкой степени тяжести (21%). Наиболее частыми проявлениями были инфаркты ворсинчатого дерева, отложение депозитов плодного фибриноида в межворсинчатом пространстве, а также преобладанием ангиогенеза с ветвлением сосудов. Преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов является компенсаторным механизмом, обеспечивающий адекватную перфузию плаценты и как следствие плода в ответ на гипоксию. При перенесенной инфекции COVID-19 в I триместре преобладание ангиогенеза с ветвлением сосудов встречалось в 62,8%, во II триместре в 47,6%, в III триместре в 50% случаев, а в группе контроля в 34,8%. Мы обнаружили, что воспалительные изменения (децидуит (12,1%), хориоамнионит (11,2%)) чаще обнаруживались в I основной группе, чем в группе контроля.

Полученные нами результаты аналогичны данным мировой литературы [211].

В мета-анализе, проведенном **Raffaella Di Girolamo et al**, отмечалась высокая частота материнской и плодовой мальперфузии, а также воспалительные изменения плацент. Авторы потенциально связали

повышенный риск мертворождения с обнаруженными плацентарными аномалиями [143].

В нашей работе мы отметили высокую частоту антенатальной гибели (27,5%) плода у пациенток с тяжелым течением инфекции COVID-19, закончившимся летальным исходом. В 80% случаев антенатальная гибель произошла во II триместре, в 20% в III триместре. Однако из-за отсутствия гистологических данных плацентарной ткани, не было возможности подтвердить или опровергнуть гипотезу авторов.

Инфекция COVID-19 может приводить к повреждению плаценты, снижая способность фетоплацентарной единицы адаптироваться к эпизодам уменьшения плацентарного кровотока, например, во время сокращений матки (в родах). Таким образом, повышенный риск компрометации плода связан не с вертикальной передачей инфекции, а с функциональным нарушением плаценты.

ГРУДНОЕ МОЛОКО

Вакцинация считается наиболее эффективной стратегией достижения коллективного иммунитета к инфекциям, включая COVID-19. Поскольку существующие вакцины нельзя вводить новорожденным, защита этой группы населения имеет особое значение. С другой стороны, в случае вирусных инфекций переливание реконвалесцентной крови [212] и введение терапевтических антител, особенно против SARS-CoV-2 [213–215], продемонстрировали значительные перспективы в качестве возможных решений. Грудное молоко выздоровевших женщин, содержащее антитела против вируса SARS-CoV-2, может иметь аналогичные положительные эффекты для детей, находящихся на грудном вскармливании. Учитывая высокий риск передачи вируса от инфицированной матери, использование донорского молока от матерей, переболевших COVID-19, для вскармливания вируснегативных детей может обеспечить необходимую защиту и позволит минимизировать негативные последствия искусственного вскармливания, вызванное изоляцией ребенка от биологической матери.

Хорошо известно, что вируснейтрализующая способность сыворотки коррелирует с уровнем RBD-специфических антител [216] и, возможно, что грудное молоко с высокими титрами таких антител может обеспечить аналогичный уровень защиты для детей грудного возраста. В связи с этим представляло большой интерес охарактеризовать иммунологический ландшафт антител в грудном молоке женщин, переболевших COVID-19, особенно в разные trimestры беременности.

Мы не обнаружили специфических IgG к SARS-CoV-2 ни в одном из образцов грудного молока, что согласуется с имеющимися данными [217] и противоречит другим результатам [153,218]. Исследование, которое продемонстрировало отсутствие специфических IgG к SARS-CoV-2 в грудном молоке [217], проводили на образцах молока женщин, выздоровевших от COVID-19, в последние недели беременности и сразу после родов. По всей вероятности, особенности физиологического состояния беременных являются причиной снижения уровня SARS-CoV-2-специфических IgG в сыворотке крови и, следовательно, в молоке до неопределяемых количеств. Однако в некоторых исследованиях [153,218] значительно большая доля тестируемых образцов молока была получена от женщин, инфицированных через несколько месяцев после родов;

В нашем исследовании IgG, специфичные к S-белку и его фрагментам, были обнаружены в грудном молоке в 46 и 80% случаев соответственно. Вероятно, образцы молока женщин, инфицированных после родов, сформировали пул преимущественно IgG-позитивных образцов.

Платформа для иммунологического скрининга молока у беременных уже предоставила однозначные доказательства наличия конформационно-зависимого RBD-специфического sIgA в ряде образцов грудного молока. К защитным элементам грудного молока относятся не только нейтрализующие антитела sIgA, но и CD8⁺ Т-клетки, накопление которых показано в кишечнике новорожденных [219,220].

Помимо элементов адаптивного иммунитета различные пептиды, лактоферрин, углеводные компоненты также окажут благотворное влияние на защитные функции новорожденного и помогут избежать нежелательных последствий, вызываемых искусственным вскармливанием. Таким образом, грудное вскармливание женщинами, переболевшими инфекцией COVID-19, будет важнейшим фактором защиты новорожденных за счет формирования пассивного иммунитета.

МЕТАБОЛОМНЫЙ ПРОФИЛЬ И COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Несмотря на большой интерес в научном сообществе, вызванный пандемией COVID-19, работы, посвященные масс-спектрометрии и оценке метаболомного профиля у беременных с новой коронавирусной инфекцией, а также с перенесенной инфекцией во время беременности практически отсутствуют.

Мы предположили, что анализ биомолекул различных молекулярных классов (нуклеиновые кислоты, белки, липиды и другие метаболиты) позволит получить представление о изменении молекулярного ландшафта, вызванного вирусом SARS-CoV-2 у беременных, и облегчит понимание факторов, связанных с течением инфекции на фоне беременности.

Оценка метаболомного профиля у беременных была разделена условно на 2 этапа: у беременных в острую фазу инфекции COVID-19, а также после перенесенной инфекции COVID-19 в различные сроки беременности.

Полученные нами результаты на первом этапе свидетельствуют о достоверно значимом различии концентраций 8 аминокислот (АК) в амниотической жидкости (1-метилгистидин, 3-метилгистидин, аргинин, цистатионин, цистин, глутамин, гистидин, транс-4-гидроксипролин), 5 в плазме венозной крови (1-метилгистидин, лизин, цистин, глутаминадид и глутамин) и 4 в плазме пуповинной крови (1-метилгистидин, β -аланин, цистин, гистидин) между пациентками с инфекцией COVID-19 (острая фаза) и в группе контроля. Обращает на себя внимание, что концентрации 8 аминокислот были снижены у пациенток с COVID-19. Подобные изменения

концентраций АК были выявлены при оценке плазмы крови взрослых и детей с COVID-19[221]. Авторы работы искали подтверждение своей гипотезе о возможном снижении концентрации аргинина при COVID-19. Имеются данные, что эндотелиальная дисфункция играет большую роль в развитии повреждения легочной ткани, вызванной вирусом SARS-CoV-2 у детей и взрослых [222], а низкая биодоступность аргинина ассоциирована с развитием эндотелиальной дисфункции и дисрегуляции Т-клеток [223] и вносит вклад в патофизиологию многих заболеваний [224]. Действительно, у больных с инфекцией COVID-19 было обнаружено изменение концентрации аргинина. Кроме того, были значимо изменены и концентрации цитруллина, глутамина, аланина, глицина, гистидина, пролина и нескольких других АК, но авторы публикации не смогли объяснить механизмы данного эффекта [221]. Снижение концентрации АК было выявлено и при других патологиях [225] [226]

В нашем исследовании по данным анализа задействованности метаболических путей маркеров АК в плазме венозной крови матерей с инфекцией COVID-19 обнаружены статистически достоверное изменение биосинтеза аргинина, значимое изменение путей метаболизма d-глутамата и d-глутамина и метаболизма аспартата, аланина и глутамата. Условно незаменимая для человека АК аргинин является одной из наиболее метаболически универсальных АК и служит предшественником для синтеза мочевины, оксида азота, полиаминов, пролина, глутамата, креатина и агматина. Аргинин метаболизируется через сложный и строго регулируемый набор путей, которые остаются не до конца изученными как на уровне всего организма, так и на клеточном. Снижение концентрации аргинина в результате изменений активности аргиназы может избирательно изменять экспрессию определенных генов[227]. Нарушение экспрессии, ассоциированное с нарушением уровня аргинина в культивируемых клетках, известно уже более 40 лет [228]. На сегодняшний день установлено влияние аргинина на процессы регуляции и инициации экспрессии и транскрипции[229-231].

Научный интерес в нашем исследовании представляло сравнение аминокислот у беременных COVID-19 в амниотической жидкости, венозной и пуповинной плазме (трех средах), которые статистически значимо различаются по сравнению с группой контроля. Значимо различались концентрации двух аминокислот: 1-метилгистидина и цистина. Одной из двух аминокислот, для которых были выявлены различия сразу в трех средах, и обладающей высокой дифференцирующей значимостью, был L-цистин. Это неcodируемая аминокислота, представляющая собой продукт окислительной димеризации цистеина. В ходе посттрансляционной модификации белков она играет крайне важную роль в формировании и поддержании третичной структуры белков и пептидов и, соответственно, их биологической активности. Например, такие гормоны, как вазопрессин, окситоцин, инсулин и соматостатин приобретают биологическую активность после образования внутримолекулярных дисульфидных мостиков. Статистически значимая разница концентрации в амниотической жидкости и плазме венозной крови матери и пуповинной крови новорожденных от матерей с COVID-19 была выявлена для L-гистидин и его производного 1-метилгистидин. Особый интерес представляет тот факт, что в результате нашего исследования анализ задействованности метаболических путей маркеров-аминокислот в плазме пуповинной крови новорожденных от матерей с COVID-19 также продемонстрировал статистически значимое изменение путей метаболизма гистидина и дополнительно β -аланина. Встречающаяся в природе β -аминокислота β -аланин образуется путем деградации дигидроурацила и карнозина. Карнозин β -аланин и родственные дипептиды предотвращают перекисное окисление в мембранных системах, что позволяет считать их водорастворимым компонентом защитной системы клетки от окислительного повреждения наравне с жирорастворимыми мембраносвязанными антиоксидантами. Установлена их роль в деактивации активных форм кислорода и ненасыщенных альдегидов в реакциях перекисного окисления жирных кислот, входящих в состав мембран[232]. Проллиферативное действие

данных аминокислот реализуется, скорее всего, только в мышечной и нервной тканях, состоящих из неделящихся клеток, и для них характерен самый сильный окислительный метаболизм. Можно предположить, что в добавление к известным активностям по отношению к мышечной ткани данные аминокислоты могут способствовать регенеративному ответу и стимулируют пролиферацию нормальных (неопухолевых) клеток человека. Статистически значимая возможность влияния аминокислот с различающимися между исследуемыми группами концентрациями на метаболизм гистидина может демонстрировать связь между путем превращения гистидина с его декарбоксилированием и образованием гистамина и COVID-19 во время беременности.

Одна из 20 протеиногенных аминокислот, гетероциклическая α -аминокислота *L*-гистидин является одной из двух условно незаменимых аминокислот (наряду с аргинином). Первоначально считалось, что она незаменима только для детей. Остаток гистидина входит в состав активных центров множества ферментов. Гистидин является предшественником в биосинтезе гистамина. Гистамин играет важную роль в процессе воспаления и развития некоторых аллергических реакций. Гистидин способствует росту и восстановлению тканей, участвует в синтезе эритроцитов и лейкоцитов и в формировании миелиновых оболочек нервных клеток. Нехватка гистидина может ослабить слух, вызвать дегенеративные заболевания, такие как болезни Паркинсона и Альцгеймера.

Второй этап анализа метаболомного профиля был основан на полученных данных у пациенток с перенесенной инфекцией COVID-19 во время беременности. Согласно полученным результатам, мы можем отметить взаимосвязанные изменения относительной концентрации ряда аминокислот в системе мать-плод, указывающие на зависимость обменных процессов как в организме матери, так и плода, и их отклонения при инфицировании вирусом SARS-CoV-2.

Большой интерес представляло сравнение АК в амниотической жидкости, венозной и пуповинной плазме, которые достоверно отличаются в группе контроля и перенесенной инфекции COVID-19 во время беременности, так и при изолированном сравнении только групп, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности. В трех точках (амниотическая жидкость, плазма венозной и пуповинной крови), комплексно отображающих метаболом системы мать – плод, статистически значимо отличались при COVID-19 концентрации таких аминокислот, как *аргинина* и *лизина* в венозной плазме и *цитруллина* и *аминоадипиновой кислоты* в пуповинной плазме и амниотической жидкости.

Изменения концентрации аргинина были получены группой исследователей в 2021 году при исследовании плазмы крови взрослых и детей с COVID-19 [221]. Rees С.А. et al. в своем исследовании описали связь снижения концентрации аргинина при COVID-19 и, следовательно, его биодоступности с развитием эндотелиальной дисфункции и дисрегуляции Т-клеток. При COVID-19 как у взрослых, так и у детей именно эндотелиальная дисфункция играет роль в развитии повреждения легких [222.237]. Схожие данные о снижении относительной концентрации аргинина у беременных больных COVID-19 мы получили в острую фазу инфекции.

В нашем исследовании мы не только выявили снижение относительной концентрации аргинина в венозной плазме беременных, но и выявили сроки гестации, на которых отмечается наибольшее падение аргинина в организме пациентки, а именно II триместр. На фоне резкого снижения аргинина в венозной плазме матери во II триместре мы зафиксировали снижение относительной концентрации в пуповинной плазме и амниотической жидкости аминокислоты *цитруллин*. В амниотической жидкости зафиксировано резкое падение уровня цитруллина во II триместре с последующим нарастанием при заражении в III триместре, тогда как в пуповинной крови его относительная концентрация снижалась от I к III триместру. Интерес данного наблюдения заключается в связи двух

аминокислот: цитруллин является предшественником аргинина и метаболитом орнитинового цикла, превращая аминокетон и аммиак в мочевины. Биосинтез аргинина осуществляется из цитруллина под действием аргининсукцинатсинтазы и аргининсукцинатлиазы. Аргинин так же является одним из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена (в частности, в орнитинном цикле). Аргинин участвует в синтезе оксида азота (NO), участвующего в регуляции противовоспалительного эффекта, вазодилатации и стимуляции ангиогенеза, установлено его влияние на процессы регуляции и инициации экспрессии и транскрипции [229, 230]. Снижение концентрации аргинина может приводить к изменению экспрессии ряда генов [227].

Подобная закономерность была выявлена для *лизина* в венозной плазме и *аминоадипиновой кислоты* в пуповинной плазме при сравнении их относительной концентрации в группах, инфицированных COVID-19 в разных триместрах беременности, и группы контроля. Выявлено разнонаправленное изменение концентрации *аминоадипиновой кислоты* в пуповинной плазме и *лизина* в венозной плазме. Относительная концентрация *аминоадипиновой кислоты* увеличивается в I и II триместрах и резко падает в III триместре в пуповинной плазме, на фоне снижения во II триместре уровня Лизина по сравнению с группой контроля и последующего нарастания к III триместру при сравнении групп в зависимости от времени заражения в венозной плазме. Две выделенные в венозной и пуповинной плазме АК являются связанными метаболитами, а именно *аминоадипиновая кислота* образуется в тканях при распаде лизина. Таким образом мы видим отображение процессов активного распада лизина в организме матери, путем нарастания *аминоадипиновой кислоты* в пуповинной плазме во II триместре и обратных процессов в III триместре. Лизин – это незаменимая аминокислота. Ее дефицит приводит к снижению процессов синтеза белка и торможению роста и набора массы тела, иммунодефицитным состояниям.

Мы обратили внимание на выявленное разнонаправленное изменение концентрации *аминобутириновой кислоты* (или *гамма-аминомасляная*

кислота, ГАМК) в плазме пуповинной крови и амниотической жидкости: увеличение в I и II триместрах и резкое падение в III триместре в пуповинной плазме, на фоне резкого снижения во II триместре и последующего нарастания в III триместре в амниотической жидкости.

ГАМК – это биогенный амин, ингибитор медиатора центральной нервной системы, регулирующий процессы метаболизма в головном мозге и удаления из него токсических продуктов обмена. **Mojgan Masoodi et al.** в своей работе в 2022 году выявили специфические различия метаболических сигнатур плазмы крови при COVID-19. Выявленные метаболиты как липидного, так и аминокислотного профиля при COVID-19 по сравнению с контрольной группой дали статистически значимые различия. Анализ метаболических путей указал на задействованность метаболизма сфинголипидов, триптофана, тирозина, глутамина, аргинина и арахидоновой кислоты у пациентов с COVID-19. Важно, что относительная концентрация ГАМК в плазме была значительно снижена у пациентов с COVID-19, что позволило стратифицировать данных пациентов с высокой чувствительностью и специфичностью. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о серьезных нарушениях метаболомного профиля при COVID-19, а ГАМК может выступать в качестве потенциального биомаркера и терапевтической мишени при данном заболевании [238].

Одновременно с изменением относительной концентрации ГАМК во II триместре в амниотической жидкости, мы наблюдаем схожее снижение уровня *глицина*, являющегося нейромедиаторной аминокислотой. Глициновые рецепторы находятся в головном и спинном мозге. Глицин оказывает тормозящее действие на нейроны, путем снижения уровня глутаминовой кислоты с последующей активацией выделения ГАМК. Глицин способен связываться с NMDA – рецепторами и таким образом способствует передаче сигнала от возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата.

Таким образом можно предположить, что ключевыми механизмами, претерпевающими изменения в системе мать-плод на фоне COVID-19,

являются процессы азотистого обмена и регуляция синтеза белка с зависимыми модуляциями роста и набора массы тела плода. Тогда как на территории плода на первый план при инфицировании COVID-19 с большой вероятностью выходят процессы, обеспечивающие защиту головного мозга и удалению токсических продуктов обмена. В своей работе **Richetto J. et al.** в 2014 году описали связь пренатальной иммунной активации и связанным с ним изменениям в префронтальном ГАМК - ергическом транскриптом. Авторы на экспериментальной модели доказали влияние вирусного воздействия на организм беременной самки. Спектр нарушений включал измененные уровни экспрессии мРНК ферментов, регулирующих биосинтез γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) (глутаминовая декарбоксилаза 65 кДа, везикулярного переносчика ГАМК, альфа-субъединиц ГАМК рецептор ($\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$), а также транспортеры хлоридов, котранспортер 1 хлорида натрия и хлорида калия и котранспортер хлорида калия 2. Дополнительный вестерн-блоттинг подтвердил дефицит префронтальной экспрессии GAD65/GAD67 и везикулярного переносчика ГАМК на уровне белка. Интересно, что префронтальный ГАМК - ергический транскриптом был более сильно затронут у взрослых по сравнению с перипубертатным потомством, рожденным от матерей с ослабленным иммунитетом, и эти возрастные изменения в экспрессии ГАМК - ергических генов были параллельны началу дефицита рабочей памяти у взрослых. В совокупности данные подчеркивают критическое влияние пренатальных иммунных нарушений на долгосрочные ГАМК - ергические изменения, связанные с нейropsychиатрическими расстройствами пренатальной инфекционной этиологии[239].

Наиболее ярко данные процессы отображаются при инфицировании во 2 триместре. Вероятно, это связано с временем органогенеза для плода и его большой потребностью в «строительном материале» на фоне конкурирующего захвата аминокислот в «борьбе» с вирусной агрессией.

Метаболомный анализ показал, что, хотя беременные как с симптоматическим, так и с бессимптомным течением соответствовали

критериям выздоровевшим (тесты на COVID-19 были отрицательными) и не имели клинических симптомов, а также переболели на различных сроках беременности, многие из основных метаболитов не вернулись в норму к моменту исследования. Оказалось, что пациентки, независимо от срока перенесенной инфекции во время беременности, имели нарушения в аминокислотном ландшафте. Таким образом, даже после элиминации вируса SARS-CoV-2 из организма в период выздоровления необходимо дальнейшее диспансерное наблюдение. Наши результаты показали, что вирус может вызывать выраженные изменения в метаболоме амниотической жидкости и плазме пуповинной и венозной крови, что чревато риском нарушения программирования производства белковых молекул на всех уровнях системы мать–плод. При этом COVID-19 может никак не проявлять себя при рождении. Изменения метаболических процессов путем нарушения необходимого соотношения аминокислот на территории плода могут быть связаны с репликацией вируса, воспалительной реакцией хозяина и изменениями энергетического метаболизма, нарушением регуляции экспрессии и транскрипции белковых молекул. Оценка отдаленных последствий внутриутробного опосредованного воздействия COVID-19 на ребенка является важной задачей и приоритетным направлением в будущем.

Заключение

Пандемия COVID-19 – это не последнее противостояние между вирусами и людьми. Учитывая, что отсутствуют гарантии, защищающие человечество от возникновения новых вирусных пандемий, знание, что коронавирусы продолжают циркулировать, способны мутировать и вызывать новые вспышки, определило важность системного анализа и тщательного изучения влияния новой коронавирусной инфекции на течение беременности, акушерские и неонатальные исходы. Масс-спектрометрические методы обладают большими диагностическими и прогностическими возможностями, которые обеспечивают персонализированный подход лечения в будущем,

благодаря открытию новых звеньев патогенеза не только в целом, но и в таргентных группах населения, таких как беременные.

Уроки, извлеченные из пандемии COVID-19, имеют решающее значение для борьбы с будущими угрозами для человечества, особенно при появлении новых вирусных патогенов.

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 сохраняются 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, переболевшим 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 СОКРАЩЕНИЙ

Аббревиатура	Расшифровка
АПФ2	ангиотензин-превращающий фермент 2 типа
АК	аминокислота
ВВИ	варианты, вызывающие интерес
ВВО	варианты, вызывающие озабоченность
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВНР	врожденный порок развития
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ГАГ	гестационная артериальная гипертензия
ГСД	гестационный сахарный диабет
ИАЖ	индекс амниотической жидкости
ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
КС	кесарево сечение
КТ	компьютерная томография
НМГ	низкомолекулярные гепарины
МС	материнская смерть
ПРПО	преждевременный разрыв плодных оболочек
ПР	преждевременные роды
ПЭ	преэклампсия
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РДС	респираторный дистресс-синдром
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
УЗИ	ультразвуковое исследование
УПЭ	умеренная преэклампсия
ТПЭ	тяжелая преэклампсия
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия
ЭЭГ	электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. - М.,- 2021. – С. 171.
2. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов». Клинические рекомендации острые респираторные вирусные инфекции у взрослых.- 2014. - С. 69.
3. Посисеева Л. В., Кукса Д. С. Профилактика в акушерстве и гинекологии ОРВИ и беременность: возможности профилактики //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19. – №. 6. – С. 145-152.
4. Железникова Г. Ф., Иванова В. В., Монахова Н. Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. – Фолиант, 2007. Железникова Г.Ф. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. 2007. 253 с.
5. Кареткина Г. Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций //Лечащий врач. – 2009. – Т. 10. – С. 1-5.
6. Малышев Н.А., Шестакова И.В., Ющук Н.Д. Инфекционные болезни. Национальное руководство. 2-е издание. ГЭОТАР-Медиа, 2019.
7. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. Руководство по инфекционным болезням. 4-е издание. СПб: Фолиант, 2011.
8. Малиновская В.В. и др. Лечение острых респираторных инфекций у беременных // Акушерство и гинекология Новости. Мнения. - 2019. - С. 72–78.
9. Куклина Л.В., Кравченко Е.Н., Калыгина Н.Е. Акушерские и перинатальные исходы перенесенного гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у беременных в период эпидемии и их профилактика. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2018. - С. 18–

- 20.
10. Никифоров В. В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – №. 2 (52). – С. 87-93.
 11. Johns Hopkins University & Medicine, Coronavirus Resource Center [Electronic resource]. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/>.
 12. Subbaraman N. Pregnancy and COVID: what the data say // Nature. 2021.
 13. Papapanou M. et al. Maternal and Neonatal Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Pregnancy: An Overview of Systematic Reviews. 2021. Vol. 2019, № March 2020. P. 1–18.
 14. Silasi M. et al. Viral Infections During Pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. 2015. Vol. 73, № 3. P. 199–213.
 15. Meijer W.J. et al. Influenza virus infection in pregnancy: a review // ACTA Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 94. P. 797–819.
 16. Babarinsa I.A., Okunoye G.O., Odukoya O. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-1) and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infections in pregnancy – An overview // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. Elsevier owned, 2021. Vol. 263. P. 171–175.
 17. Хайтович А. Б. Коронавирусы (таксономия, структура вируса) // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 10. – №. 3. – С. 69-81.
 18. Львов Д. К., Альховский С. В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus) // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65. – №. 2. – С. 62-70.

19. Fouchier R.A.M. et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348, № 20. P. 1967–1976.
20. Lamers M.M., Haagmans B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis // *Nat. Rev. Microbiol.* Springer US, 2022. Vol. 20, № May. P. 270–284.
21. Gorbalenya A.E. et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nat. Microbiol.* 2020. Vol. 5, № March. P. 536–544.
22. Lvov D.K. et al. Zoonotic Viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. 2015.
23. Львов Д. К. и др. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Руководство по вирусологии. – 2013.
24. Abu A. et al. Molecular Basis of Disease Insights into SARS-CoV-2 genome , structure , evolution , pathogenesis and therapies : Structural genomics approach // *BBA - Mol. Basis Dis.* Elsevier, 2020. Vol. 1866, № 10. P. 165878.
25. Yoshimoto F.K. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2 (SARS CoV - 2 or n - COV19), the Cause of COVID - 19 // *Protein J.* Springer US, 2020. Vol. 39, № 3. P. 198–216.
26. Kim D. et al. Resource The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome II II Resource The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome // *Cell.* Elsevier Inc., 2020. Vol. 181, № 4. P. 914-921.e10.
27. Lu R. et al. Articles Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding // *Lancet.* Elsevier Ltd, 2020. Vol. 395, № 10224. P. 565–574.
28. Yan R. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. 2020. Vol. 2, № March. P. 1444–1448.

29. Ni W. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 // Crit. Care. 2020. P. 1–10.
30. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // Cell. 2020. № 181. P. 271–280.
31. Хайтович А. Б., Ермачкова П. А. Патогенез Covid-19 //Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23. – №. 4. – С. 113-132.
32. Turoňová B. et al. In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges // Science (80-.). 2020. Vol. 370, № 6513. P. 203–208.
33. Ke Z. et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions // Nature. Springer US, 2020. Vol. 588, № December. P. 498–502.
34. Yao H. et al. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus ll ll Article Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus // Cell. Elsevier Inc., 2020. Vol. 183, № 3. P. 730-738.e13.
35. Liu C., Mendonc L. The Architecture of Inactivated SARS-CoV-2 with Postfusion Spikes Revealed by Cryo-EM and Cryo-ET ll The Architecture of Inactivated SARS-CoV-2 with Postfusion Spikes Revealed by Cryo-EM and Cryo-ET // Structure. 2020. Vol. 28. P. 1218–1224.
36. Künkel F., Georg Herrler. Structural and functional analysis of the surface protein of human coronavirus OC43 // Virology. 1993. Vol. 195. P. 195–202.
37. Jamison D.A. et al. A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review , Part 1 : Intracellular overdrive for SARS-CoV-2 infection // Eur. J. Hum. Genet. Springer US, 2022. № June. P. 1–10.
38. Hou Y.J. et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection

- Gradient in the Respiratory Tract // Article SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract // *Cell*. 2020. № 182. P. 429–446.
39. Sungnak W. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26, № May. P. 681–687.
 40. Wang Y. et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2 , the putative receptor of SARS-CoV-2 , in human tissues and blood cells // *Int. J. Med. Sci.* 2020. Vol. 17, № 11. P. 1522–1531.
 41. Zou X. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // *Front. Med.* 2020. Vol. 14, № 2. P. 185–192.
 42. Ahn J.H. et al. Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19 Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19 // *J. Clin. Invest.* 2021. Vol. 131, № 13.
 43. Lee I.T., Nakayama T., Wu C. ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs // *Nat. Commun.* 2020. P. 1–14.
 44. Ye M. et al. Increased ACE 2 and Decreased ACE Protein in Renal Tubules From Diabetic Mice // *Hypertension*. 2004. Vol. 43, № 5. P. 1120–1125.
 45. Lindner D. et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, № 11. P. 1281–1285.
 46. Wei M. et al. Increasing host cellular receptor — angiotensin - converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019 - nCoV (or SARS - CoV - 2) infection // *J. Med. Virol.* 2020. № 92. P. 2693–2701.
 47. Smith J.C. et al. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling

- Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract // Article Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in // Dev. Cell. Elsevier Inc., 2020. Vol. 53, № 5. P. 514-529.e3.
48. Ziegler C.G.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected // Cell. 2020. № 181. P. 1016–1035.
 49. Cui D. et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophectoderm and placenta // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2021. Vol. 57, № 2. P. 248–256.
 50. Hecht J.L. et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology : a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers // Mod. Pathol. 2020. № 33. P. 2092–2103.
 51. Patanavanich R., Glantz S.A. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression : A Meta-analysis Smoking and COVID – 19 Disease Progression // Nicotine Tob. Res. 2020. № 22. P. 1653–1656.
 52. Zhao Q. et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID - 19 : A systemic review and meta - analysis // J. Med. Virol. 2020. Vol. 92, № 10. P. 1915–1921.
 53. Jacobs M. et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 56, № 2.
 54. Leung J.M. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients : implications for COVID-19 // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 55, № 5.

55. Rossato M. et al. Current smoking is not associated with COVID-19 // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 55, № 6. P. 8–10.
56. Williamson E.J. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY // *Nature*. Springer US, 2020. Vol. 584, № August. P. 430–436.
57. Peters M.C. et al. COVID-19 – related Genes in Sputum Cells in Asthma Relationship to Demographic Features and Corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 202, № 1. P. 83–90.
58. Furuhashi M. et al. Urinary Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Hypertensive Patients May Be Increased by Olmesartan , an Angiotensin II Receptor Blocker // *Am. J. Hypertens.* 2015. Vol. 28, № 1. P. 15–21.
59. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet Respir. Elsevier Ltd*, 2020. Vol. 8, № 4. P. e21.
60. Patel A.B., Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? // *JAMA*. 2020. Vol. 323, № 18. P. 1769–1770.
61. Mancia G. et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 2431–2440.
62. Pulgarin C. et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 2441–2448.
63. Sizova E.N., Shmakova L.N., Vidyakina E. V. Медицинская экология SARS-CoV-2 (Обзор литературы) // *Вятский медицинский вестник*. 2020. Vol. 3, № 67. P. 98–103.
64. Jefferson S. et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic : Lessons Learned // *ACS Infect. Dis.* 2022. Vol. 8, № 9. P. 1758–1814.
65. Je S. et al. Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus

- Causing COVID-19 // *ACS Infect. Dis.* 2020. Vol. 6, № 9. P. 2319–2336.
66. Jefferson S., Júnior J., Magalh F. De. Simultaneous Circulation of DENV, CHIKV, ZIKV and SARS-CoV-2 in Brazil : an Inconvenient Truth // *One Heal.* 2021. Vol. 12, № October 2020.
67. Matthews Q. et al. Adaptive , diverse and de-centralized diagnostics are key to the future of outbreak response // *BMC Biol. BMC Biology*, 2020. Vol. 18, № 1. P. 1–5.
68. He X. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26, № 5. P. 672–675.
69. Xiao A.T., Tong Y.X., Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2 : A Preliminary Study From 56 COVID-19 Patients // *Clinical Infectious Diseases.* 2020. Vol. 1. 2249–2251 p.
70. Cevik M. et al. SARS-CoV-2 , SARS-CoV , and MERS-CoV viral load dynamics , duration of viral shedding , and infectiousness : a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Microbe.* The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license, 2021. Vol. 2, № 1. P. e13–e22.
71. Liu R. et al. Viral Load Dynamics in Sputum and Nasopharyngeal Swab in Patients with COVID-19 // *J. Dent. Res.* 2020. Vol. 99, № 11. P. 1239–1244.
72. Yongchen Z. et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients // *Emerg. Microbes Infect.* 2020. Vol. 9, № 1. P. 833–836.
73. Bullard J. et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, № 10. P. 2663–2666.
74. Sethuraman N. et al. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 // *JAMA.* 2020. Vol. 323, № 22. P. 2019–2021.

75. Liu Y. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 The first COVID-19 case in Afghanistan acquired from Iran // *Lancet Infect. Dis.* Elsevier Ltd, 2020. Vol. 20, № 6. P. 656–657.
76. Zheng S. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province , China , January-March 2020 : retrospective cohort study // *BMJ.* 2020. Vol. 369, № March. P. 1–8.
77. Zhao J. et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, № 16. P. 2027–2034.
78. Hillyer C. Trends in Immunology Science & Society Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses // *Trends Immunol.* The Author(s), 2020. Vol. 41, № 5. P. 355–359.
79. Ni L. et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals II Report Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals // *Immunity.* Elsevier Inc., 2020. Vol. 52, № 6. 971-977.e3 p.
80. Id R.R. et al. Immune response dynamics in COVID-19 patients to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, № 7. P. 1–22.
81. Kevadiya B.D. et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections // *Nat. Mater.* Springer US, 2021. Vol. 20, № 5. P. 593–605.
82. Hou H. et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019 // *Clin. Transl. Immunol.* 2020. Vol. 9, № 5. P. 1–8.
83. Long Q. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26, № 6. P. 845–848.
84. Tracking SARS-CoV-2 variants [Electronic resource]. URL:

<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.

85. Nana M., Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy // *Clin. Med. J.* 2021. Vol. 21, № 5. P. 446–450.
86. Лязгиян К. С. Клинико-иммунологические особенности новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 у беременных женщин (обзор литературы) // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2021. – №. 80. – С. 91-99.
87. Савельева Г. М. и др. *Акушерство: национальное руководство.* 2-е изд // М.: Гэотар-Медиа. – 2018.
88. Nowakowski F. et al. COVID-19 during pregnancy one year on — what lessons did we learn ? 2021. Vol. 92, № 5. P. 383–386.
89. Papageorghiou A.T. et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021. Vol. 225, № 3. P. 289.e1-289. e17.
90. Hapshy V. et al. COVID-19 and Pregnancy : Risk, Symptoms, Diagnosis, and Treatment // *SN Compr. Clin. Med. SN Comprehensive Clinical Medicine,* 2021. Vol. 3. P. 1477–1483.
91. Allotey J. et al. Clinical manifestations , risk factors , and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. 2020.
92. Wang C., Chen D., Yang H. Updates on COVID-19 Infection During Pregnancy // *Matern. Med.* 2020. Vol. 2, № 2. P. 65–67.
93. Shmakov R.G. et al. Clinical course of novel COVID-19 infection in pregnant women // *J. Matern. Neonatal Med.* 2022. Vol. 35, № 23. P. 4431–4437.
94. Hantoushzadeh S. et al. Maternal death due to COVID-19 // *Am. J. Obstet. Gynecol. Elsevier Inc.,* 2020. Vol. 223, № 1. P. 109.e1-109.e16.

95. Vousden N. et al. Impact of SARS-CoV-2 variant on the severity of maternal infection and perinatal outcomes: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. 2021. P. 1–22.
96. Prevalence of COVID-19 in pregnant and postnatal women [Electronic resource]. URL: <https://www.birmingham.ac.uk/research/who-collaborating-centre/pregcov/about/prevalence.aspx>.
97. Lassi Z.S. et al. A systematic review and meta-analysis of data on pregnant women with confirmed COVID-19 : Clinical presentation , and pregnancy and perinatal outcomes based on COVID-19 severity // J. Glob. Health. 2021. Vol. 11, № 05018. P. 1–13.
98. Parums D. V. Maternal SARS-CoV-2 Infection and Pregnancy Outcomes from Current Global Study Data // Med. Sci. Monit. 2021. № October 2020.
99. Eskenazi B. et al. Diabetes mellitus, maternal adiposity, and insulindependent gestational diabetes are associated with COVID-19 in pregnancy: the INTERCOVID study // Am. J. Obstet. Gynecol. 2022. № July. P. 74.e1-74.e16.
100. Afshar Y. et al. Clinical Presentation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pregnant and Recently Pregnant People // Obstet. Gynecol. 2020. Vol. 136, № 6. P. 1117–1125.
101. Costa M.L., Charles C.M. Comment COVID-19 in pregnancy: evidence from LMICs // Lancet Glob. Heal. The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license, 2022. Vol. 10, № 11. P. e1545–e1546.
102. La Verde M. et al. Maternal death related to COVID- - 19 : A systematic review and analysis focused on maternal co- - morbidities and clinical characteristics // Int. J. Gynecol. Obstet. 2021. Vol. 154, № 2. P. 212–219.
103. Agostinis C. et al. SARS-CoV-2 modulates virus receptor expression in

- placenta and can induce trophoblast fusion , in inflammation and endothelial permeability // *Front. Immunol.* 2022. № September. P. 1–20.
104. Verma S. et al. Clinical and Translational Article SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system // *Med. Elsevier Inc.*, 2021. Vol. 2, № 5. P. 575-590.e5.
 105. Gesaka S.R., Obimbo M.M., Wanyoro A. Coronavirus disease 2019 and the placenta: A literature review // *Placenta. Elsevier Ltd*, 2022. Vol. 126, № July. P. 209–223.
 106. Chen H. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records // *Lancet. Elsevier Ltd*, 2020. Vol. 395, № 10226. P. 809–815.
 107. Peng Z. et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child : A case report // *J. Infect. Public Health. King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences*, 2020. Vol. 13, № 5. P. 818–820.
 108. Schwartz D.A. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19 , Their Newborn Infants , and Maternal-Fetal Transmission // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020. Vol. 144, № 7. P. 799–805.
 109. Zeng H. et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia // *JAMA.* 2020. Vol. 323, № 18. P. 1848–1849.
 110. Shah P.S. et al. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women , fetuses , and neonates // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020. Vol. 99, № 5. P. 565–568.
 111. Fan C. et al. Perinatal Transmission of 2019 Coronavirus Disease – Associated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 : Should We Worry ? //

- Clin. Infect. Dis. 2021. Vol. 72, № 5. P. 862–864.
112. Yu N. et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan , China : a retrospective , single-centre , descriptive study // Lancet Infect. Dis. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 20, № 5. P. 559–564.
 113. Wang X. et al. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery // Clin. Infect. Dis. 2020. Vol. 71, № 15. P. 844–846.
 114. Buonsenso D. et al. Neonatal Late Onset Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 // Am. J. Perinatol. 2020. Vol. 37, № 8. P. 869–872.
 115. Zamaniyan M. et al. Preterm delivery , maternal death , and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection // Prenat. Diagn. 2020. Vol. 40, № 13. P. 1759–1761.
 116. Vlachodimitropoulou E. et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection // CMAJ. 2020. Vol. 192, № 24. P. 647–650.
 117. Sukhikh G. et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2 in Second Trimester Associated with Severe Neonatal Pathology. 2021. P. 1–11.
 118. Wu Y. et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women : case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding // BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol. 2020. Vol. 127, № 9. P. 1109–1115.
 119. Elshafeey F. et al. A systematic scoping review of COVID - 19 during pregnancy and childbirth // Int. J. Gynecol. Obstet. 2020. Vol. 150, № 1. P. 47–52.
 120. Joma M. et al. COVID-19 and Pregnancy: Vertical Transmission and Inflammation Impact on Newborns // Vaccines (Basel). 2021. Vol. 9, № 4. P. 391.

121. Saadaoui M., Kumar M. COVID-19 Infection during Pregnancy : Risk of Vertical Transmission , Fetal , and Neonatal Outcomes // J. Pers. Med. 2021. Vol. 11, № 6. P. 483.
122. Raschetti R. et al. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections // Nat. Commun. Springer US, 2020. Vol. 11, № 1. P. 1–10.
123. Song D. et al. Passive and active immunity in infants born to mothers with SARS-CoV-2 infection during pregnancy: Prospective cohort study. 2021.
124. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2. 2021. № February. P. 1–14.
125. Tisoncik J.R. et al. Into the Eye of the Cytokine Storm // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2012. Vol. 76, № 1. P. 16–32.
126. Giavridis T. et al. CAR T cell–induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade // Nat. Med. 2019. Vol. 24, № 6. P. 731–738.
127. Yang X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan , China : a single-centered , retrospective , observational study // Lancet Respir. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 8, № 5. P. 475–481.
128. Hirano T., Murakami M. COVID-19 : A New Virus , but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome // Immunity. Elsevier Inc., 2020. Vol. 52, № 5. P. 731–733.
129. Mahmudpour M. et al. COVID-19 cytokine storm : The anger of inflammation // Cytokine. 2020. Vol. 133, № April.
130. Coomes E.A. Interleukin-6 in Covid-19 : A systematic review and meta-analysis // Med. Virol. 2020. Vol. 30, № 6. P. 1–9.
131. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients

- with COVID-19 in Wuhan , China : a retrospective cohort study // *Lancet*. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 395, № 10229. P. 1054–1062.
132. Yin M. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection During Pregnancy In China : A Retrospective Cohort Study. 2020. Vol. 2.
133. Redline R.W. Placental inflammation // *Semin. fetal neonatal Med.* 2004. Vol. 9, № 4. P. 265–274.
134. Chen Y. et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19) // *Front. Pediatr.* 2020. Vol. 8, № 104. P. 1–5.
135. Zhang S. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn // *JAMA*. 2020. Vol. 323, № 18. P. 1846–1848.
136. Fuchs R., Ellinger I. Endocytic and Transcytotic Processes in Villous Syncytiotrophoblast : Role in Nutrient Transport to the Human Fetus // *Traffic*. 2004. Vol. 5, № 10. P. 725–738.
137. Ginsberg Y., Khatib N., Weiner Z. Maternal Inflammation, Fetal Brain Implications and Suggested Neuroprotection : A Summary of 10 Years of Research in Animal Models // *Rambam Maimonides Med. J.* 2017. Vol. 8, № 2. P. 1–11.
138. Baergen R.N., Heller D.S. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers : Preliminary Findings // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2020. Vol. 23, № 3. P. 177–246.
139. Shanes E.D. et al. Placental Pathology in COVID-19 // *Am. J. Clin. Pathol.* 2020. Vol. 154, № 1. P. 23–32.
140. Moresi S. et al. SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy: Clinical Signs , Placental Pathology , and Neonatal Outcome — Implications for Clinical Care // *Front. Med.* 2021. Vol. 8, № November. P. 1–8.
141. Levitan D. et al. Histologic and Immunohistochemical Evaluation of 65

- Placentas From Women With Polymerase Chain Reaction – Proven Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection // Arch. Pathol. Lab. Med. 2021. Vol. 145, № 6. P. 648–656.
142. Girolamo R. Di et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy : a systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2020. Vol. 3, № 6.
143. Suhren J. et al. Meta-analysis on COVID-19-pregnancy-related placental pathologies shows no specific pattern // Placenta. Elsevier Ltd, 2022. Vol. 117, № September 2021. P. 72–77.
144. Metz T.D. et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease // Obstet. Gynecol. 2021. Vol. 137, № 4. P. 571–580.
145. Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia : a systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. Elsevier Inc., 2022. Vol. 226, № 1. P. 68-89.e3.
146. Stuebe A. The Risks of Not Breastfeeding for Mothers and Infants // Rev. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 2, № 4. P. 222–231.
147. Smith E.R. et al. Delayed Breastfeeding Initiation is Associated with Infant Morbidity // J. Pediatr. 2017. Vol. 191. P. 57–62.
148. Singh A.P., Kumar V.H.S. Supporting Breastfeeding in 2021 and Beyond — Lessons from the Pandemic // Pediatr. Rep. 2021. Vol. 13, № 2. P. 289–301.
149. Babata K. et al. Feeding strategies to prevent neonatal SARS-CoV-2 infection in term or late preterm babies born to mothers with confirmed COVID-19 (Protocol) // Cochrane Database Syst. Rev. 2020. Vol. 19, № 8.
150. Tam P.C.K. et al. Detectable Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Human Breast Milk of a Mildly Symptomatic Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Clin. Infect. Dis. 2021. Vol.

- 72, № 1. P. 128–130.
151. Bastug A. et al. Virolactia in an Asymptomatic Mother with COVID-19 // Breastfeed. Med. 2021. Vol. 15, № 8. P. 488–491.
 152. Flannery D.D., Puopolo K.M. Perinatal COVID-19 : guideline development , implementation , and challenges // Curr. Opin. Pediatr. 2021. Vol. 33, № 2. P. 188–194.
 153. Pace R.M. et al. Clinical Science and Epidemiology Capacity in Milk Produced by Women with COVID-19 // MBio. 2021. Vol. 12, № 1.
 154. Su Y. et al. Article Multi-Omics Resolves a Sharp Disease-State Shift between Mild and Moderate COVID-19 || Multi-Omics Resolves a Sharp Disease-State Shift between Mild and Moderate COVID-19 // Cell. Elsevier Inc., 2020. Vol. 183, № 6. P. 1479-1495.e20.
 155. Bley H., Schöbel A., Herker E. Whole Lotta Lipids — From HCV RNA Replication to the Mature Viral Particle. 2020. P. 1–12.
 156. Bavis R.W. et al. HHS Public Access. 2020. P. 70–81.
 157. Maile M.D. et al. Associations of the plasma lipidome with mortality in the acute respiratory distress syndrome : a longitudinal cohort study. Respiratory Research, 2018. P. 1–8.
 158. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. 2020. № January.
 159. Thomas T. et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism , correlating with IL-6 levels and renal status. 2020. № 3. P. 1–16.
 160. Shishkova E. et al. Large-Scale Multi-omic Analysis of COVID-19 Severity. 2021. Vol. 12(1), № January. P. 23–40.
 161. Id M.A. et al. Severe COVID-19 in pregnancy has a distinct serum profile , including greater complement activation and dysregulation of serum lipids.

2022. P. 1–12.
162. Kontou A. et al. Plasma Lipidomic and Metabolomic Profiling after Birth in Neonates Born to SARS-CoV-2 Infected and Non-Infected Mothers at Delivery : Preliminary Results. 2021. P. 1–14.
 163. Grannum. Ultrasound Examination of the Placenta // Clin Obs. Gynaecol. 1983. Vol. 10(3). P. 459–473.
 164. Yan J. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases // Am. J. Obstet. Gynecol. Elsevier Inc., 2020. Vol. 223, № 1. P. 111.e1-111.e14.
 165. Örtqvist A.K. et al. The association between maternal characteristics and SARS - CoV - 2 in pregnancy : a population - based registry study in Sweden and Norway // Sci. Rep. Nature Publishing Group UK, 2022. Vol. 12, № 1. P. 1–12.
 166. Docherty A.B. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study // BMJ. 2020. Vol. 2, № March. P. 1–12.
 167. Infection S.- et al. The Influence of Nutritional Supplementation for Iron Deficiency Anemia on Pregnancies Associated with. 2022. P. 1–11.
 168. Lumbers E.R. et al. Causes and Consequences of the Dysregulated Maternal Renin-Angiotensin System in Preeclampsia. 2019. Vol. 10, № September. P. 1–13.
 169. Abbas A.M. et al. COVID-19 and maternal pre-eclampsia: A synopsis. 2020. № May. P. 9–10.
 170. Todros T. et al. COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020. Vol. 253.
 171. Maza-arnedo F. et al. Maternal mortality linked to COVID-19 in Latin

- America : Results from a multi-country collaborative database of 447 deaths // Lancet Reg. Heal. Am. 2022. Vol. 12, № May. P. 1–11.
172. Wetcher C.S. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection // J. Perinat. Med. 2023.
 173. Smith E.R. et al. Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with 2 infection: an individual participant data meta-analysis // BMJ Glob. Health. 2023. Vol. 8, № 1. P. 1–19.
 174. First- or second-trimester SARS-CoV-2 infection and subsequent pregnancy outcomes // Am. J. Obstet. Gynecol. 2023. Vol. 228(2), № January.
 175. Fallach N. et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large , population- based cohort study // PLoS One. 2022. Vol. 17, № 7. P. 4–15.
 176. Hamidi O.P. et al. Adverse perinatal outcomes in pregnancies affected by severe COVID-19 infection // AJOG Glob. Reports. Elsevier Inc., 2022. Vol. 2, № 4. P. 1–10.
 177. Medeiros K.S. De et al. Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: A comprehensive systematic review and meta-analysis // Int. J. Gynecol. Obstet. 2022. Vol. 156, № 3. P. 394–405.
 178. Yousefzadeh M. et al. Maternal death due to severe and critical COVID-19 in Qom , Iran : A case series // J. Acute Dis. 2022. Vol. 11, № 6. P. 243–246.
 179. Knight M. et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care. Rapid report 2021: Learning from SARS-CoV-2-related and associated maternal deaths in the UK // Matern. Newborn Infant Clin. Outcome Rev. Program. 2021. № March.
 180. Scheler C.A. et al. Maternal Deaths from COVID-19 in Brazil : Increase during the Second Wave of the Pandemic Mortes maternas por COVID-19 no Brasil : Aumento durante a segunda onda da pandemia // Rev. Bras. Ginecol. e Obstet.

2022. Vol. 44, № 6. P. 567–572.
181. Siqueira T.S. et al. Clinical characteristics and risk factors for maternal deaths due to COVID-19 in Brazil : a nationwide population-based cohort study // *J. Travel Med.* 2022. Vol. 29, № 3. P. 1–8.
 182. Roggero P. et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study // *JAMA Pediatr.* 2021. Vol. 175, № 8. P. 817–826.
 183. Metz T.D. et al. Association of SARS-CoV-2 Infection With Serious Maternal Morbidity and Mortality From Obstetric Complicationse // *JAMA.* 2022. Vol. 327, № 8. P. 1–12.
 184. Wei S. et al. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ.* 2021. Vol. 193, № 16. P. 540–548.
 185. Eman A. et al. Maternal and Neonatal Outcomes of Critically Ill Pregnant and Puerperal Patients Diagnosed with COVID-19 Disease : Retrospective Comparative Study // *J. Korean Med. Sci.* 2021. Vol. 36, № 44. P. 1–10.
 186. Gurol-urganci I. et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol. Elsevier Inc.,* 2021. Vol. 225, № 5. P. 522.e1–522.e11.
 187. Takemoto M.L.S. et al. The tragedy of COVID - 19 in Brazil : 124 maternal deaths and counting // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2020. Vol. 151, № 1. P. 154–156.
 188. Pulcineli R. et al. Obstetric Observatory BRAZIL - COVID-19 : 1031 maternal deaths because of COVID-19 and the unequal access to health care services // *Clinics. CLINICS,* 2021. Vol. 76, № Figure 1. P. e3120.
 189. Lumbreras-Marquez, M. I., Campos-Zamora, M., Lizaola-Diaz de Leon, H.,

- Farber M.K. Maternal mortality from COVID-19 in Mexico // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2020. Vol. 150, № 2. P. 266–267.
190. Zambrano L.D. et al. Update : Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States , January 22 – October 3 , 2020 // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020. Vol. 69, № 44. P. 1641–1647.
191. Khalil A. et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy : A systematic review and meta- analysis of clinical features and pregnancy outcomes // *EClinicalMedicine.* Elsevier Ltd, 2020. Vol. 25, № December 2019. P. 100446.
192. Gajbhiye R.K. et al. Clinical characteristics , outcomes , & mortality in pregnant women with COVID-19 in Maharashtra , India : Results from PregCovid registry // *Indian J. Med. Res.* 2021. Vol. 153, № 5&6. P. 629–636.
193. Mendez-Dominguez N. et al. Maternal mortality during the COVID-19 pandemic in Mexico : a preliminary analysis during the first year // *BMC Public Health.* BMC Public Health, 2021. Vol. 3. P. 1–9.
194. Smith E.R. et al. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period : a sequential , prospective meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier Inc., 2023. Vol. 228, № 2. P. 161–177.
195. Yang J. et al. COVID-19 pandemic and population-level pregnancy and neonatal outcomes in general population: A living systematic review and meta-analysis (Update#2: November 20, 2021) // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2022. Vol. 101, № 3. P. 273–292.
196. Piekos S.N. et al. Articles The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes : a retrospective multicentre cohort study // *Lancet Digit. Heal.* The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access

- article under the CC BY 4.0 license, 2021. Vol. 4, № 2. P. e95–e104.
197. Smithgall M.C. et al. Placental pathology , neonatal birth weight , and Apgar score in acute and distant SARS-CoV-2 infection // *J. Clin. Transl. Res.* 2022. Vol. 8, № 5. P. 351–359.
 198. Allotey J. et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission : living systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2022. P. 1–11.
 199. Vivanti A.J. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // *Nat. Commun. Springer US*, 2020. Vol. 11, № 1. P. 1–7.
 200. Reagan-Steiner S. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Neonatal Autopsy Tissues and Placenta // *Emerg. Infect. Dis.* 2022. Vol. 28, № 3. P. 510–517.
 201. Kimberlin D.W. et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era // *Pediatrics.* 2001. P. 223–229.
 202. Xu F. et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 in children in the United States // *J. Pediatr.* 2007. № 151. P. 374–377.
 203. Brown Z.A. et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 509–515.
 204. Xu F. et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States // *JAMA.* 2006. Vol. 296, № 8. P. 964–973.
 205. Enright A.M., Prober C.G. Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention // *Semin. fetal neonatal Med.* 2002. Vol. 7, № 4. P. 283–291.
 206. Chernyshov V.P., Slukvin I.I., Bondarenko G.I. Phenotypic characterization of CD7+, CD3+, and CD8+ lymphocytes from first trimester human decidua using two-color flow cytometry // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1993. Vol. 29, № 1. P. 5–16.
 207. Weinberg A. et al. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection

- of Their Infants // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371, № 10. P. 918–931.
208. Pastuszak A.L. et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330, № 13. P. 901–905.
209. Higa K., Dan K., Manabe H. Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations // *Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 69, № 2. P. 214–222.
210. Lamont R.F. et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy // *BJOG.* 2012. Vol. 118, № 10. P. 1155–1162.
211. Shanes E.D. et al. Placental Pathology After SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Variant of Concern , Alpha / Gamma , Delta , or Omicron Eras. 2022.
212. Theel E.S. et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 11. P. 1015–1027.
213. Durova O.M. et al. Strategies for induction of catalytic antibodies toward HIV-1 glycoprotein gp120 in autoimmune prone mice // *Mol. Immunol.* 2009. Vol. 47, № 1. P. 87–95.
214. Rappazzo C.G. et al. Broad and potent activity against SARS-like viruses by an engineered human monoclonal antibody // *Science.* 2021. Vol. 829, № February. P. 823–829.
215. Weinreich D.M. et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, № 3. P. 238–251.
216. Zhou Y. et al. Enhancement versus neutralization by SARS-CoV-2 antibodies from a convalescent donor associates with distinct epitopes on the RBD // *Cell Rep.* 2021. Vol. 34, № 5.

217. Peng S. et al. A study of breastfeeding practices , SARS-CoV-2 and its antibodies in the breast milk of mothers confirmed with COVID-19 // *Lancet Reg. Heal. - West. Pacific*. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 4. P. 100045.
218. Detected C.- et al. Robust and Specific Secretory IgA Against SARS- Against SARS-CoV-2 Detected in Human Milk // *ISCIENCE*. Elsevier Inc., 2020. Vol. 23, № 11. P. 101735.
219. Cabinian A. et al. Transfer of Maternal Immune Cells by Breastfeeding : Maternal Cytotoxic T Lymphocytes Present in Breast Milk Localize in the Peyer 's Patches of the Nursed Infant // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 6. P. 1–18.
220. Laouar A. Maternal Leukocytes and Infant Immune Programming during Breastfeeding // *Trends Immunol*. 2020. Vol. 41, № 3. P. 225–239.
221. Rees C.A. et al. Altered amino acid profile in patients with SARS-CoV-2 infection. 2021. Vol. 118, № 25. P. 4–6.
222. Tay M.Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol*. Springer US, 2020. Vol. 20, № June. P. 363–374.
223. Manuscript A. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunological Review*. 2013. P. 180–191.
224. Morris C.R. et al. Acquired Amino Acid Deficiencies: A Focus on Arginine and Glutamine. In: *Nutrition in Clinical Practice*. // *Nutr. Clin. Pract*. Vol. 32(1). P. 30–47.
225. Ikeda H. Plasma amino acid levels in individuals with bacterial pneumonia and healthy controls // *Clin. Nutr. ESPEN*. Elsevier Ltd, 2021. Vol. 44. P. 204–210.
226. Ware L.B. et al. Low plasma citrulline levels are associated with acute

- respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis // *Crit. Care. BioMed Central Ltd*, 2013. Vol. 17, № 1. P. R10.
227. Morris S.M.J. Arginine: beyond protein // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 83(2). P. 508–512.
228. SCHIMKE R.T. Repression of enzymes of arginine biosynthesis in mammalian tissue culture // *Biochim. Biophys. Acta.* 1962. Vol. 62. P. 599–601.
229. Jackson M.J. et al. Metabolite regulation of argininosuccinate synthetase in cultured human cells. 1988. Vol. 263, № 31. P. 16388–16394.
230. Lee J. et al. Translational control of inducible nitric oxide synthase expression by arginine can explain the arginine paradox. 2003. Vol. 100, № 8. P. 4843–4848.
231. Taheri F. et al. L-Arginine regulates the expression of the T-cell receptor zeta chain (CD3zeta) in Jurkat cells // *Clin. Cancer Res.* 2001. Vol. 7(3). P. 958–965.
232. Cheng J. et al. The cytotoxic mechanism of malondialdehyde and protective effect of carnosine via protein cross-linking / mitochondrial dysfunction / reactive oxygen species / MAPK pathway in neurons // *Eur. J. Pharmacol. Elsevier B.V.*, 2011. Vol. 650, № 1. P. 184–194.
233. Veen J.N. Van Der et al. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease // *BBA - Biomembr. Elsevier B.V.*, 2017. Vol. 1859, № 9. P. 1558–1572.
234. Omics-Driven Systems Interrogation of Metabolic Dysregulation in COVID-19 Pathogenesis. 2020. Vol. 32(2), № January.
235. Caterino M. et al. Dysregulation of lipid metabolism and pathological inflammation in patients with COVID - 19 // *Sci. Rep. Nature Publishing Group UK*, 2021. P. 1–10.

236. Theken, Katherine N and G.A.F. Bioactive lipids in antiviral immunity. // Science. 2021. Vol. 371(6526). P. 237–238.
237. Diorio C. et al. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. 2020. Vol. 4, № 23. P. 5–8.
238. Masoodi M. et al. Disturbed lipid and amino acid metabolisms in COVID-19 patients // J. Mol. Med. Springer Berlin Heidelberg, 2022. P. 555–568.
239. Richetto J. et al. Prenatal Immune Activation Induces Maturation-Dependent Alterations in the Prefrontal GABAergic Transcriptome. 2014. Vol. 40, № 2. P. 351–361.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

