

**РУДЕНКО
КСЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ,
ОСЛОЖНЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Зазерская Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор

Митрофанова Любовь Борисовна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мальгина Галина Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ученый секретарь; Научное отделение антенатальной охраны плода, ведущий научный сотрудник

Насыров Руслан Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Администрация, и.о. проректора по научной работе; Кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора Д.Д. Лохова, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

Защита диссертации состоится «9» сентября 2025 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2) и на официальном сайте www.almazovcentre.ru

Автореферат разослан «__» июня 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.028.04

доктор медицинских наук, профессор



Лейдерман
Илья Наумович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Несмотря на завершение пандемии COVID-19 в 2023 году, новая коронавирусная инфекция остается значимой проблемой в контексте такой уязвимой группы риска, как беременные. По данным различных мета-анализов и систематических обзоров (Karimi L. и соавт., 2021; Chmielewska B. и соавт., 2021; Villar J. и соавт., 2021), во время пандемии COVID-19 в мире значительно выросли показатели материнской смертности и мертворождений. В Российской Федерации материнская смертность вследствие COVID-19 увеличилась в 3 раза в 2021 году по сравнению с 2020 годом (Шмаков Р.Г., 2021). Были разработаны российские методические и краткие клинические рекомендации по ведению беременных с COVID-19, однако не все вопросы профилактики перинатальных осложнений решены (Петрухин В.А. и соавт., 2023).

Публикуемые данные об ассоциации COVID-19 и гестационных осложнений противоречивы. Часть авторов склоняется к тому, что коронавирусная инфекция является фактором риска невынашивания беременности (Pandit U. и соавт., 2023; Xu K. и соавт., 2024; Wei S.Q. и соавт., 2021), в то время как другие исследователи описывают отсутствие повышения риска преждевременных родов и потери беременности до 22 недель (Jaiswal N. и соавт., 2021; Diriba K. и соавт., 2020; Boelig R.C. и соавт., 2022). Кроме того, некоторые исследования обнаружили тесную ассоциацию между COVID-19 и преэклампсией (Papageorgiou A. T. и соавт., 2021; Conde-Agudelo A., 2022), в то время как другие авторы (Mendoza M. и соавт. (2020); Naeh A. и соавт. (2022)) указывают на развитие не истинной преэклампсии в случае инфекции SARS-CoV-2, а преэклампсия-подобного синдрома. Предполагается, что COVID-19 усугубляет эндотелиальную дисфункцию, лежащую в основе преэклампсии (Hantoushzadeh S. и соавт., 2022; Schirwani-Hartl N. и соавт., 2024), при этом роль плацентарных факторов в данном случае остается сомнительной (Serrano B. и соавт., 2023).

При оценке функционального состояния фетоплацентарного комплекса некоторые авторы отмечают, что инфекция SARS-CoV-2 не ухудшает показатели гемодинамики (Rizzo G. и соавт., 2021), в то время как другие исследования демонстрируют снижение плацентарной перфузии, которая, однако, не оказывает влияние на темпы роста плода (Magawa S. и соавт., 2023). Публикуемые исследования о риске антенатальной гибели плода у пациенток с COVID-19 также неоднозначны: мета-анализ E.R. Smith и соавторов (2023) описывает отсутствие влияния COVID-19 на риск мертворождения, в то время как другие исследования указывают на повышение риска дистресса и гибели плода (Karimi L. и соавт., 2021; Chmielewska B. и соавт., 2021).

Известно, что плацента является органом, отражающим патологическое действие инфекционных агентов (Цинзерлинг В. А. и соавт., 2002). Данные морфологических исследований плацент подтверждают, что есть основания для патологических условий развития плода в ряде случаев с COVID-19. По сообщениям некоторых авторов, дистресс плода при COVID-19 возникает вследствие поражения именно плаценты с формированием плацентита, диффузной деструкции плацентарных тканей, последующей ее неспособности к дыхательной функции и ишемической гибели плода (Schwartz D. A. и соавт., 2022, 2023). Помимо плацентита SARS-CoV-2, по данным некоторых исследователей, у COVID-19 отсутствуют специфические воспалительные признаки в плаценте, а влияние SARS-CoV-2 на ее морфологию остается спорным вопросом. Наиболее частыми патологическими изменениями в плацентах пациенток с COVID-19 являются признаки материнской и плодовой сосудистой мальперфузии (Motwani R. и соавт., 2022; Sharps M.C. и соавт., 2020; Patberg E.T. и соавт., 2021). При этом часть плацент пациенток с COVID-19 демонстрирует значимые изменения, в то время как другая часть не отличается от плацент здоровых матерей. Кроме того, неясны связь данных изменений с

перинатальными осложнениями и вклад именно COVID-19 в выраженность плацентарной патологии.

Противоречивые данные, публикуемые исследователями об ассоциации COVID-19 с гестационными осложнениями, неблагоприятными перинатальными исходами, а также морфологических изменений в плаценте и их связи с клиническими исходами беременности, диктуют необходимость дальнейшего изучения вопросов профилактики тяжелых перинатальных осложнений.

Цель исследования

Оценить перинатальные риски при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией COVID-19, для проведения своевременной профилактики гестационных осложнений.

Задачи исследования

1. Оценить перинатальные исходы беременности у пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию, в зависимости от срока гестации и степени тяжести COVID-19.
2. Изучить риск развития преэклампсии и особенности ее течения в исследуемых группах.
3. Изучить данные комплексной инструментальной оценки состояния плода в исследуемых группах.
4. Оценить морфологические особенности плацент после перенесенной во время беременности коронавирусной инфекции.
5. Оценить данные иммуногистохимического исследования гистологических срезов плаценты (с использованием антител SARS-CoV-2 (COVID-19) spike antibody, антител к VEGF и антител к CD26 (DPP4)) и сопоставить данные с клиническими проявлениями преэклампсии.

Научная новизна исследования

Установлено отсутствие значимого влияния COVID-19, перенесенного во время беременности, на риск задержки роста плода, а также росто-весовые показатели новорожденного и оценку по шкале Апгар при родоразрешении, независимо от срока гестации и степени тяжести коронавирусной инфекции.

Не обнаружены специфические воспалительные паттерны в плацентах пациенток с COVID-19. Установлено, что морфологическое исследование плацент после перенесенной во время беременности коронавирусной инфекции и развившейся впоследствии преэклампсией демонстрирует более выраженные признаки материнских и плодовых стромально-сосудистых нарушений, что коррелирует с тяжестью клинических проявлений преэклампсии.

Установлена преимущественная локализация SARS-CoV-2 в синцитиотрофобласте, однако он обнаружен во всех структурах плаценты.

Экспрессия VEGF не отличается между плацентами из группы с COVID-19 и группы доковидного периода. На основании полученных данных складывается представление об отсутствии прямого влияния вируса на процесс плацентации и ангиогенеза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данное исследование позволяет считать COVID-19 самостоятельным значимым фактором риска преэклампсии. На этом основании для пациенток с перенесенной во время беременности коронавирусной инфекцией предложено применение ацетилсалициловой кислоты с 12 недель беременности.

Учитывая высокий риск развития нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока и аномалий объема амниотической жидкости у пациенток с COVID-19, рекомендуется проведение дополнительного эхографического исследования плода с доплерографией на сроке 24–30 недель для определения тактики ведения.

На основании полученных данных, пациентки с перенесенным COVID-19 без гестационных осложнений могут быть родоразрешены в родовспомогательных учреждениях 2-го уровня. Пациентки с преэклампсией и COVID-19 требуют особого наблюдения, родоразрешения в учреждениях 3-го уровня.

Выявленные в настоящей работе патологические изменения в плаценте в случае перенесенной коронавирусной инфекции обосновали значимость выполнения морфологического исследования плаценты у данной группы пациенток.

Методология и методы исследования

Выполнено ретроспективное когортное исследование, состоящее из двух этапов: клинико-анамнестического и морфологического. На первом этапе проведена ретроспективная оценка историй родов пациенток с перенесенной во время беременности инфекцией SARS-CoV-2 (основная группа, n=381) и женщин из группы сравнения без COVID-19 в анамнезе (n=200), применены клинические и инструментальные методы. На морфологическом этапе проведена гистологическая оценка состояния плацент, в том числе с использованием иммуногистохимического метода. Для статистической обработки материала применены современные методы математической статистики.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Преэклампсия у пациенток с перенесенной во время беременности коронавирусной инфекцией отличается более тяжелым течением независимо срока гестации, на котором она перенесена, и тяжести COVID-19. При преэклампсии после коронавирусной инфекции значимо выражен вклад таких соматических факторов, как ожирение, сахарный диабет и патология дыхательной системы. Основной причиной преждевременного родоразрешения у пациенток с COVID-19 являются тяжелая преэклампсия и дистресс плода.

2. Морфологическое исследование плацент пациенток с COVID-19 демонстрирует изменения, отражающие тяжелое течение преэклампсии, в виде выраженных признаков материнской и/или плодовой мальперфузии со стромально-сосудистыми нарушениями.

3. COVID-19 оказывает влияние на функциональное состояние фетоплацентарного комплекса: установлено увеличение частоты аномалий объема амниотической жидкости и нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока, в особенности при развитии преэклампсии, не сопровождающихся внутриутробной задержкой роста плода. Срок гестации, на котором перенесен COVID-19, не оказывает влияния на данные показатели, тогда как среднетяжелая и тяжелая формы коронавирусной инфекции повышают риск развития нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока.

4. Воспалительные изменения при COVID-19 неспецифичны, несмотря на то, что spike-белок SARS-CoV-2 обнаруживается почти во всех структурах плаценты.

5. Не установлено различий как у доношенных, так и у недоношенных детей в группе с COVID-19 и в группе сравнения по росту-весовым и функциональным показателям. Особенности состояния новорожденных у пациенток с преэклампсией и COVID-19 характеризуются его значимым ухудшением при увеличении тяжести преэклампсии по сравнению с группой без перенесенной коронавирусной инфекции.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в рамках данного исследования результатов обеспечивается достаточным объемом выборок и строгими критериями включения пациенток в группы обследования. Анализ результатов осуществлен с применением современных и научно обоснованных статистических методик, что соответствует цели и задачам работы.

По итогам исследования опубликовано 9 научных работ, из них 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Результаты исследования доложены на III Молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (2024 год, г. Ташкент, Узбекистан), VII Петербургском Медицинском Инновационном форуме (Санкт-Петербург, 2024), 11-м Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2025).

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в учебный процесс кафедр акушерства и гинекологии с клиникой и патологической анатомии с клиникой, а также клиническую работу Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация включает в себя введение, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и список литературы. Диссертация представлена на 132 страницах машинописного текста. Список литературы состоит из 131 источника (8 отечественных и 123 зарубежных). Работа содержит 32 рисунка и 23 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материалы и методы исследования

На **клинико-anamnestическом этапе исследования** сформирована выборка из 381 пациентки с перенесенной коронавирусной инфекцией. Критериями включения в основную группу являются: 1) перенесенный во время беременности COVID-19 с подтверждением в виде идентификации РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в отделяемом слизистых оболочек верхних дыхательных путей; 2) родоразрешение в Перинатальном центре НМИЦ им. В.А. Алмазова во время пандемии COVID-19 в 2022 году. Выделены подгруппа пациенток с преэклампсией, установленной после перенесенного COVID-19 ($n=48$), подгруппа с преждевременными родами ($n=34$) и гестационным сахарным диабетом ($n=119$).

Группа сравнения сформирована методом простой случайной выборки из 2312 пациенток, родоразрешенных в Перинатальном центре в 2019 году, до начала пандемии, что являлось единственным критерием включения. Выделены две подгруппы: с преждевременными родами ($n=18$) и гестационным сахарным диабетом ($n=39$). Кроме того, из числа пациенток с преэклампсией, родоразрешенных в Перинатальном центре в 2019 году, методом простой случайной выборки создана подгруппа беременных с преэклампсией без перенесенного COVID-19 ($n=70$). Проведен подробный **ретроспективный анализ** историй родов пациенток исследуемых групп.

На **морфологическом этапе** исследования проведена ретроспективная оценка заключений гистологического исследования плацент пациенток исследуемых групп. Кроме того, выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование плацент пациенток из

следующих четырех подгрупп: **группа №1** (20 пациенток с COVID-19 и преэклампсией, из них 10 перенесли COVID-19 в бессимптомной форме и 10 – в симптомной (2 пациентки в среднетяжелой форме без дыхательной недостаточности и 8 – в легкой форме)); **группа №2** (20 пациенток с COVID-19 без преэклампсии, из них 10 перенесли COVID-19 в бессимптомной форме, 10 – в симптомной (легкой)); **группа №3** (5 пациенток с преэклампсией без перенесенного COVID-19, из группы сравнения); **группа №4** (5 пациенток с физиологической беременностью без COVID-19, из группы сравнения).

Гистологическое исследование плацент. Парафиновые срезы материала плацент окрашивались гематоксилином и эозином. Производилось микроскопическое исследование плаценты, плодных оболочек и пуповины.

Иммуногистохимическое исследование плацент. Иммуногистохимическое исследование плацент проводилось с использованием кроличьих поликлональных антител к спайк-белку SARS-CoV-2 (COVID-19), антител к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGF и антител к дипептидилпептидазе-4 (CD26). Средняя относительная плотность экспрессии (процентное соотношение клеток одного вида с экспрессией антигена к общему количеству этих клеток в поле зрения) вычислялась при анализе 10 полей зрения при увеличении $\times 200$ с помощью анализатора изображения Leica LAS Image Analysis System (Leica QWin Plus v3, Leica Microsystems IS, Cambridge, UK), с использованием микроскопа Leica DM 4000B.

Статистические методы исследования. Статистический анализ данных проведен с использованием аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 и программного пакета StatSoft Statistica 10 (StatSoft Inc).

Результаты клинико-анамнестического исследования

Клинико-анамнестическая характеристика групп

Исследуемые группы сопоставимы между собой по возрасту, паритету, способу наступления беременности и коморбидной патологии. Установлена значимо более высокая частота анемии среди пациенток с COVID-19 (172 пациентки (45,1%) в основной группе и 63 (31,5%) в группе сравнения, $p < 0,001$), все пациентки с данным осложнением получали препараты железа в лечебных дозировках после установки диагноза.

Инфекция SARS-CoV-2 в первом триместре установлена у 116 пациенток основной группы (30,4%), во втором – у 179 (47%), в третьем – у 86 (22,6%). Медиана срока, на котором был перенесен COVID-19, составляет 19 недель (11; 28). На момент родоразрешения COVID-19 обнаружен у 11 пациенток (2,9%), у всех этих пациенток роды были срочными. Основная часть пациенток перенесла COVID-19 в бессимптомной или легкой форме ($n=319$, 83,7%), у 54 пациенток (14,2%) - в среднетяжелой форме, у 8 (2,1%) – в тяжелой. Внебольничная вирусная пневмония диагностирована у 44 пациенток (11,5%).

Характеристика гестационных осложнений в исследуемых группах

В структуре гестационных осложнений установлена значимо более высокая частота тяжелой преэклампсии в группе с COVID-19, встречающейся в 3 раза чаще ($p = 0,03$), чем в группе сравнения: 17 пациенток (4,5%) в основной группе и 3 (1,5%) – в группе сравнения. По общей частоте преэклампсии и умеренной в частности исследуемые группы сопоставимы между собой: 48 случаев (12,6%) в группе с COVID-19 и 17 (8,5%) – в группе сравнения ($p = 0,151$), умеренная преэклампсия у 31 пациентки (8,1%) основной группы и у 14 беременных (7%) в группе сравнения ($p = 0,72$).

По частоте гестационной артериальной гипертензии, рвоты беременных, холестатического гепатоза, истмико-цервикальной недостаточности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, плацентарной адгезивно-инвазивной патологии исследуемые группы сопоставимы между собой.

Не выявлена статистически значимая связь между сроком гестации, на котором перенесена коронавирусная инфекция, и развитием гестационных осложнений в исследуемой группе (тест Манна–Уитни), те же данные получены в отношении степени тяжести перенесенного COVID-19 (тест хи-квадрат критерий).

Сравнительная оценка подгрупп с преждевременными родами

По частоте преждевременных родов значимые различия между группами не установлены ($p = 1,0$), в основной группе она составляет 8,9% (34/381), в группе сравнения – 9,0% (18/200). Однако выявлены статистически значимые корреляции (коэффициент корреляции Спирмена) между преждевременными родами и нарушением маточно–плацентарно–плодового кровотока (НМППК) в группе с COVID-19 ($r=0,38$), как и с дистрессом плода при беременности ($r=0,4$). Таким образом, пациентки с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 чаще были родоразрешены преждевременно в связи с развитием данных осложнений, нежели пациентки без COVID-19.

Основными показаниями к преждевременному родоразрешению у пациенток с COVID-19 послужили дистресс плода в 10 случаях (29,5%, в том числе в 7 случаях у пациенток с преэклампсией – 20,6%) и нарастание явлений преэклампсии без эффекта от применяемой многокомпонентной антигипертензивной терапии ($n=7$, 20,6%). Кроме того, установлены случаи преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) со спонтанным началом родовой деятельности ($n=7$, 20,6%), ПИОВ при ножном предлежании плода ($n=1$, 2,9%), кровотечение в 3 случаях (8,8%), антенатальная гибель плода у 2 пациенток (5,9%, в том числе в 1 случае с преэклампсией – 2,9%), а также родоразрешение по показаниям со стороны экстрагенитальной патологии в 4 случаях (11,8%). Таким образом, значимый вклад в преждевременные роды в группе с COVID-19 вносит преэклампсия (15 случаев из 34, 44,1%).

Сравнительная оценка исходов беременности в подгруппах с ГСД

В группе с COVID-19 гестационный сахарный диабет (ГСД) встречается значимо чаще, чем в группе сравнения: 119 пациенток (31,2%) и 39 (20,0%) соответственно ($p = 0,007$). По частоте ГСД, компенсированного на диете, статистические различия между группами не выявлены (83 (21,8%) и 30 (15,0%) пациенток соответственно в основной группе и группе сравнения, $p = 0,06$), в то время как частота ГСД на инсулинотерапии значимо выше в группе с COVID-19 (36 (9,4%) и 9 (4,5%) пациенток соответственно, $p = 0,034$). При анализе подгрупп с ГСД установлено, что после COVID-19 данное осложнение развилось у 100 пациенток основной группы (26,2%), таким образом, различия между группами статистически не значимы ($p = 0,53$, точный тест Фишера). Также не установлены внутригрупповые различия в зависимости от метода лечения ГСД ($p = 0,388$, хи-квадрат Пирсона).

Выявлено, что у пациенток с ГСД и перенесенным COVID-19 риск развития преэклампсии ($p = 0,757$), ИЦН ($p = 0,984$), преждевременных родов ($p = 0,105$), аномалий объема амниотической жидкости ($p = 0,658$ для маловодия и 0,675 для многоводия), НМППК ($p = 0,888$) и дистресса плода ($p=0,283$) не отличается от группы сравнения, в том числе при наличии у пациентки ожирения.

В ходе анализа подгрупп без ГСД установлена значимо более высокая частота преэклампсии у пациенток с COVID-19 (12,2% (32/262), в группе сравнения – 6,2% (10/161), $p = 0,045$). По частоте умеренной преэклампсии группы сопоставимы между собой, в то время как тяжелая преэклампсия чаще встречается у пациенток с COVID-19 (14 (5,3%) и 2 (1,2%) пациенток соответственно, $p = 0,036$; ОР 2,101, 95% ДИ [1,003–4,399]). Кроме того, в группе с перенесенным

COVID-19 выше частота НМППК (13,0% (34/262) против 3,7% (6/161), $p = 0,002$; ОР 3,852, 95% ДИ [1,580–9,396]) и многоводия (10,7% (28/262) против 4,3% (7/161), $p = 0,022$; ОР 2,632, 95% ДИ [1,122–6,177]).

Кроме того, установлено, что частота развития тяжелой преэклампсии у пациенток с COVID-19 в подгруппе без ГСД в 2 раза выше, чем в подгруппе с ГСД (5,3% и 2,5% соответственно).

Сравнительная оценка особенностей преэклампсии в исследуемых группах

Коморбидные факторы риска преэклампсии у пациенток с COVID-19. Из исследуемых групп выделены следующие подгруппы: основная - 48 пациенток с COVID-19 и преэклампсией, группа сравнения №1 - 70 пациенток с COVID-19 без гестационных осложнений, группа сравнения №2 - 70 пациенток с преэклампсией без COVID-19.

Соматический анамнез пациенток с преэклампсией после перенесенного COVID-19 характеризуется большей частотой заболеваний дыхательной системы, таких как бронхиальная астма и хронический бронхит, а также ожирения и ранее существовавшего сахарного диабета (Таблица 1). Установлено, что частота ХАГ выше в обеих группах с преэклампсией по сравнению с пациентками без гестационных осложнений, однако между собой основная группа и группа сравнения №2 статистически не различаются.

По частоте других сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,871$), наследственных тромбофилий ($p = 0,398$), антифосфолипидного синдрома ($p = 0,255$), системных заболеваний соединительной ткани ($p = 0,651$), патологии системы крови ($p = 0,553$), включая анемию ($p = 0,411$), патологии желудочно-кишечного тракта ($p = 0,815$), мочевыводящей системы ($p = 0,872$), нервной системы ($p = 0,891$) и щитовидной железы ($p = 0,795$), ВТЭО в анамнезе и при беременности ($p = 0,214$), инфекционной патологии при беременности, включая ОРВИ другой этиологии ($p = 0,086$), острую кишечную ($p = 0,474$) и герпетическую инфекцию ($p = 0,859$), а также социально-значимых инфекций ($p = 0,847$) все три группы сопоставимы между собой.

Таблица 1 – Структура значимой коморбидной патологии в группах обследования

Характеристика		Основная группа с COVID–19 и ПЭ (n=48)		Группа сравнения №1 с COVID–19 без ГО (n=70)		Группа сравнения №2 с ПЭ без COVID–19 (n=70)		Значение p, точный тест Фишера
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Хроническая артериальная гипертензия		20	41,7	7	10,0	36	51,4	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Патология дыхательной системы		7	14,6	2	2,9	2	2,9	0,02 p ₁₋₂ =0,028 p ₁₋₃ =0,028
Ожирение		23	47,9	14	20,0	19	27,1	0,005 p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ =0,031
СД	Всего	5	10,4	0	0	3	4,3	0,019
	1 типа	4	8,3	0	0	1	1,4	
	2 типа	1	2,1	0	0	2	2,9	
Примечания – гестационные осложнения (ГО), преэклампсия (ПЭ), сахарный диабет (СД).								

Особенности течения преэклампсии у пациенток с перенесенным COVID-19

Умеренная преэклампсия составляет 64,6% (31/48) случаев данного гестационного осложнения в группе с COVID-19, в группе сравнения – 84,7% (61/70). Тяжелая преэклампсия установлена у 35,4% (17/48) пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией и 15,3%

(9/70) беременных группы сравнения. Таким образом, течение преэклампсии у пациенток с COVID–19 характеризуется большей распространенностью тяжелой степени ($p = 0,006$, ОР 2,754, 95% ДИ [1,341–5,657]) и более частой необходимостью использования антигипертензивных препаратов второй и третьей линии, а также лекарственных средств из группы резерва. По частоте ранней и поздней преэклампсии группы сопоставимы между собой ($p = 0,685$).

Статистически значимая связь между степенью тяжести COVID-19 и развитием преэклампсии в основной группе не установлена, как и для срока гестации, на котором перенесена инфекция SARS-CoV-2 (тест хи-квадрат критерий, тест Манна-Уитни).

Основными показаниями к преждевременному родоразрешению в основной группе являются дистресс плода в 7 случаях (46,7% от числа преждевременных родов и 14,6% от общего числа пациенток с преэклампсией и COVID–19), нарастание явлений преэклампсии и отсутствие эффекта от антигипертензивной терапии у 7 пациенток (46,7% и 14,6% соответственно), в одном случае (6,7% и 2,1% соответственно) – индукция родов вследствие антенатальной гибели плода. Статистически значимые различия между группами по структуре показаний к преждевременному родоразрешению не установлены.

Результаты исследования фетоплацентарного комплекса и состояния плода в исследуемых группах

При динамической оценке фетометрических показателей плода диагноз задержки внутриутробного развития в основной группе установлен в 30 случаях (7,9%), в группе сравнения – у 13 пациенток (6,5%), значимые различия в исследуемых группах отсутствуют ($p = 0,619$).

При оценке индекса амниотической жидкости (АЖ) обнаружена повышенная частота аномалий ее объема в основной группе при отсутствии влияния срока гестации и степени тяжести COVID–19: 83 пациентки (21,8%) в основной группе и 26 пациенток (13%) в группе сравнения ($p = 0,036$). Относительный риск развития аномалий объема АЖ в случае COVID–19 составляет 1,676 (95% ДИ 1,117–2,515). Статистически значимые различия по отдельности как для маловодия, так и для многоводия не установлены ($p = 0,157$ и $0,062$ соответственно).

При оценке показателей доплерометрии системы мать–плацента–плод установлено, что частота НМППК в группе с COVID–19 значимо выше, чем в группе сравнения, структура отклонений по данным доплерометрии представлена в Таблице 2. У пациенток с COVID–19 риск НМППК статистически значимо связан со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной инфекции ($p = 0,009$, тест хи–квадрат), в отличие от легких форм коронавирусной инфекции, в то время как срок гестации, на котором был перенесен COVID–19, не оказывает значимого влияния ($p = 0,412$, хи–квадрат критерий).

Таблица 2 – Частота и структура нарушений маточно–плацентарного плодового кровотока в группе с COVID–19 и группе сравнения

Вид нарушения кровотока	Группа с COVID–19 (n=381)		Группа сравнения (n=200)		Значение <i>p</i> , точный тест Фишера	ОШ	95% ДИ
	Абс.	%	Абс.	%			
НМППК	44	11,5	9	4,5	0,006*	2,771	1,324– 5,799
НМПК (повышение ПИ в МА)	34	8,9	6	3,0	0.009*	3,168	1,307– 7,680
НППК	19	5,0	3	1,5	0,04*	3,447	1,007– 11,791
– Повышение ПИ в АП	9	2,4	1	0,5	0,259		
– Нулевой кровотока в АП	7	1,8	2	1,0			

– Реверсный кровоток в АП	2	0,5	0	0		
– Нулевой кровоток в ВП	2	0,5	0	0	0,548	
– Централизация кровотока, ЦПО \leq 1	4	1,0	0	0	0,304	
Примечания						
1. Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.						
2. АП – артерия пуповины, ВП – венозный проток, МА – маточные артерии, НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока, НППК – нарушение плодово-плацентарного кровотока, ПИ – пульсационный индекс, ЦПО – церебро-плацентарное отношение.						

При оценке частоты дистресса плода основная группа и группа сравнения сопоставимы между собой: в родах угрожающая гипоксия плода встречается в группах с частотой 21 (5,5%) и 13 (6,5%) случаев ($p = 0,63$), начавшаяся – в 23 (6%) и 12 (6%) соответственно ($p = 0,99$); во время беременности угрожающая гипоксия плода установлена в 8 (2,1%) и 5 (2,5%) случаях ($p = 0,76$), начавшаяся – в 5 (1,3%) и 1 (0,5%) соответственно ($p = 0,36$).

Состояние фетоплацентарного комплекса в подгруппах с преэклампсией

По данным доплерометрии сосудов системы мать–плацента плод, частота НМППК значимо выше в группе с COVID-19 ($p = 0,03$): 17 пациенток (35,4%) в основной группе и 12 (17,1%) – в группе сравнения. НМПК установлено в 8 случаях (16,7%) группы с COVID-19 и 6 случаях (8,6%) группы сравнения, НППК – у 9 (18,7%) и 8 (11,4%) пациенток соответственно. Относительный риск развития НМППК в группе с COVID-19 составляет 2,065 (95% ДИ [1,088–3,922]).

Кроме того, в группе сравнения выявлена статистически значимая связь между развитием НМППК и тяжестью преэклампсии ($p = 0,001$, Тест хи–квадрат; $p = 0,005$, точный тест Фишера), заключающаяся в возрастании вероятности НМППК с увеличением тяжести преэклампсии, в то время как в группе с COVID–19 развитие НМППК не зависит от тяжести и ухудшения течения преэклампсии ($p = 0,06$, Тест хи–квадрат; $p = 0,113$, точный тест Фишера).

Установлена повышенная частота аномалий объема АЖ в группе с COVID–19: 27,1% (13/48) против 7,1% (5/70) в группе сравнения ($p = 0,013$, ОР 3,79, 95% ДИ [1,446–9,940]), в частности – маловодия (14,6% (7/48) против 2,8% (2/70) в группе сравнения ($p = 0,03$, ОР 5,1, 95% ДИ [1,107–23,524])). Статистически значимые различия в частоте многоводия не установлены ($p = 0,156$).

Обе группы сопоставимы между собой по частоте маловесности к сроку гестации ($p = 0,113$, точный тест Фишера), задержки роста плода ($p = 0,791$), а также дистресса плода как во время беременности ($p = 0,081$), так и в родах ($p = 0,273$). Один случай (2,1%) антенатальной гибели плода установлен в группе с COVID-19.

Сравнительная оценка состояния новорожденных в исследуемых группах

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар демонстрирует сопоставимые медианные значения: 8 (7; 8) баллов на 1-й минуте в обеих исследуемых группах ($p = 0,121$), 9 (8;9) баллов на 5-й минуте в обеих группах ($p = 0,110$). Те же данные получены в отношении росто-весовых показателей: 3350 (2900; 3700) грамм в основной группе и 3395 (2975; 3680) грамм в группе сравнения ($p = 0,606$), 51 (50; 53) см и 52 (50; 53) см соответственно ($p = 0,213$). Срок гестации и степень тяжести COVID–19 не влияли на данные показатели (тест Спирмана).

378 детей (99,2%) в основной группе родились живыми, мертворождение имело место в 3 случаях (0,8%), один из которых вследствие индуцированного выкидыша до 22 недель. В группе сравнения живорождение установлено во всех случаях ($p = 0,555$).

Состояние новорожденных в подгруппах с преждевременными родами

В состоянии недоношенных детей, рожденных преждевременно, не установлены различия между группами, в том числе в отношении массы ($p = 0,551$, тест Манна–Уитни), роста ($p = 0,672$) и оценки по шкале Апгар на 1-й ($p = 0,284$) и 5-й ($p = 0,092$) минутах жизни.

Состояние новорожденных в подгруппах с преэклампсией

Антропометрические характеристики новорожденных и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни в обеих исследуемых группах представлены в Таблице 3. В группе с COVID-19 выявлены различия данным показателям состояния новорожденного в виде их ухудшения с увеличением тяжести преэклампсии, в то время как в группе сравнения эти различия отсутствуют. Таким образом, на фоне перенесенного COVID-19 влияние тяжести преэклампсии на состояние новорожденного более выражено, при отсутствии значимого вклада срока гестации, на котором перенесен COVID-19, и степени его тяжести ($p = 0,242$, тест Манна–Уитни).

Таблица 3 – Оценка состояния новорожденного в исследуемых группах с преэклампсией, а также внутригрупповые различия показателей состояния новорожденного между умеренной и тяжелой преэклампсией (р, Тест Манна–Уитни)

Показатель состояния новорожденного	Группа с COVID-19		Группа сравнения	
	медиана (Q1;Q3)	Значение р (тест Манна–Уитни)	медиана (Q1;Q3)	Значение р (тест Манна–Уитни)
Масса новорожденного, г	3090 (2260; 3670)	0,025	3215 (2643,75; 3685)	0,972
Рост новорожденного, см	50 (45; 52)	0,012	50 (48; 53)	0,902
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	7 (7; 8)	0,0005	8 (7; 8)	0,352
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	8 (8; 9)	0,0008	9 (8; 9)	0,343

Результаты морфологического исследования

Морфологические особенности плацент пациенток с COVID-19

Признаки незрелости плаценты в виде несоответствия сроку гестации, задержки созревания установлены в 12 случаях (3,1%) в основной группе и в 8 случаях (4%) группы сравнения ($p = 0,635$). Тромбогематомы плаценты встречались только в группе с перенесенной коронавирусной инфекцией ($n=3$, 0,5%). Кроме того, в одном случае в группе с COVID-19 установлен тромбоз сосудов пуповины. Тромбоз межворсинчатого пространства обнаружен в 4 плацентах (1,3%) основной группы и 1 плаценте (0,5%) из группы сравнения ($p = 0,304$).

Воспалительные изменения в плацентах исследуемых групп описаны в Таблице 4.

Таблица 4 - Воспалительные изменения в плацентах групп обследования

Воспалительные изменения	Группа с COVID-19, n=381		Группа сравнения, n=200		Значение p (Fisher's exact test)
	Абс.	%	Абс.	%	
Острая воспалительная реакция					
А) Материнская					
Гнойный хориодецидуит	113	29,7	62	31,0	0,775
Хориоамнионит	63	16,5	22	11	0,084
Плацентарный амнионит	16	4,2	6	3,0	0,648
Б) Плодная воспалительная реакция					
Флебит вены пуповины	15	3,9	9	4,5	0,827
Артериит артерий пуповины	10	2,6	5	2,5	1,0

Фуникулит	11	2,9	7	3,5	0,802
Хроническая воспалительная реакция					
Продуктивный базальный децидуит	122	32,0	40	20,0	0,002*
Продуктивный хориодецидуит	107	28,1	98	49,0	0,001*
Интервиллузит	46	12,1	34	17	0,128
Виллузит	64	16,8	23	11,5	0,111
Примечания - Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.					

Специфических воспалительных изменений в группах с COVID–19 не установлено. В основной группе зарегистрирован один случай плацентита у пациентки 24 лет с перенесенным в 38 недель COVID-19 в среднетяжелой форме, развившимся впоследствии маловодием и родоразрешением через естественные родовые пути в 40 недель. В синцитиотрофобласте иммуногистохимическим методом обнаружена экспрессия SARS–CoV–2.

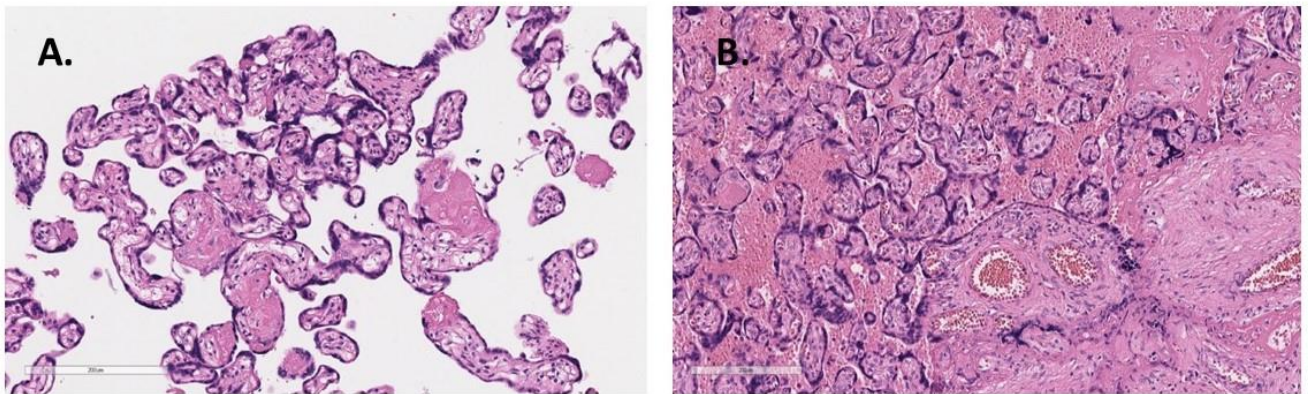


Рисунок 1 – Мелкоочаговый плацентит у пациентки с перенесенной в 38 недель коронавирусной инфекцией. А - очаговый продуктивный виллузит; Б - продуктивный виллузит крупных ворсин и неоангиоматоз; окраска гематоксилином и эозином

Гистологические особенности плацент пациенток с COVID–19 и преэклампсией

При оценке стромально–сосудистых нарушений установлено, что в плацентах пациенток с преэклампсией после перенесенного COVID-19 значимо более выражены псевдоинфаркты (Таблица 5). Кроме того, плаценты пациенток с преэклампсией вне зависимости от наличия или отсутствия перенесенного COVID–19 демонстрируют выраженные признаки избыточного отложения фибриноида в межворсинчатом пространстве, ускоренного созревания ворсинчатого хориона и увеличения количества синцитиальных узлов как проявления дисморфизма ворсин. Плодовые сосудистые нарушения в виде хорангиоза значимо чаще встречаются в плацентах пациенток с преэклампсией и COVID–19, как и признаки кариорексиса клеток сосудистых стенок и стромы ворсин с последующим формированием фиброза ворсинчатого хориона.

Таблица 5 – Патологические изменения в плацентах пациенток в исследуемых группах, характеризующие стромально–сосудистые нарушения

Патологические изменения	Группа №1 с COVID-19 и ПЭ, n=20		Группа №2 с COVID-19 без ПЭ, n=20		Группа №3 с ПЭ без COVID-19, n=5		Группа №4 без ГО и COVID-19, n=5		Значение p (точный тест Фишера)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Материнские сосудистые нарушения									
Несоответствие состояния ВХ сроку гестации	4	20,0	1	5,0	2	40,0	0	0	0,128
Задержка созревания ВХ	4	20,0	2	10,0	1	20,0	0	0	0,651
Диссоциированное созревание ВХ	5	25,0	3	15,0	1	20,0	0	0	0,796
Дистальная гипоплазия ВХ	4	20,0	2	10,0	1	20,0	0	0	0,651
Ускоренное созревание ВХ и увеличение узлов	18	90,0	10	50,0	4	80	2	40,0	0,023* p1–2=0,035*
Избыточное отложение фибриноида в МВП	13	65,0	6	30,0	5	100,0	1	20,0	0,006* p1–2=0,027* p2–3=0,009*
Распространенные псевдоинфаркты	20	100,0	8	40,0	2	40,0	0	0	<0,0001* p1–2=0,001* p1–3=0,008*
Инфаркты плаценты – свежие – старые	5 4 1	25,0 20,0 5,0	0	0	0	0	0	0	0,176
Межворсинчатые гематомы	6	30,0	1	5,0	0	0	0	0	0,09
Ретроплацентарные гематомы	1	5,0	0	0	0	0	0	0	1,0
Сужение МВП вследствие гипервиллеза	4	20,0	8	40,0	3	60,0	0	0	0,106
Ремоделиция сосудов ХП и МА	11	55,0	6	30,0	1	20,0	0	0	0,099
Плодовые сосудистые нарушения									
Хорангиоз (10 ворсин с 10 сосудами)	14	70,0	5	25,0	2	40,0	2	40,0	0,026 p1–2=0,04
Комплексы аваскулярных ворсин	8	40,0	2	10,0	1	20,0	0	0	0,079
Искаженная васкуляризация терминальных ворсин	6	30,0	2	10,0	1	20,0	0	0	0,287
Тромбоз субхориального пространства	4	20,0	0	0	1	20,0	0	0	0,130
Кариорексис клеток сосудистых стенок и стромы ворсин, фиброз ВХ	15	75,0	3	15,0	2	40,0	1	20,0	0,001* p1–2=0,002* p1–4=0,04*
Васкуляризация стволовых ворсин	11	55,0	4	20,0	3	60,0	0	0	0,023* p1–2=0,022*
Эктазия сосудов ворсин	6	30,0	6	30,0	2	40,0	2	40,0	1,0
Изменения в сосудах пуповины: патологическое расширение, пристеночные или обтурирующие тромбы	2	10,0	2	10,0	1	20,0	0	0	0,796
Примечания									
1. Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.									
2. ВХ – ворсинчатый хорион, ГО – гестационные осложнения, МА – магистральные артерии, МВП – межворсинчатое пространство, ПЭ – преэклампсия, ХП – хориальная пластинка.									

При оценке вклада наличия клинических проявлений COVID-19 в выраженность материнских сосудистых нарушений установлено, что в случае симптомных форм COVID-19 вне зависимости от факта преэклампсии более выражена задержка созревания ворсинчатого хориона ($p = 0,038$). Ускоренное созревание ворсинчатого хориона с увеличением количества синцитиальных узелков наиболее выражено в плацентах пациенток с преэклампсией вне зависимости от наличия клинических проявлений COVID-19 ($p = 0,01$). Распространенные псевдоинфаркты ($p < 0,0001$), признаки ремоделирования сосудов хориальной пластины и магистральных артерий ($p = 0,011$) значительно чаще выявлены в случаях симптомного течения COVID-19 и наличия преэклампсии по сравнению с плацентами пациенток с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2. Межворсинчатые гематомы чаще встречались в группе с симптомным COVID-19, нежели в группе с преэклампсией без клинических проявлений COVID-19 ($p = 0,033$). Такие плодовые сосудистые нарушения, как комплексы бессосудистых ворсин ($p = 0,017$) и признаки васкуляризации стволовых ворсин ($p = 0,023$) значимо чаще обнаруживались при симптомном течении COVID-19, а также в группах с преэклампсией. Признаки хорангиоза преимущественно наблюдались в плацентах пациенток с преэклампсией независимо от наличия симптомов инфекции SARS-CoV-2 ($p = 0,022$). Кариорексис клеток сосудистых стенок и стромы с фиброзом ворсинчатого хориона ($p = 0,001$) более выражены в плацентах пациенток с клиническими проявлениями COVID-19 и преэклампсией.

При оценке проявлений воспалительного процесса установлено, что плаценты пациенток с COVID-19 и преэклампсией демонстрируют более выраженные признаки как острой воспалительной реакции в виде хориодецидуита, так и хронического воспаления в виде продуктивного хориодецидуита, нежели плаценты пациенток с COVID-19 без преэклампсии, однако с группами без инфекции SARS-CoV-2 значимые различия не установлены (Таблица 6). Плаценты пациенток с преэклампсией вне зависимости от факта перенесенного COVID-19 характеризуются более выраженным villuzитом по сравнению с плацентами пациенток без преэклампсии.

Таблица 6 – Воспалительные изменения в плацентах пациенток исследуемых групп

[illegible]

При симптомном COVID-19 с преэклампсией значимо чаще встречались признаки внутриамниотической инфекции ($p = 0,001$), а также гнойного хориодецидуита ($p < 0,0001$), нежели в группе с бессимптомным COVID-19. Кроме того, плаценты пациенток с симптомным COVID-19 ($p = 0,019$), а также плаценты пациенток с преэклампсией ($p = 0,019$) характеризуются значимо более высокой частотой продуктивного базального децидуита, нежели плаценты пациенток с бессимптомным COVID-19 без преэклампсии.

Иммуногистохимическое исследование плацент пациенток после перенесенной коронавирусной инфекции

В плацентах групп №1 и №2 обнаружена выраженная экспрессия SARS-CoV-2 spike protein в среднем в 77,6% клеток синцитиотрофобласта (Рисунок 2А, Таблица 7). Кроме того, экспрессия SARS-CoV-2 установлена в 37% децидуальных клеток в 28 из 40 плацент (Рисунок 2Б). Локальная экспрессия антигена вируса также была в отдельных плацентах групп №1 и №2 в эндотелии единичных сосудов ворсин в 5 случаях, в 50% эндотелиоцитов в 1 случае (Рисунок 2В); в 1% макрофагов ворсин в 6 случаях (рисунок 20), в 10% – в 1 случае, в 50% – в 2 случаях, в 100% – в 1 случае; в 30 и 100% фибробластов ворсин в 2 случаях; в 50% фибробластов хориальной пластины и амниона в 2 случаях и в 100% – еще в 2 случаях. В плацентах групп №3 и №4 экспрессия SARS-CoV-2 ожидаемо не обнаружена.

Экспрессия CD26 наблюдалась в синцитиотрофобласте всех плацент исследуемых групп, в том числе у пациенток с COVID-19 и преэклампсией (Рисунок 2Г), значимые различия не установлены. Однако в плацентах пациенток с перенесенным COVID-19 обнаружена статистически значимо более низкая по сравнению с группами №3 и №4 экспрессия CD26 в эндотелии сосудов ворсин, макрофагах ворсин, фибробластах, а также децидуальных клетках. При сравнении плотности экспрессии CD26 группы №1 и №2 оказались сопоставимы между собой. Таким образом, после перенесенного COVID-19 экспрессия CD26 в исследуемых структурах плаценты была снижена вне зависимости от наличия или отсутствия преэклампсии.

Экспрессия VEGF в оцениваемых структурах плаценты также не различается между группами и выявлена в единичных клетках синцитиотрофобласта (Рисунок 2Д), эндотелия сосудов ворсин и единичных децидуальных клетках (Рисунок 2Е).

Таблица 7 – Экспрессия spike-белка SARS-CoV-2, CD26 и VEGF (%) в плацентах исследуемых групп

Исследуемый маркер и структура плаценты	Группа №1 (COVID-19 и преэклампсия, n=20)	Группа №2 (COVID-19 без преэклампсии, n=20)	Группа №3 (преэклампсия без COVID-19, n=5)	Группа №4 (без COVID-19 и преэклампсии, n=5)	Критерий Краскела–Уоллеса
SARS-CoV-2, синцитиотрофобласт	100 [85; 100]	100 [5; 100]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p=0,000003
SARS-CoV-2, эндотелий сосудов ворсин	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,644
SARS-CoV-2, фибробласты	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,732
SARS-CoV-2, децидуальные клетки	10 [0; 35]	5 [0; 50]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,012
SARS-CoV-2, макрофаги ворсин	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,276
SARS-CoV-2, ХП и амнион	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,475
CD26, синцитиотрофобласт	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,555

CD26, эндотелий сосудов ворсин	0 [0; 20]	0 [0; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,0003
CD26, фибробласты	0 [0; 0]	0 [0; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,00003
CD26, децидуальные клетки	0 [0; 50]	20 [0; 75]	100 [100; 100]	100 [30; 100]	p = 0,0050
CD26, макрофаги ворсин	0 [0; 0]	0 [0; 40]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p=0,000003
CD26, ХП и амнион	0 [0; 0]	0 [0; 50]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,0002
VEGF, синцитиотрофобласт	0,5 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,467
VEGF, эндотелий сосудов ворсин	1 [1; 16]	1 [0; 3]	0 [0; 0]	1 [0; 1]	p = 0,043
VEGF, фибробласты	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,682
VEGF, децидуальные клетки	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 10]	p = 0,822
VEGF, макрофаги ворсин	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,306
VEGF, ХП и амнион	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,682

Примечания

1. Данные представлены в виде Med [Q1; Q3]

2. Выделенные жирным шрифтом строки соответствуют признакам со статистически значимым различием по всем четырем группам одновременно с учетом поправок Бонферрони на множественность сравнений

3. ХП – хориальная пластина

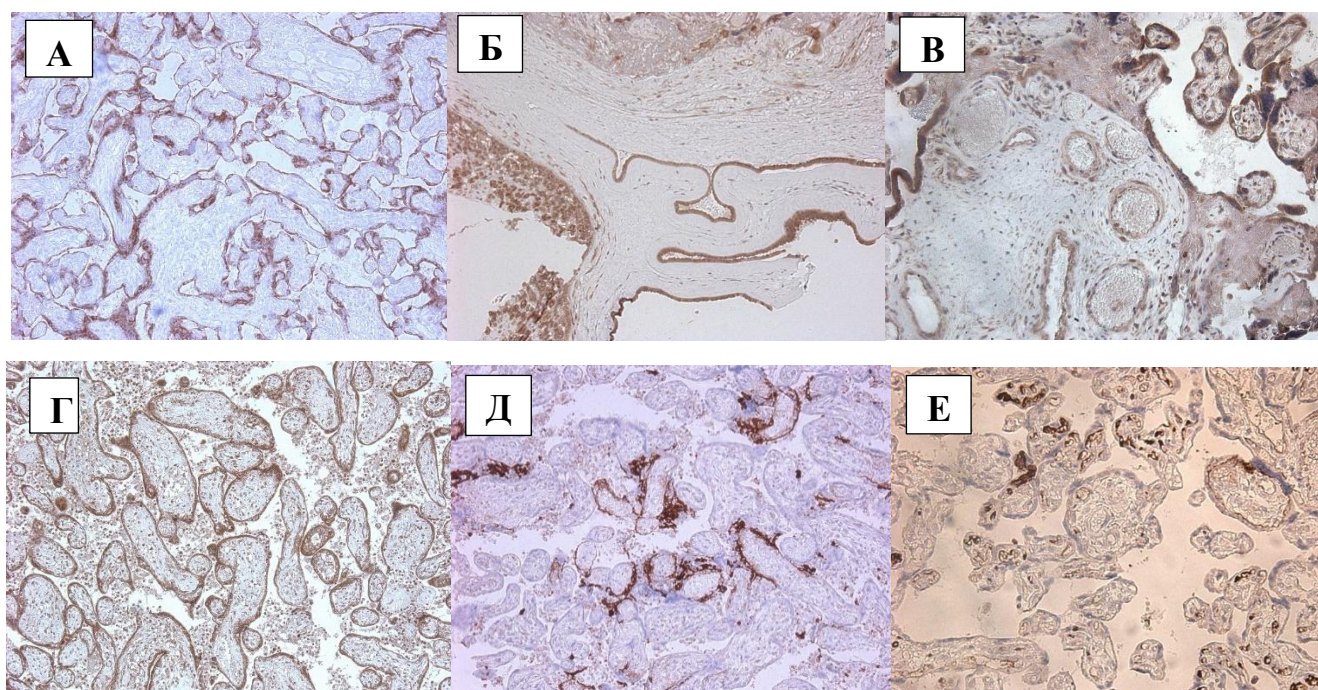


Рисунок 2 (А-Е) – Плацента беременной 26 лет с преэклампсией и перенесенным COVID-19. А – в экспрессия Sars-CoV-2 в синцитиотрофобласте, Б – экспрессия Sars-CoV-2 в децидуальных клетках и цитотрофобласте, В – экспрессия Sars-CoV-2 в эндотелии, макрофагах ворсин и синцитиотрофобласте. Г – экспрессия CD26 в синцитиотрофобласте и макрофагах ворсин, Д – локальная экспрессия VEGF в синцитиотрофобласте, Е - локальная экспрессия VEGF в эндотелии некоторых сосудов ворсин (коричневое окрашивание), x100

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования освещают дискуссионный вопрос перинатальных исходов при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией. Установлено значимое повышение

риска тяжелой преэклампсии в случае перенесенного COVID-19, что требует тщательного подбора антигипертензивной терапии. Течение преэклампсии у пациенток с коронавирусной инфекцией также характеризуется более высоким риском маловодия и НМППК, диктующая необходимость особого динамического наблюдения за состоянием матери и плода. На основании полученных данных предлагается относить беременную после перенесенного COVID-19 к группе высокого риска по развитию преэклампсии и рекомендовать проведение стандартной профилактики после 12 недель.

Установлено, что кроме преэклампсии столь же значительно распространенными гестационными осложнениями являются НМППК и аномалии объема амниотической жидкости, что требует динамического мониторингирования состояния плода во 2 и 3 триместрах. Срок, на котором перенесен COVID-19, не оказывает влияния на риск гестационных осложнений, в то время как в случае среднетяжелой и тяжелой форм коронавирусной инфекции возрастает риск развития НМППК.

Выявлено, что в случае перенесенного COVID-19 отсутствуют специфические воспалительные изменения в плаценте, несмотря на присутствие SARS-CoV-2 во всех ее структурах. Наиболее выраженная экспрессия антигена SARS-CoV-2 обнаружена в синцитиотрофобласте, являющимся основным морфофункциональным барьером плаценты.

Установлено, что в плацентах пациенток с COVID-19 и преэклампсией значимо выражены материнские и плодовые стромально-сосудистые изменения, что объясняет высокую частоту НМППК у пациенток с коронавирусной инфекцией. Отмечено влияние наличия клинических проявлений COVID-19 в сторону усугубления сосудистых нарушений в случае симптомных форм инфекции.

Полученные данные об отсутствии различий в экспрессии VEGF в плацентах пациенток с преэклампсией и COVID-19 и плацентах доковидного времени свидетельствуют о формировании нарушений процессов ангиогенеза независимо от присутствия SARS-CoV-2.

Выводы

1. Частота преждевременных родов у пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией составляет 8,9%. Основным показанием к досрочному родоразрешению при беременности, осложненной COVID-19, является дистресс плода ($r=0,4$). В структуре преждевременных родов каждая 2 пациентка с COVID-19 была родоразрешена в связи с тяжелой преэклампсией, сопровождавшейся дистрессом плода или нарастанием клинических проявлений. Срок гестации, на котором перенесен COVID-19, а также тяжесть коронавирусной инфекции не влияют на риск развития гестационных осложнений.

2. Риск развития тяжелой формы преэклампсии в группе с COVID-19 в 2,7 раз превышает риск в группе сравнения. У пациенток с преэклампсией и коронавирусной инфекцией установлен повышенный риск нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока (ОР 2,065, 95% ДИ 1,088–3,922) и аномалий объема амниотической жидкости (ОР 3,79, 95% ДИ 1,446–9,940). В группе с перенесенным COVID-19 и гестационным сахарным диабетом риск развития тяжелой преэклампсии в 2,1 раза меньше, чем в группе без гестационного сахарного диабета после перенесенного COVID-19.

3. В случае перенесенной коронавирусной инфекции риск развития аномалий объема амниотической жидкости в 1,7 раз выше по отношению к группе сравнения, нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока – в 2,6 раз. При среднетяжелой или тяжелой формах COVID-19 нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока встречается в 1,4 раза чаще, чем при легкой форме коронавирусной инфекции.

4. Не установлено влияния COVID–19 на темпы роста плода и риск развития задержки внутриутробного развития. Установлено отсутствие влияния COVID–19 на росто–весовые и функциональные показатели состояния новорожденного. Состояние новорожденных у пациенток с преэклампсией после COVID–19 демонстрирует отличие от новорожденных после преэклампсии без коронавирусной инфекции в виде значимого ухудшения оценки по шкале Апгар и их массы при усугублении тяжести преэклампсии.

5. COVID–19 с развившейся впоследствии преэклампсией характеризуется более выраженными признаками материнских и плодовых сосудистых нарушений в виде избыточного количества распространенных псевдоинфарктов ($p < 0,0001$), хорангиоза ($p = 0,026$) и формирования фиброза ворсинчатого хориона ($p = 0,001$).

6. Экспрессия spike–белка SARS–CoV–2 выявлена в 78% клеток синцитиотрофобласта всех плацент и 37% децидуальных клеток 28 из 40 плацент женщин с родоразрешением в период пандемии COVID–19, тогда как в эндотелии сосудов, макрофагах и фибробластах ворсин она была локальной. Экспрессия коронавирус–ассоциированного корецептора CD26 определялась в плацентах и у женщин «доковидного» периода, а VEGF экспрессировался лишь в единичных клетках синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин. Наличие или отсутствие преэклампсии не влияло на экспрессию исследованных маркеров.

Практические рекомендации

1. Пациентки с перенесенной коронавирусной инфекцией должны быть отнесены в группу высокого риска развития преэклампсии с назначением стандартной профилактики согласно действующим клиническим рекомендациям.

2. Учитывая более высокий процент развития нарушений маточно–плацентарно–плодового кровотока и аномалий объема амниотической жидкости у пациенток с COVID–19, при выявлении отклонений по данным ультразвукового исследования с доплерографией ведение согласно протоколу «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)».

3. Для учреждений 3–го уровня в случае развития тяжелой преэклампсии после перенесенной коронавирусной инфекции пролонгирование беременности в силу высокого риска развития критических нарушений маточно–плацентарно–плодового кровотока не является целесообразным.

4. Рекомендовано морфологическое исследование последа в случае перенесенной во время беременности коронавирусной инфекции. Проведение иммуногистохимического исследования для верификации вируса в плацентах пациенток с COVID–19 не имеет практического смысла.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Исследование заложило основу для изучения предикторов нарушений маточно–плацентарно–плодового кровотока после COVID–19 для своевременной их профилактики и дальнейшего изучения влияния коронавирусной инфекции на морфологию плаценты, в том числе в контексте ангиогенеза и смешанных инфекций.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Инфекция COVID-19 при беременности: гистопатология плаценты и перинатальные исходы. Анализ серии случаев / И. Е. Зазерская, А. О. Годзоева, Т.**

- Ю. Рощина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3. – С. 156-164. – DOI 10.18565/aig.2022.3.156-164.**
2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023623328 Российская Федерация. База данных пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 во время беременности, родоразрешенных в Перинатальном центре НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2021-2022 гг : № 2023623075 : заявл. 26.09.2023: опубл. 04.10.2023 / К. А. Руденко, И. Е. Зазерская, В. В. Ишкараева [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 3. **COVID-19: взаимосвязь между макро- и микрососудистыми изменениями в плаценте и гестационными осложнениями / К. А. Руденко, Т. Ю. Рощина, А. Л. Стенюшкина, И. Е. Зазерская // Женское здоровье и репродукция. – 2024. – № 3(64). – С. 92-108. – DOI 10.31550/2712-8598-2024-3-7-ZhZiR**
 4. **Руденко, К. А. Патогенетические особенности преэклампсии при COVID-19: актуальный обзор литературы / К. А. Руденко, В. В. Ишкараева, И. Е. Зазерская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73, № 1. – С. 137-148. – DOI 10.17816/JOWD595741.**
 5. **Преэклампсия и COVID-19. Иммуногистохимическое исследование плаценты / К. А. Руденко, Т. Ю. Рощина, И. Е. Зазерская [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2024. – Т. 25, № 2. – С. 610-629**
 6. Руденко, К. А. Особенности преэклампсии и морфологических изменений в плаценте после перенесенной коронавирусной инфекции во время беременности / К. А. Руденко, И. Е. Зазерская, Л. Б. Митрофанова // Мать и Дитя - 2024: Сборник тезисов XXV Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума, Москва, "Технопарк "Сколково", 01–03 октября 2024 года. – Москва: ООО "МЕДИ Экспо", 2024. – С. 67-68.
 7. **Особенности течения преэклампсии и состояния плода при беременности, осложненной COVID-19 / К. А. Руденко, Н. Р. Рябоконь, В. А. Барт, И. Е. Зазерская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2025. – Т. 74, № 1. – С. 56-66. – DOI 10.17816/JOWD636515.**
 8. **Руденко К.А., Осипова Н.А., Ишкараева В.В., Кустаров В.Н., Зазерская И.Е. Соматические факторы риска развития преэклампсии у беременных с перенесенной коронавирусной инфекцией. Доктор.Ру. 2025;24(1):9–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-1-9-15**
 9. Гестационные осложнения при COVID-19: опыт НМИЦ им. В.А. Алмазова / К.А. Руденко // Тезисы в рамках «III Молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», 5 апреля 2024 года, г. Ташкент.
 10. Состояние фетоплацентарного комплекса после перенесенной коронавирусной инфекции / К.А. Руденко, И.Е. Зазерская, А.Д. Юкова // Трансляционная медицина. Тезисы в рамках VII Петербургского Медицинского инновационного форума (Приложение 2). – 29 марта 2024 года.