

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Зазерская Ирина Евгеньевна,

доктор медицинских наук, профессор

Митрофанова Любовь Борисовна,

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Общая характеристика особенностей течения COVID-19 при беременности.....	13
1.2. COVID-19 и перинатальные риски	16
1.3. Фетоплацентарный комплекс и COVID-19.....	23
1.4. Влияние COVID-19 на морфологию плаценты	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Клинико-анамнестическое исследование	33
2.2. Морфологическое исследование	36
2.3. Методы статистической обработки материала	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО–АНАМНЕСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
3.1. Клинико–анамнестическая оценка пациенток исследуемых групп	41
3.2. Гестационные осложнения и исходы беременности в группах обследования.....	45
3.3. Сравнительная оценка особенностей преэклампсии в исследуемых группах.....	57
3.4. Результаты исследования фетоплацентарного комплекса и состояния плода в исследуемых группах	64
3.5. Сравнительная оценка состояния новорожденных в исследуемых группах.....	69

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	75
4.1. Морфологические особенности плацент пациенток с COVID–19	75
4.2. Гистологические особенности плацент пациенток с COVID–19 и преэклампсией.....	78
4.3. Иммуногистохимическое исследование плацент пациенток после перенесенной коронавирусной инфекции	90
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114

ВВЕДЕНИЕ

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 [55; 57; 79], во время пандемии коронавирусной инфекции в мире значительно выросли показатели материнской смертности и мертворождений, а в Российской Федерации, по сообщению главного внештатного специалиста по акушерству Министерства здравоохранения Российской Федерации Шмакова Р.Г., материнская смертность от COVID-19 увеличилась в 3 раза в 2021 году по сравнению с 2020 годом [2]. Были разработаны российские методические [5] и краткие клинические рекомендации [3] по ведению беременных с новой коронавирусной инфекцией, однако не все вопросы профилактики гестационных осложнений решены.

Публикуемые данные об ассоциации COVID-19 и гестационных осложнений до сих пор остаются противоречивыми. Часть авторов склоняется к тому, что коронавирусная инфекция является фактором риска невынашивания беременности [14; 119; 120], в то время как другие исследователи описывают отсутствие повышения риска преждевременных родов и потери беременности до 22 недель [46; 53; 68].

Данные литературы о связи коронавирусной инфекции с преэклампсией также контраверсионны. Проспективное когортное исследование INTERCOVID (2021) обнаружило тесную ассоциацию между преэклампсией и COVID-19 [99], в особенности у первородящих женщин, не зависящую от других факторов риска и ранее существовавшей патологии. А. Conde-Agudelo и соавторы (2022) указывают на увеличение риска тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома у пациенток с COVID-19 [42], кроме того, высокому риску развития преэклампсии подвержены как пациентки с клиническими проявлениями COVID-19, так и с бессимптомным

течением, однако тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с гораздо более высоким риском. Тем не менее, патогенез, лежащий в основе такой тесной ассоциации коронавирусной инфекции с преэклампсией, остается неясными. Авторы предполагают, что COVID-19 усугубляет эндотелиальную дисфункцию, которая лежит в основе преэклампсии [61; 75; 118]. Роль плацентарных факторов в развитии преэклампсии при COVID-19 в настоящее время остается сомнительной [43].

В отношении функционального состояния фетоплацентарного комплекса данные литературы противоречивы: G. Rizzo и соавторы (2021) отмечают, что коронавирусная инфекция не оказывает влияние на показатели гемодинамики [59], в то время как другие исследования демонстрируют снижение плацентарной перфузии при COVID-19, которая, однако, не оказывает влияние на темпы роста плода и не повышает риск возникновения СЗРП [50]. Некоторые исследования демонстрируют отсутствие влияния COVID-19 на риск задержки роста плода [56; 116], однако следует учитывать, что сама преэклампсия является фактором риска данной патологии. Кроме того, по данным литературы, у пациенток с коронавирусной инфекцией чаще диагностируются маловодие и ангидрамнион [50]. Тем не менее, публикуемые исследования о неблагоприятных исходах со стороны плода, в частности, антенатальной гибели, также не демонстрируют однозначных данных: мета-анализ E.R. Smith и соавторов (2023) описывает отсутствие влияния COVID-19 на риск мертворождения [28], в то время как другие исследования указывают на повышение риска дистресса и антенатальной гибели плода у пациенток с COVID-19 [55; 57].

Механизм негативного влияния COVID-19 на состояние плода также неясен. Известно, что плацента является органом, отражающим патологическое действие инфекционных агентов [6]. 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 в случае COVID-19 возникает не вследствие прямого поражения органов плода, а вследствие поражения именно плаценты с формированием плацентита, диффузной

деструкции плацентарных тканей, последующей ее неспособности к дыхательной функции и, как следствие, ишемической гибели плода [94; 110]. Следует отметить, что зачастую плацентит SARS-CoV-2 не коррелирует с тяжестью материнской инфекции, что затрудняет его прогнозирование.

Помимо плацентита SARS-CoV-2, по данным некоторых исследователей, у коронавирусной инфекции отсутствуют специфические воспалительные паттерны в плаценте, а влияние COVID-19 на морфологию плаценты до сих пор остается спорным вопросом. Наиболее частыми патологическими изменениями в структурах плаценты у пациенток с текущим или перенесенным COVID-19 являются признаки материнской и плодовой сосудистой мальперфузии [15; 24; 42; 91]. При этом часть плацент пациенток с инфекцией SARS-CoV-2 демонстрируют значимые морфологические изменения, в то время как другая часть не отличается от плацент здоровых матерей. Кроме того, неясна связь данных изменений с перинатальными осложнениями, в том числе с преэклампсией, и вклад именно коронавирусной инфекции в выраженность плацентарной патологии.

Противоречивые данные, публикуемые исследователями об ассоциации COVID-19 с гестационными осложнениями, неблагоприятными перинатальными исходами, а также морфологических изменениях 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 демонстрируют 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 отличалась между плацентами из группы с COVID-19 и группы доковидного периода, ввиду чего складывается впечатление 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. На клиничко-анамнестическом этапе проводилась ретроспективная оценка 381 историй родов пациенток с перенесенным COVID-19 во время беременности, родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в 2022 году. Создана группа

сравнения, состоящая из 200 женщин, родоразрешенных в Перинатальном центре НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2019 году; включение пациенток в группу сравнения осуществлялось методом простой случайной выборки из всех 2312 женщин, родивших в Перинатальном центре в 2019 году, до начала пандемии. Выделена отдельная подгруппа пациенток с преэклампсией в основной группе, создана группа сравнения ($n=70$) из всех пациенток с преэклампсией, родоразрешенных в 2019 году, произведен сравнительный анализ. На морфологическом этапе исследования проводилась гистологическая оценка состояния плацент, в том числе с использованием иммуногистохимического метода. Пациентки были разделены на 4 группы: с перенесенной коронавирусной инфекцией и преэклампсией ($n=20$), с COVID-19 без развившейся впоследствии преэклампсии ($n=20$), пациентки с преэклампсией без COVID-19 (родоразрешенные до начала пандемии в 2019 году, $n=5$) и пациентки с нормально протекавшей беременностью, также родоразрешенные в доковидный период ($n=5$).

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры акушерства и гинекологии с клиникой и кафедры патологической анатомии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Выражаем благодарность за помощь в осуществлении исследования патологоанатомическому отделению Университетской клиники Центра Алмазова (заведующий – к.м.н., доцент Размологова Ольга Юрьевна, врач-патологоанатом Рощина Татьяна Юрьевна), родовому отделению Перинатального центра НМИЦ им. В.А. Алмазова (заведующая – Николайшвили Лариса Ивановна), акушерскому отделению патологии беременности (заведующая – д.м.н., профессор Осипова Наталья Анатольевна), к.ф.-м.н, ведущему научному сотруднику научно-исследовательской лаборатории биостатистики НМИЦ им. В.А. Алмазова Барту Виктору Александровичу.

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 он перенесен, 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 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 сопровождающиеся 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 значимым ухудшением при увеличении тяжести преэклампсии по сравнению с группой без перенесенной коронавирусной инфекции.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в рамках данного диссертационного 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 поставленной цели и задачам данной работы.

По итогам данного исследования опубликовано 9 научных работ, включая 6 - в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России.

Результаты диссертационного 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 кафедры акушерства и гинекологии с клиникой, кафедры патологической анатомии с клиникой, а также клиническую работу подразделений Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке темы и дизайна диссертационного исследования, самостоятельно выполнил анализ литературы по теме работы. Автором созданы группы обследования с отбором пациентов согласно установленным критериям включения, произведен ретроспективный анализ историй родов, создан массив данных. Автор принимал непосредственное

участие в морфологическом и иммуногистохимическом исследовании плацент, а также последующей обработке полученных данных с использованием вышеописанных методов. Автором самостоятельно написан текст диссертации и публикации по теме данной исследовательской работы, а также выполнены подготовка и представление научных докладов.

Объем и структура диссертации

Диссертация включает в себя введение, пять глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты клинико-анамнестического исследования, результаты морфологического исследования, обсуждение результатов исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и список литературы. Диссертационное исследование представлено на 132 страницах машинописного текста. Список литературы состоит из 131 источника, включая 8 отечественных и 123 зарубежных. Работа содержит 32 рисунка и 23 таблицы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика особенностей течения COVID-19 при беременности

Вспышка COVID-19 – новой коронавирусной инфекции – впервые была зарегистрирована в конце декабря 2019 года в Китае, получив 11 марта 2020 года статус пандемии. За три года пандемия привела к глобальному ухудшению показателей заболеваемости и смертности, материнских и перинатальных исходов, а также значимым изменениям в системе здравоохранения. В мае 2023 года было объявлено о завершении пандемии COVID-19, однако коронавирусная инфекция продолжает свое существование и распространение, став сезонной инфекцией. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения [24], по состоянию на 27 апреля 2025 года во всем мире было зарегистрировано более 777 миллионов случаев заражения новой коронавирусной инфекцией, в том числе 24,9 миллиона в Российской Федерации. Пандемия COVID-19 повлекла за собой более 7 миллионов летальных исходов во всех мире, в России – более 400 тысяч.

Пандемии прошлого века позволяют нам сформировать представление о влиянии вирусных инфекций на беременность и неонатальные исходы [67]. Так, было установлено, что воспалительные процессы вирусной этиологии могут повлечь за собой неврологические и психические проблемы в будущем: к примеру, у детей, рожденных во время пандемии вируса гриппа в 1957 году, чаще устанавливался диагноз шизофрении [84], а в 1964 году, во время пандемии краснухи – шизофрении и расстройств аутистического спектра [91]. Опыт пандемии гриппа 2009 года в США продемонстрировал, что беременные имеют повышенный риск как заболеваемости, так и летальных исходов по сравнению с общей популяцией [87]. Кроме того, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, инфицирование вирусом Зика во время

беременности ассоциировано с более высоким риском задержки развития ребенка в дальнейшем [11].

При беременности повышается восприимчивость организма к респираторным инфекциям ввиду как гормональных, так и анатомо-физиологических изменений. Рост уровня прогестерона приводит к стимуляции дыхательного центра, кроме того, происходит уплощение диафрагмы, увеличение поперечного размера грудной клетки и реберного угла, что способствует снижению функциональной остаточной емкости легких на 20-30%, повышению склонности беременной к гипоксии и, как следствие, формированию тенденции к компенсаторной гипервентиляции [31]. Это повышает вероятность вдыхания инфекционных патогенов, кроме того, отмечается более легкая их адгезия к слизистой оболочке дыхательного тракта благодаря нарушению мукоцилиарного клиренса вследствие сухости и отека, опосредованных влиянием эстрогенов и прогестерона [31].

Кроме того, повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям у беременных способствуют иммунологические изменения, особенно выраженные в первом и третьем триместрах. В эти периоды преобладает провоспалительный иммунный ответ, необходимый для успешной имплантации и плацентации, а также инициации родов на поздних сроках беременности и отделения плаценты в третьем периоде родов [87]. Происходит сдвиг иммунитета в сторону Th2 с подавлением клеточного иммунитета, снижение активности NK-клеток и продукции интерферона I типа, а также повышение уровня Т-регуляторных клеток. Кроме того, свой вклад вносят гормональные изменения в виде повышения уровня кортизола и прогестерона, что оказывает иммуносупрессивный эффект, снижая уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа [31].

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, беременные подвержены высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 и госпитализации в палату интенсивной терапии, а также необходимости проведения искусственной вентиляции легких и применения системы экстракорпоральной

мембранной оксигенации [87; 117]. Это обусловлено наличием некоторых факторов, повышающих восприимчивость беременных к заражению SARS-CoV-2.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки, в частности, эпителия и эндотелия, происходит за счет связывания субъединицы S1 спайк-белка SARS-CoV-2 с рецепторным сайтом АПФ-2, в то время как субъединица S2 расщепляется трансмембранной сериновой протеазой-2 TMPRSS2, способствуя слиянию вируса с клеточной мембраной [117]. АПФ-2 существует в виде мембранного белка и растворимой формы, выделение которой регулируется различными протеазами (TMPRSS2, металлопротеиназы ADAM-10, ADAM-17) [100]. АПФ-2 и TMPRSS2 широко экспрессируются в эпителии трахей и бронхов, пневмоцитах 2 типа, эндотелиоцитах, макрофагах, эпителиальных клетках тонкой и толстой кишки, в гипоталамусе и гипофизе, а также в плаценте [58; 97; 106; 109].

При беременности, особенно в первом триместре, экспрессия мембранного АПФ-2 повышается, что увеличивает риск инфицирования SARS-CoV-2 [100, 107]. Растворимая форма АПФ-2, наоборот, оказывает протективное действие путем связывания спайк-белка SARS-CoV-2 и блока его способности к инфицированию человеческой клетки [77]. Некоторые состояния при беременности, например, преэклампсия, снижают концентрацию растворимого АПФ-2, что также может являться одним из механизмов большей восприимчивости к SARS-CoV-2 [100].

Помимо самой беременности и ее осложнений, некоторые другие сопутствующие состояния и факторы могут способствовать повышению восприимчивости к SARS-CoV-2 и более тяжелому течению коронавирусной инфекции у беременных. К этим состояниям относятся такие коморбидные факторы, как хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение или недостаточная масса тела, сердечно-сосудистая патология и ВИЧ-инфекция [41], а также анамнестические факторы в виде возраста старше 35 лет и курения [9]. Кроме того, ранее установленный диагноз преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии также повышают риск тяжелого течения COVID-19 [38; 128].

1.2. COVID-19 и перинатальные риски

COVID-19 оказал неблагоприятное влияние на показатели материнской смертности. По данным мультинационального когортного исследования INTERCOVID (2021) [82], относительный риск (ОР) материнской смертности у пациенток с COVID-19 составляет 22,3 (95% доверительный интервал (ДИ) 2.88–172) по сравнению со здоровыми беременными. Кроме того, в Российской Федерации установлено повышение материнской смертности в 3 раза в 2021 году по сравнению с 2020 годом [2]. Сообщается, что в группе высокого риска материнской смертности находятся женщины с ожирением, сахарным диабетом, бронхиальной астмой и старшим репродуктивным возрастом [47]. Следует отметить, что даже в случае бессимптомных форм COVID-19, беременные остаются в группе высокого риска материнской заболеваемости (ОР 1,24; 95% ДИ 1,00–1,54) [82].

Пандемия коронавирусной инфекции привела также и к ухудшению неонатальных исходов. Сообщается о повышении индекса тяжелой неонатальной заболеваемости (ОР 2,66; 95% ДИ, 1,69–4,18) и смертности (ОР 2,14; 95% ДИ 1,66–2,75) [82], хотя другие авторы предполагают, что это является результатом недоношенности, а не непосредственно инфекции [47].

Эти данные диктуют необходимость углубленного изучения влияния коронавирусной инфекции на течение беременности и перинатальные исходы.

COVID-19 и преэклампсия

Одним из наиболее часто обсуждаемых в научных изданиях вопросов, касающихся взаимосвязи коронавирусной инфекции с гестационными осложнениями, является ассоциация COVID-19 и преэклампсии, и результаты, публикуемые исследователями, являются неоднозначными.

Проспективное исследование INTERCOVID продемонстрировало тесную ассоциацию между COVID-19 и преэклампсией (ОР 1,76, 95% ДИ 1,27–2,43),

которая не зависит от других факторов риска и особенно сильна у первородящих пациенток [82]. Кроме того, в мета-анализе 2022 года также описано увеличение риска развития тяжелой преэклампсии (отношение шансов (ОШ) 1,76, 95% ДИ 1.18–2.63) и HELLP-синдрома (ОШ 2,10; 95% ДИ 1.48–2.97) [42], что согласуется с данными других исследователей [100; 102; 105; 120].

По данным литературы, даже бессимптомное течение коронавирусной инфекции повышает риск развития преэклампсии, однако тяжелая форма COVID-19 ассоциирована с гораздо более высоким риском [49; 96]. Согласно исследованию J. Lai и соавторов (2021), тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2 повышает риск развития преэклампсии в 5 раз по сравнению с бессимптомной формой [108].

Кроме того, имеются данные о повышении риска развития ранней формы преэклампсии у беременных, перенесших коронавирусную инфекцию, в особенности при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 [76]. При этом число исследований, рассматривающих вопросы манифестации преэклампсии у пациенток с коронавирусной инфекцией, остается очень ограниченным [52].

Однако вопрос, истинная ли преэклампсия развивается в случае COVID-19, является дискуссионным. Три группы исследователей [40; 98; 99] опубликовали данные о том, что, вероятно, коронавирусная инфекция в половине случаев тяжелых ее форм способствует развитию не преэклампсии, а «преэклампсия-подобного синдрома», при котором инфицирование SARS-CoV-2 и его взаимодействие с АПФ-2 в различных тканях приводит к имитации симптомов преэклампсии, в частности, повышению артериального давления, протеинурии и нарушению функции печени.

Тем не менее, как при дебюте истинной преэклампсии, так и у пациенток с COVID-19 и преэклампсия-подобным синдромом могут присутствовать такие симптомы, как кашель, головная боль и одышка вследствие формирования тяжелой дисфункции эндотелия, что затрудняет дифференциальную диагностику, принятые подходы к которой в настоящее время отсутствуют. Авторами было предложено определение соотношения fms-подобной тирозинкиназы-1 sFlt-1 и плацентарного

фактора роста PlGF с целью дифференциальной диагностики этих двух состояний, однако впоследствии К. Kosinska-Kaczynska и соавт. (2023) в своем мета-анализе обнаружили повышение этого показателя у пациенток с COVID-19 без преэклампсии [125], что затрудняет использование данного соотношения в качестве надежного критерия и диктует необходимость проведения дальнейших исследований. Кроме того, авторы [41; 98; 99] не отрицают возможность манифестации истинной преэклампсии у пациенток с текущей или перенесенной коронавирусной инфекцией.

Патогенетическая основа для ассоциации COVID-19 и преэклампсии также остается дискуссионной. Авторы предполагают, что при коронавирусной инфекции происходит усугубление эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе преэклампсии [7, 68, 100, 131]. Слияние человеческой клетки и SARS-CoV-2 провоцирует высвобождение провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 6, 2, 1-бета, фактора некроза опухоли-альфа и интерферона-гамма. Повышение уровня данных цитокинов наблюдается и при преэклампсии [131]. В свою очередь, данный цитокиновый каскад, который может в том числе происходить и в плаценте, ведет к неконтролируемой активации системы комплемента, способствуя возникновению системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также гиперкоагуляционного состояния.

Усугубление этих явлений, а также повышение риска развития тромботической микроангиопатии и ишемических изменений, в частности - в плаценте, обеспечивается в том числе формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) в области поврежденного эндотелия [107]. Эти «ловушки» экспрессируют фермент PAD-4, меняющий структуру ADAMTS-13 с нарушением его способности к разрушению фактора фон Виллебранда, что приводит к избыточной активации тромбоцитов.

Каскад вышеописанных реакций ведет к гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в виде сдвига баланса в сторону ангиогенных факторов – ангиотензина 1-7 в частности, что приводит к усилению вазоконстрикции и повышает артериальное давление у беременной [9,

29; 104; 122; 128]. Артериальная гипертензия способствует усилению эндотелиальной дисфункции, что ведет к возникновению других клинических проявлений преэклампсии [104; 128].

Влияние COVID-19 на плацентацию изучено недостаточно. Поскольку в ряде исследований не было выявлено достоверной зависимости между гестационным сроком, на котором произошло инфицирование SARS-CoV-2, и риском развития преэклампсии, некоторые авторы не рассматривают поверхностную инвазию трофобласта как ключевое звено патогенеза преэклампсии, ассоциированной с COVID-19 [33; 97; 111]. Однако, с учетом вышеописанного возможного патогенеза преэклампсии при коронавирусной инфекции, следует отметить, что РААС принимает важную роль в миграции трофобласта, ангиогенезе и инвазии плаценты [125]. Кроме того, в исследовании *in-silico* идентифицирован белок MFGE8, принимающий участие в плацентации и ремоделировании спиральных артерий. Установлено, что этот белок имеет способность к взаимодействию с SARS-CoV-2, а нарушение его экспрессии приводит к аномальному развитию плаценты, что может вносить вклад в нарушение процесса плацентации в случае COVID-19 [98].

Тактика ведения беременных с перенесенным COVID-19 и преэклампсией, в частности аспекты антигипертензивной терапии и наблюдения в динамике, до настоящего времени остается недостаточно определенной из-за ограниченного количества исследований по данной проблеме. Отдельные авторы подчеркивают важность тщательного мониторинга артериального давления у пациенток с COVID-19 при выборе антигипертензивных препаратов, а также необходимости своевременной коррекции их дозы и более частых амбулаторных приемов акушера-гинеколога в случае умеренной преэклампсии [80].

Учитывая противоречивые данные литературы, особенно актуальным является изучение особенностей взаимосвязи COVID-19 и преэклампсии для разработки правильной тактики ведения таких пациенток и проведения своевременной профилактики данного гестационного осложнения.

COVID-19 и преждевременные роды

На сегодняшний день отсутствует единая точка зрения об ассоциации COVID-19 и преждевременных родов. Часть авторов склоняется к тому, что коронавирусная инфекция является значимым фактором риска невынашивания беременности [14; 119; 120]. Pandit U. и соавторы (2023) описывают повышение риска преждевременных родов у пациенток с новой коронавирусной инфекцией в 2,12 раз [17]. В мета-анализе Wei SQ и соавторов (2021) относительный риск преждевременного родоразрешения составил 1,82 (95% ДИ 1,38-2,39) [123]. Значимый вклад вносит симптомное течение COVID-19, при этом тяжелые формы коронавирусной инфекции увеличивали значение риска развития преждевременных родов до 4,29 (95% ДИ 2,41-7,63).

В то же время другие исследователи [57; 72; 79; 87] указывают на отсутствие риска преждевременных родов и потери беременности до 22 недель в случае коронавирусной инфекции. Yao X.D. и соавторы (2022) в своем мета-анализе обнаружили, что риск преждевременных родов в период пандемии был ниже, чем в доковидное время (ОР 0.96, 95% ДИ 0.94, 0.98), что согласуется с данными другого исследования Nagel L.E. и соавторов (2024), проведенного в Германии в акушерском стационаре 3-го уровня. Наиболее частыми причинами преждевременного родоразрешения по данным немецкого исследования послужили их спонтанное развитие и плацентарная адгезивно-инвазивная патология. Наименее распространенным показанием к преждевременным родам являлись плацентарная недостаточность и дистресс плода. Кроме того, авторы отмечают повышение частоты преждевременного разрыва плодных оболочек в период пандемии, а также маловодия, в то время как частота мертворождения существенно не изменилась.

Согласно данным Staude B. и соавторов (2024), во время пандемии, особенно во вторую волну карантинных мероприятий, наблюдалось снижение частоты очень ранних преждевременных родов. Одним из возможных объяснений авторы считают улучшение клинического подхода к ведению таких пациенток и

усовершенствование мер профилактики преждевременных родов [40]. При этом частота преждевременных родов у пациенток с привычным невынашиванием, многоплодной беременностью, преэклампсией и HELLP-синдромом осталась неизменной.

Кроме того, мета-анализ van Baar J.A.C. и соавторов (2024) установил, что коронавирусная инфекция, перенесенная в первом или втором триместрах, не повышает риск потери беременности (ОШ 1,10, 95% ДИ 0,81–1,48) [51]. В то же время, в другом мета-анализе [46] обнаружено повышение риска самопроизвольного прерывания беременности у матерей с текущей коронавирусной инфекцией.

Предполагается, что в риск преждевременных родов значимый вклад может вносить преэклампсия, однако установлено, что SARS-CoV-2 сам по себе приводит к чрезмерной системной воспалительной реакции, которая может принимать участие в патогенезе преждевременных родов и создавать неоптимальные условия для роста и развития плода [123]. Важная роль в патогенезе невынашивания беременности при текущей коронавирусной инфекции отводится как цитокиновому шторму и системному воспалению, так и плацентарному тромбозу [23].

COVID-19 и другие перинатальные риски

Некоторые авторы указывают на возможное наличие общих патофизиологических особенностей между гестационным сахарным диабетом и новой коронавирусной инфекцией. В частности, тяжелое течение COVID-19 может привести к поражению поджелудочной железы, вызывая дисфункцию бета-клеток и инсулинорезистентность у беременных [65].

Исследование случай-контроль Zanardo V. и соавторов (2022) продемонстрировало повышенную распространенность ГСД в 2020 году, во время пандемии. Особенно выраженным рост данного осложнения оказался среди беременных, находившихся в условиях изоляции в первом триместре [53]. Авторы

связывают эти данные с влиянием психоэмоционального стресса, способствующего активации хронического воспаления и, как следствие, увеличению риска ГСД. Подобные результаты были получены и в других работах, где также отмечалась ассоциация между карантинными ограничениями в первом триместре беременности и увеличением частоты данного гипергликемического состояния [10].

Популяционное исследование, проведенное в Квебеке [72], считающегося эпицентром пандемии в Канаде, учитывало волны COVID-19: первая волна в марте 2020 – августе 2020 года, вторая – с августа 2020 года по март 2021 года. Исследователи выяснили, что риск ГСД был повышен как в первую, так и во вторую волну по сравнению с периодом до пандемии COVID-19. Однако при дальнейшей оценке было установлено, что наибольший рост заболеваемости ГСД парадоксально наблюдался за счет беременных из группы низкого риска ГСД без коронавирусной инфекции, сопутствующих заболеваний и возрастом до 35 лет, что авторы также связывают с изменениями в образе жизни во время пандемии.

Отдельные исследования, в частности работа Yin В. и соавторов (2022), демонстрируют противоположную динамику: в период с 2020 по 2021 годы была отмечена тенденция к снижению распространенности ГСД [64]. Пик частоты данного гестационного осложнения был достигнут в марте 2020 года, когда было объявлено о пандемии коронавирусной инфекции. Также авторы отмечают, что риск неблагоприятных исходов беременности у пациенток с ГСД во время пандемии не отличался от доковидного времени.

Кроме того, в одном из мета-анализов 2021 года было установлено, что COVID-19 не ассоциирован с повышенным риском ГСД по сравнению с беременными без коронавирусной инфекции [123]. Наличие клинических проявлений COVID-19 само по себе не влияло на риск развития ГСД, однако при сравнении тяжести течения коронавирусной инфекции установлено, что тяжелая форма COVID-19 у беременных увеличивала риск ГСД почти вдвое (ОР 1,99, 95% ДИ 1,09-3,64).

Неясно влияние срока гестации, на котором перенесена коронавирусная инфекция, на риск неблагоприятных перинатальных исходов, поскольку опубликованных исследований достаточно мало. Согласно данным Badr D.A. и соавторов (2021), тяжелое течение COVID-19 после 20 недель беременности ассоциировано с повышенным риском перинатальных осложнений, а 26 недель - с ухудшением неонатальных исходов [21]. В то же время, по данным другого исследования, срок гестации на момент заражения SARS-CoV-2 не коррелирует с частотой гестационных осложнений, таких как преждевременные роды, преэклампсия, HELLP-синдром, задержка роста плода и гестационный сахарный диабет [36].

Некоторые авторы указывают на влияние COVID-19 на способ родоразрешения. Сообщается, что инфекция SARS-CoV-2 ассоциирована с повышенной частотой родоразрешения путем операции кесарева сечения [55; 78], хотя наибольший вклад, вероятно, вносят пациентки с текущей коронавирусной инфекцией и сопутствующими осложнениями, нежели с перенесенной. Кроме того, было отмечено, что на фоне роста частоты кесарева сечения снизилась успешность родов через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке [126].

1.3. Фетоплацентарный комплекс и COVID-19

Исследования демонстрируют контраверсионные данные о взаимосвязи COVID-19 и состояния плода.

Согласно опубликованным исследованиям, частота задержки роста плода у пациенток с COVID-19 варьирует от 1,2% до 11,7% [53; 66; 86]. По данным Narang K. и соавторов (2023), коронавирусная инфекция в бессимптомной или легкой форме, перенесенная во время беременности на любом сроке гестации, не ассоциирована с задержкой роста плода, определявшей в этом исследовании как предполагаемый вес плода или окружность живота менее десятого перцентиля для данного гестационного возраста [69]. В другом египетском исследовании случай-

контроль, включившем 30 беременных, перенесших COVID-19 в первом триместре, не было установлено влияния коронавирусной инфекции на ключевые ультразвуковые показатели состояния плода, такие как фетометрические параметры, индекс амниотической жидкости и показатели доплерометрии сосудов системы мать-плацента-плод [34]. На основании полученных данных исследователи допускают благоприятное течение беременности после коронавирусной инфекции без фетальных осложнений.

Данные о том, что во время пандемии, наоборот, отмечалось снижение частоты рождения детей с задержкой роста или массой тела менее 1500 г, были опубликованы Obata S. и соавторами (2022) [39]. Кроме того, авторы двух исследований пришли к выводу, что только факт перенесенной коронавирусной инфекции не должен быть поводом для более частого проведения фетометрии [66; 116].

В другом исследовании, наоборот, авторы обнаружили, что у пациенток с симптомной формой COVID-19 дети имели более низкий вес, и их росто-весовые показатели были смещены в сторону более низких перцентилей, вне зависимости от срока гестации, на котором была перенесена коронавирусная инфекция, хотя симптомный COVID-19 до 20 недель беременности, по-видимому, более значимо влияет на темпы роста плода [74]. Schirwani-Hartl N. и соавторы (2024) отмечают, что распространенность задержки роста плода у пациенток с COVID-19, в особенности – первородящих, значительно выше, чем у здоровых беременных [121]. Липатов И.С. и соавторы (2023) в своем исследовании также обнаружили значимо более высокую частоту задержки роста плода у беременных на фоне новой коронавирусной инфекции [4].

В отношении влияния коронавирусной инфекции на показатели кровотока системы мать-плацента-плод исследователи также не пришли к единому мнению.

Согласно результатам исследования COVIGRO, легкие и бессимптомные формы COVID-19 не сопровождались повышением пульсационного индекса в маточных артериях [70]. При этом следует учитывать, что большинство пациенток, включенных в это исследование, были вакцинированы до наступления

беременности или перенесли инфекцию SARS-CoV-2 на прегравидарном этапе. Аналогичные данные представлены в работе Rizzo G. и соавторов (2021), где не было выявлено повышения риска нарушений маточно-плацентарного и плодового-плацентарного кровотока у беременных с COVID-19 [59].

В то же время некоторые другие публикации демонстрируют значимое снижение плацентарной перфузии при COVID-19, которая, однако, не оказывает влияние на темпы роста плода [50]. Исследование, проведенное Липатовым И.С. и коллегами (2023), демонстрирует иные данные: у пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию, установлено повышение частоты нарушений плодово-плацентарного кровотока тяжелой степени, сопровождающие задержку роста плода и маловодие [4]. Кроме того, обнаружено, что COVID-19-ассоциированная пневмония в сравнении с пневмонией бактериальной этиологии значимо чаще приводит к нарушению показателей ЦПО, пульсационного индекса маточных артерий, артерий пуповины и средней мозговой артерии [1].

Неясно влияние COVID-19 и на патологию околоплодных вод. Так, часть исследователей публикуют данные о повышении частоты маловодия и ангидрамниона среди женщин с COVID-19 по сравнению со здоровыми беременными [11; 85]. В исследовании S. Muayad Al-Musawi отмечено статистически значимое снижение амниотического индекса у пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию, по сравнению с беременными без COVID-19 в анамнезе. Относительный риск маловодия в данной группе составил 4,48 (95% ДИ 1,85-10,87) [16].

Относительно ассоциации коронавирусной инфекции и многоводия в литературе представлено ограниченное количество данных, преимущественно в виде отдельных клинических наблюдений, описывающих случаи его внезапного развития у беременных после перенесенного COVID-19 [10; 22; 45].

Публикуемые исследования о неблагоприятных исходах со стороны плода также не демонстрируют однозначных данных. Мета-анализ E.R. Smith и соавторов (2023) описывает отсутствие влияния COVID-19 на риск мертворождения [28], в то время как другие исследования указывают на значимое повышение риска дистресса

и антенатальной гибели плода у пациенток с COVID-19 [55; 57]. По данным литературы, частота мертворождения у пациенток с коронавирусной инфекцией варьирует от 0,6% до 2,4% [81]. Предполагается, что антенатальная гибель плода в случае коронавирусной инфекции у матери происходит не столько вследствие прямого поражения органов плода, сколько вследствие диффузного поражения плаценты с формированием тотальной плацентарной ишемии [94; 110].

Данные о влиянии COVID-19 на состояние новорожденного также противоречивы. В случае текущей коронавирусной инфекции у матери на момент родоразрешения отмечен значимо более высокий риск дистресса плода, респираторного дистресс синдрома у новорожденного, более низкой оценки по шкале Апгар на пятой минуте жизни, госпитализации в отделение интенсивной терапии и неонатальной смертности [26; 89]. Однако неясно влияние именно перенесенной коронавирусной инфекции во время беременности на состояние новорожденного. По данным одного из мета-анализов, в период пандемии не отмечено повышения частоты рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г), оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов на пятой минуте, госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных и неонатальной смертности [60].

Противоречивые данные о функциональном состоянии фетоплацентарного комплекса при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией, требуют более углубленного изучения влияния COVID-19 на морфологию плаценты.

1.4. Влияние COVID-19 на морфологию плаценты

Плацента является провизорным органом, обеспечивающим развитие и рождение жизнеспособного плода [6], поэтому изучение ее морфологии позволяет прийти к лучшему пониманию патогенетических аспектов инфекционного процесса и его влияния на перинатальные исходы [128].

Главной защитной структурой плаценты, препятствующей инвазии патогенов, в том числе – вирусов, является синцитиотрофобласт. Это

обеспечивается его пограничным положением в системе мать-плацента-плод, а также уникальным строением [5; 23]. Единый многоядерный слой синцитиотрофобласта не содержит межклеточных щелевых соединений, используемых патогенами для инфицирования, а также способен к периодической регенерации, покрываясь густой сетью разветвленных микроворсинок, охватывающей площадь в 12-14 метров к концу беременности [38]. Кроме того, синцитиотрофобласт обладает плотной системой цитоскелета, создающим защитную кайму на апикальной поверхности [26]. В синцитиотрофобласте также наблюдается минимальная экспрессия толл-подобных рецепторов или рецепторов интернализации, таких как E-кадгерин, которые способны к распознаванию патогенов или могли бы опосредовать их проникновение в клетки, что обеспечивает высокую устойчивость, например, к бактериальной инвазии [106]. Кроме того, в синцитиотрофобласте не экспрессируются кавеолы, играющие роль во внутриклеточной и межклеточной передаче сигнала, позволяющей некоторым вирусам проникать в клетки хозяина [79]. Также базальная мембрана, лежащая под слоем ворсинчатого цитотрофобласта, представляет собой дополнительный физический барьер [33].

Кроме того, плацента обладает и иммунологическими защитными механизмами от вирусной инфекции, в том числе SARS-CoV-2. К ним относится FAS (CD95), физиологическим лигандом которого является пептид FASL, защищающий плод от цитолитического действия материнских FAS⁺ лимфоцитов в межворсинчатом пространстве и заключающийся в их специфическом апоптозе [130]. Кроме того, семейство интерферонов типа III играют важную роль в противовирусной защите плаценты. Также в синцитиотрофобласте секретируются заключенные в везикулы микроРНК, которые способны ограничивать вирусную репликацию посредством аутокринного и паракринного действия. Помимо этого, в клетках синцитиотрофобласта поддерживается высокая аутофагическая активность, способствующая контролю за воспалительной реакцией при вирусных инфекциях [26].

Таким образом, плацента обеспечивает мощный структурный, физический и иммунологический барьер против большинства патогенов.

Во многих структурах плаценты, в частности, в синцитиотрофобласте, ворсинчатом цитотрофобласте, вневорсинчатом трофобласте, децидуальной оболочке, амнионе, эндотелии сосудов ворсин [58; 97], а также в пуповине, обнаружена экспрессия канонических медиаторов SARS-CoV-2, таких как АПФ-2 и TMPRSS2, что делает ее уязвимой к инфицированию SARS-CoV-2. По данным литературы, экспрессия АПФ-2 в первом триместре наиболее выражена в синцитиотрофобласте, во втором и третьем – во вневорсинчатом трофобласте [63, 107]. Некоторые авторы описывают увеличение коэкспрессии АПФ-2 и TMPRSS2 с увеличением срока гестации [19; 121], в то время как другие сообщают об их минимальной коэкспрессии на протяжении всех триместров беременности [57].

Другими неканоническими ко-факторами для проникновения SARS-CoV-2 в структуры плаценты считаются дипептидилпептидаза-4 (CD26), базигин (CD147), катепсин В/L, являющийся внутриклеточной протеазой, интерферон-индуцированный трансмембранный белок (IFITM1-3), сериновая протеаза фурин и антиген лимфоцитов 6Е, экспрессирующиеся практически во всех децидуальных клетках, клетках плаценты и трофэктодермы на протяжении всей беременности [63]. Коэкспрессия базигина и DPP4 с TMPRSS2 и фурином повышает восприимчивость клеток плаценты для проникновения SARS-CoV-2, в то время как коэкспрессия базигина и DPP4 с IFITM1-3 и лимфоцитарным антигеном 6Е снижает проницаемость плаценты для вируса [115]. Таким образом, экспрессия ACE2 и TMPRSS2, а также других рецепторов SARS-CoV-2 в трофэктодерме и структурах плаценты значительно предрасполагают к ее инфицированию SARS-CoV-2.

Однако не только цитопатическое действие вируса может играть роль в поражении плаценты при коронавирусной инфекции. Так, важную роль играют и системные нарушения, возникающие при COVID-19, такие как эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция, ведущие к формированию тромбоза микроциркуляторного русла и ишемического поражения плаценты.

Влияние COVID-19 на морфологические изменения в плаценте остаются спорным вопросом. Наиболее частыми находками являются стромально-сосудистые нарушения как признаки материнской и плодовой мальперфузии [15; 24; 34; 42; 63; 91; 93]. К вероятным признакам материнских сосудистых нарушений в плаценте, обусловленных COVID-19, относятся избыточное отложение фибриноида и тромбообразование в межворсинчатом и субхориальном пространствах, децидуальная артериопатия, признаки дисморфизма ворсин в виде ускоренного созревания с формированием повышенного количества синцитиальных узелков, диссоциированного созревания или дистальной гипоплазии ворсинчатого хориона, инфаркты ворсин, а также ретроплацентарные и межворсинчатые гематомы.

Плодовые сосудистые нарушения, в свою очередь, при COVID-19, по всей видимости, характеризуются хорангиозом – избыточным разрастанием капилляров в ворсинах хориона, являющимся компенсаторной реакцией на хроническую гипоксию. Также обнаруживаются такие признаки плодовой мальперфузии, как формирование аваскулярных ворсин, тромбоз хориальной пластинки, эктазия сосудов ворсин и интрамуральное отложение фибрина. Все эти признаки являются проявлением плацентарной гипоксии, которая, в свою очередь, может быть фактором неблагоприятных перинатальных исходов [15].

Специфические воспалительные изменения при COVID-19 остаются неясными. Некоторые авторы описывают такие явления острого воспаления, как хориоамнионит и васкулит сосудов пуповины, хроническое же воспаление чаще проявляется в виде виллита и интервиллезита [15; 60; 63; 93].

Особый интерес представляют собой воспалительные изменения в плаценте, которые, по-видимому, являются причиной антенатальной гибели плода у пациенток с текущим COVID-19, и получили название плацентита коронавирусной этиологии [97]. При данной патологии обнаруживаются обширный некроз трофобласта ворсинок, избыточное отложение фибрина и гистиоцитарный интервиллузит. Важно, что даже с учетом такого тотального поражения плаценты, ПЦР на SARS-CoV-2 в тканях плода была отрицательной [108; 124]. Деструкция

плацентарных структур приводит к нарушению дыхательной функции плаценты, гипоксии плода и его гибели или тяжелым неонатальным осложнениям.

Следует отметить, что по данным одних исследований плаценты от матерей с COVID-19 демонстрируют выраженные гистологические изменения, в то время как другие исследования публикуют данные об отсутствии плацентарной патологии в случае инфицирования SARS-CoV-2: так, в одном из мета-анализов не были обнаружены специфические изменения, в частности, сосудистые и воспалительные, в плацентах женщин с перенесенной коронавирусной инфекцией [85], к тем же выводам пришли и авторы другого когортного исследования [30], где, однако, большинство пациенток перенесли COVID-19 в легкой форме. Возможно, важным фактором является степень тяжести коронавирусной инфекции [62], но и по этому вопросу данные литературы противоречивы. В частности, по данным когортного исследования К. Ramey-Collier и соавторов (2022), не установлены различия в выраженности сосудистых изменений в плаценте у пациенток с бессимптомным и симптомным течением COVID-19, в том числе в зависимости от триместра, на котором произошло инфицирование SARS-CoV-2 [118]. Ряд исследователей отмечают, что тяжелые формы COVID-19 у беременных ассоциированы с увеличенной частотой выявления тромбозов и инфарктов в тканях плаценты, а также признаков ремоделирования сосудистой стенки [86]. Кроме того, в плацентах пациенток, требующих респираторной поддержки при COVID-19, более выражен некроз трофобласта ворсинок [35]. Степень тяжести коронавирусной инфекции, по мнению некоторых авторов, коррелирует с эндотелиальной дисфункцией и тромботическими нарушениями, поскольку при тяжелой форме COVID-19 обнаружена повышенная экспрессия фактора Виллебранда и сниженная экспрессия клаудина-5 и VE-кадгерина в эндотелиоцитах децидуальной оболочки и ворсинах плаценты [86].

Обнаружено, что у пациенток с COVID-19 концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGFA) и интерлейкина-32-альфа в крови была значимо повышена в сравнении с физиологически протекающей беременностью, а концентрация PlGF, наоборот, снижена, что позволило сделать предположение о

негативном влиянии COVID-19 на плацентарный ангиогенез [104], однако данный факт, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Возможно, такие контраверсионные результаты являются следствием того, что исследования проводились в разные периоды пандемии COVID-19 и, как следствие, преобладания разных штаммов SARS-CoV-2 [62].

В исследовании Shanes E.D. и соавторов (2023) было установлено, что плаценты пациенток с COVID-19 значимо чаще демонстрируют признаки материнской сосудистой мальперфузии, включая децидуальную артериопатию и ускоренное созревание ворсин хориона [95], и данные показатели напрямую зависели от преобладающего штамма SARS-CoV-2. Связь COVID-19 с материнскими сосудистыми нарушениями в плаценте была наиболее выражена в эпоху штаммов Альфа/Гамма, Дельта и Омикрон, при этом самые высокие показатели установлены во время преобладания штамма Дельта, самые низкие – в эпоху штамма Омикрон. Кроме того, патологические изменения, характерные для материнских сосудистых нарушений в тканях плаценты, значительно чаще выявлялись у пациенток с COVID-19 по сравнению с беременными без коронавирусной инфекции в анамнезе, вне зависимости от клинической тяжести заболевания. При этом наибольшая выраженность данных изменений отмечалась в случае среднетяжелых и тяжелых форм. Кроме того, важную роль в выраженности материнской мальперфузии в плаценте играло наличие сопутствующих заболеваний у беременной, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение.

Важным вопросом является также влияние срока гестации, на котором перенесена коронавирусная инфекция, на выраженность патологических изменений в плаценте. В одном из исследований не установлена связь между сосудистыми, ишемическими и воспалительными изменениями и триместром, на котором произошло инфицирование SARS-CoV-2, однако реактивные изменения в плаценте, связанные с COVID-19, были более выраженными в случае инфекции до 20 недель беременности, нежели после [30]. Наоборот, тяжелая материнская

мальперфузия плаценты чаще встречалась при COVID-19 во втором и третьем триместрах.

Тем не менее, отсутствует единое понимание того, как вышеописанные изменения в плаценте влияют на перинатальные исходы. Одни исследования не демонстрируют связи между патологией плаценты при COVID-19 и исходами беременности [49], в то же время другие исследователи указывают на высокую частоту гестационных осложнений у пациенток с текущим COVID-19, которая, однако, не коррелирует с сосудистыми нарушениями в плаценте [73]. В исследовании Bobei T.I. и соавторов (2022) была установлена значимая корреляция между материнской мальперфузией плаценты и необходимостью применения оксигенотерапии [93]. Сообщается об отсутствии влияния сосудистых нарушений в плаценте на материнские исходы, в то время как дистресс плода положительно коррелирует с признаками плодовой сосудистой мальперфузии [66]. В другом исследовании, наоборот, авторы обнаружили высокую распространенность материнских сосудистых нарушений в плацентах пациенток с COVID-19 и повышенную частоту преждевременных родов по сравнению со здоровыми беременными, при этом в подгруппе приема ацетилсалициловой кислоты частота патологических изменений была ниже, хотя и статистически не значимой [71].

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

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа представляет собой ретроспективное когортное исследование.

2.1. Клинико-анамнестическое исследование

Для выполнения поставленной цели **на первом клинико-анамнестическом этапе исследования** (Рисунок 1) сформирована выборка из 381 пациентки с перенесенной коронавирусной инфекцией.



Рисунок 1 – Формирование основной группы на клинико-анамнестическом этапе исследования

Критериями включения в основную группу являются:

- 1) перенесенный во время беременности COVID-19 с подтверждением в виде идентификации РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в отделяемом слизистых оболочек верхних дыхательных путей на любом сроке гестации;
- 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 перенесенной коронавирусной инфекции (n=48), подгруппа с преждевременными родами (n=34) и гестационным сахарным диабетом (n=119).

Группа сравнения (Рисунок 2) сформирована методом простой случайной выборки из 2312 пациенток, родоразрешенных в 2019 году, до начала пандемии коронавирусной инфекции, в Перинатальном центре НМИЦ им. В.А. Алмазова.



Рисунок 2 – Формирование группы сравнения на клиничко-анамнестическом этапе исследования

Единственным критерием включения в группу сравнения является родоразрешение в Перинатальном центре в указанный доковидный период. Внутри группы сравнения дополнительно выделены две подгруппы: пациентки 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 ретроспективный анализ историй родов этих пациенток, в том числе клинико–анамнестических и лабораторных данных о течении беременности и родов, гестационных осложнениях (рвоты беременных, внутрипеченочного холестаза, гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии, истмико–цервикальной недостаточности, гестационного сахарного диабета, плацентарной адгезивно–инвазивной патологии, преждевременных родах, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты), сопутствующих заболеваниях и применяемой терапии.

Для обеих подгрупп с преэклампсией проведен подробный ретроспективный анализ дебюта и течения преэклампсии, применяемой антигипертензивной и другой терапии, данных о течении беременности и других гестационных осложнений, а также о состоянии плода и новорожденного.

Проведен анализ данных комплексной оценки функционального состояния плода. Оценены результаты кардиотокографии во время беременности и в родах, проведенной с помощью фетального монитора Corometrics 259cx (GE HealthCare, США).

Проанализированы данные ультразвукового исследования плода с оценкой фетометрических показателей и индекса амниотической жидкости, доплерометрии сосудов системы мать–плацента–плод. При доплерометрии оценивали кровоток и пульсационный индекс в маточных артериях, артерии пуповины, среднемозговой артерии плода, венозном протоке, церебро–плацентарное отношение. Ультразвуковое исследование плода и доплерометрия маточно–плацентарного и плодово–плацентарного кровотока выполнено с

применением ультразвукового аппарата экспертного класса GE Voluson E10 Expert (GE HealthCare, США).

Проанализированы данные о состоянии новорожденных: росто–весовые показатели, а также балльная оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте после рождения.

2.2. Морфологическое исследование

На втором (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, сформированных из основной группы и группы сравнения (Рисунок 3):

- группа №1 – 20 пациенток с COVID–19 и преэклампсией:
 - из них 10 перенесли COVID–19 в бессимптомной форме;
 - 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 и гестационных осложнений, из группы сравнения.

Отбор пациенток для двух последних групп проведен методом «случай–контроль» с учетом срока родоразрешения.



Рисунок 3 – Дизайн морфологического этапа исследования

Гистологическое исследование плацент

Все последа доставлялись в патологоанатомическое отделение для патоморфологического исследования. Производилось макроскопическое исследование и описание пуповины, плодных оболочек и ворсинчатой части плаценты. Осуществлялась плацентометрия. Производилась вырезка 10 фрагментов ткани для гистологического исследования (1 фрагмент пуповины, 3 ролла оболочек, 2 фрагмента хориальной пластины с ворсинами, 2 фрагмента базальной пластины, 2 фрагмента из центральной части плацентарного диска).

Материалы плацент помещали в 10% нейтральный забуференный формалин на 24 часа с целью фиксации. По завершении фиксации проводились последовательные этапы промывки и дегидратации тканей с использованием серии спиртов на основе изопропилового спирта (IsoPrep, БиоВитрум, Россия). Далее образцы подвергались проводке в гистологическом процессоре Leica TP1020. Проводка осуществлялась при температуре +60 °C с тремя последовательными экспозициями по 1,5 часа каждая.

Затем производили заливку тканей с использованием станции Leica EG1150H, после чего из полученных парафиновых блоков на ротационном микротоме Leica RM2125RT изготавливали серийные срезы толщиной 2–3 мкм. Срезы, полученные из парафиновых блоков, наносили на предварительно подготовленные предметные стекла и оставляли для высушивания на протяжении одного часа. Далее проводили этап депарафинизации, за которым следовала регидратация путем последовательного помещения образцов в ксилол, этанол и дистиллированную воду.

Для окрашивания гистологических препаратов использовали станцию автоматизированной гистологической окраски Leica ST5020 с применением стандартной методики, включающей гематоксилин и эозин. Финальная фиксация и заключение препаратов под покрывное стекло осуществлялось с применением аппарата Leica CV5030.

В процессе гистологического исследования полученного материала было произведено изучение не менее 10 полей зрения и 10 фрагментов плаценты для каждой включенной в исследование пациентки. При микроскопическом исследовании устанавливалось соответствие дифференцировки ворсин сроку гестации, оценивались материнский и плодовый кровотоки, а также нарушения кровообращения в них (материнская и плодовая мальперфузия). Также оценивались локализация, распространенность и характер воспалительной инфильтрации во всех структурах плаценты.

Иммуногистохимическое исследование плацент

Первично выполнялись стандартные этапы депарафинизации и регидратации. Затем срезы инкубировали в 3% растворе перекиси водорода на протяжении 5 минут с целью ингибирования эндогенной активности пероксидазы. Антигенная демаскировка осуществлялась с использованием буфера на основе ЭДТА (pH 9,0), в котором срезы подвергались кипячению на водяной бане (Thermo).

Затем срезы дважды промывали в течение 5 минут в трис-буфере с неионогенным поверхностно-активным агентом Tween 20, после чего производилась их экспозиция в 5% растворе бычьего сывороточного альбумина на протяжении 20 минут для блокировки формирования неспецифических связей. Далее следовала инкубация с первичными антителами (18 часов при +6 °C), затем 30-минутный этап инкубации со вторичными антителами. После этого производилась дополнительная окраска микропрепаратов гематоксилином, промывка дистиллированной водой и заключение под покровные стекла с использованием аппарата Leica CV5030.

Иммуногистохимическое исследование плацент проводилось с использованием следующих антител: 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 x200 с помощью анализатора изображения Leica LAS Image Analysis System (Leica QWin Plus v3, Leica Microsystems IS, Cambridge, UK), с использованием микроскопа Leica DM 4000B.

2.3. Методы статистической обработки материала

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

Категориальные переменные представлены в формате абсолютных значений и соответствующих им процентных долей (%).

Проверка нормальности распределения выполнена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты показали отсутствие нормальности

распределения выборок, в связи с чем описательная статистика количественных данных представлена в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1 – Q3).

Для выявления наличия статистически значимых связей между бинарными признаками применен точный критерий Фишера. Произведен расчет относительных рисков (ОР), отношений шансов (ОШ) и их 95%-х доверительных интервалов (95% ДИ). Для порядковых признаков использован тест Манна–Уитни, в остальных случаях применен хи–квадрат критерий. В ряде многопольных таблиц, где 20% и более ячеек имеют ожидаемую частоту менее 5 или присутствуют нулевые значения, использован точный критерий Фишера.

Для определения значимости различий между группами после общего межгруппового сравнения (в случаях, когда оно производилось для более, чем двух групп) применен post–hoc анализ с корректировкой на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга, с целью выявления статистически значимых различий между конкретными парами групп (в таких случаях значение p обозначено как p_{1-2} при наличии различий между группами №1 и №2).

Для выявления статистически значимых корреляций для порядковых признаков применен коэффициент корреляции Спирмена.

Для сравнения объединённых признаков применен обобщенный точный критерий Фишера. Для установки наличия статистически значимых различий между группами при анализе количественных признаков использован критерий Краскела–Уоллеса, с применением метода поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез.

В качестве критического уровня значимости при статистических сравнениях принят $p = 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО–АНАМНЕСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико–анамнестическая оценка пациенток исследуемых групп

Клинико–анамнестическая характеристика групп

Возраст пациенток основной группы варьирует от 19 до 50 лет, медиана возраста составляет 33 года (29;36). В группе сравнения медиана возраста определена как 32 года (29; 35), статистически значимые различия между группами не установлены. Всего 111 пациенток (36,5%) основной группы имеют старший репродуктивный возраст (более 35 лет), в группе сравнения – 46 (23%, $p = 0,117$, точный критерий Фишера).

При анализе акушерского анамнеза установлено, что у 151 пациентки основной группы (39,6%) данная беременность была первой, в то время как 230 пациенток (60,4%) являлись повторнобеременными, что согласуется с данными группы сравнения, где первобеременными и повторнобеременными являлись 67 (33,5%) и 133 (66,5%) пациентки соответственно ($p = 0,15$, тест хи–квадрат). При оценке паритета установлено, что 193 пациентки группы с COVID–19 (50,7%) являются повторнородящими, 188 (49,3%) – первородящими; в группе сравнения – 115 (57,5%) и 85 (42,5%) соответственно ($p = 0,137$). У 57 пациенток (15%) основной группы имеется рубец на матке после операции кесарева сечения, в группе сравнения – у 21 (10,5%, $p = 0,159$). В группе с COVID–19 у 355 пациенток (93,2%) беременность наступила спонтанно, у 26 – в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); в группе сравнения к использованию ВРТ прибегли 11 пациенток (5,5%), что сопоставимо с группой с COVID–19 ($p = 0,595$).

Таким образом, по клинико–анамнестическим данным группы сопоставимы между собой.

Характеристика коронавирусной инфекции у пациенток основной группы

Новая коронавирусная инфекция COVID–19 (Рисунок 4) в первом триместре установлена у 116 пациенток (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 (с 37 недель 0 дней).

Триместр на момент выявления COVID-19

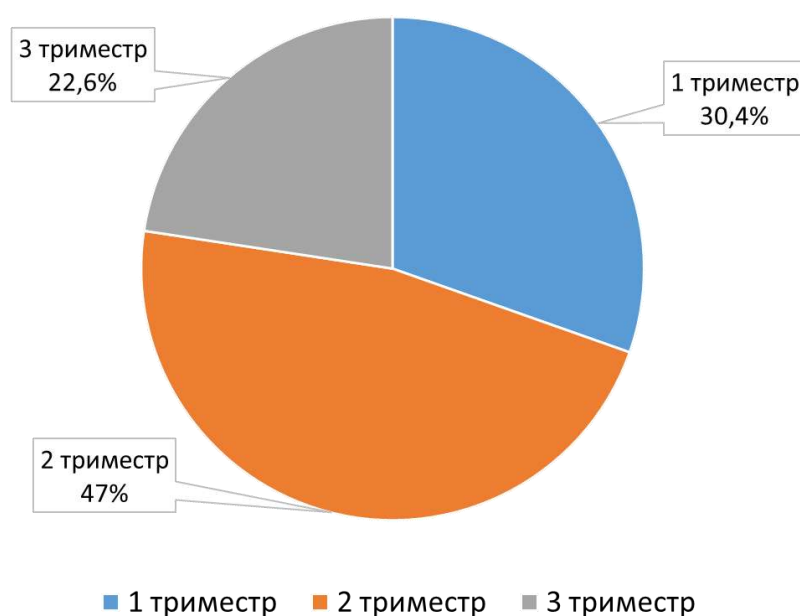


Рисунок 4 – Триместр на момент выявления COVID–19 у пациенток основной группы

Основная часть пациенток (Рисунок 5) перенесла коронавирусную инфекцию в бессимптомной или легкой форме ($n=319$, 83,7%), у 54 пациенток (14,2%) COVID–19 протекал в среднетяжелой форме, у 8 (2,1%) – в тяжелой. Случаи крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции в основной группе не установлены.



Рисунок 5 – Степень тяжести COVID–19 у пациенток основной группы

Внебольничная вирусная пневмония диагностирована у 44 пациенток (11,5%) на основании данных ультразвукового исследования легких, рентгенографии или компьютерной томографии, выполненных в условиях стационара в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями. Согласно визуальной шкале оценки объема поражения легочной ткани, у 32 пациенток (8,4% от общего числа пациенток, 72,7% от числа пациенток с вирусной пневмонией) установлена минимальная распространенность поражения (менее 25%, КТ–1), у 11 (2,9% и 25% соответственно) – средний объем поражения (25–50% объема легких, КТ–2), у 1 пациентки (0,3% и 2,3% соответственно) – значительный объем (50–75% объема легких, КТ–3), случаи субтотального поражения легких в основной группе не установлены.

После перенесенной коронавирусной инфекции у 3 пациенток (0,8%) диагностированы гидроперикард и перикардит неясной этиологии, кардиомиопатия – у одной пациентки (0,3%), нарушения ритма сердца по данным холтеровского мониторирования – у 4 беременных (1%). Венозные тромбоэмболические осложнения в данную беременность после коронавирусной инфекции диагностированы в 1 случае (0,3%) на сроке 32 недели, пациентка

получала низкомолекулярные гепарины (НМГ) в терапевтической дозе. У одной беременной развился тромбоз геморроидальных узлов после перенесенного COVID-19 на сроке 24 недели, НМГ не получала. Тромбофлебит поверхностных вен во время беременности после COVID-19 выявлен у двух пациенток (0,5%).

Вакцинация от COVID-19 до беременности проведена у 17 пациенток основной группы (4,5%), 3 пациентки (0,8%) вакцинированы во время настоящей беременности до эпизода COVID-19, подавляющей части пациенток (n=361, 94,7%) первичная специфическая профилактика коронавирусной инфекции не проводилась.

Сравнительная оценка данных соматического анамнеза

При оценке данных соматического анамнеза в исследуемых группах не установлено значимых различий в частоте таких коморбидных состояний, как патология системы крови и гемостаза, хроническая артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, патология дыхательной и нервной систем, заболевания мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта, системные заболевания соединительной ткани, патология щитовидной железы, сахарный диабет, а также ожирение (Таблица 1). Обращает на себя внимание статистически значимо более высокая частота анемии среди пациенток, чья беременность осложнилась коронавирусной инфекцией, все пациентки с данным осложнением принимали препараты железа в лечебных дозировках после установки диагноза.

Таблица 1 – Особенности соматического анамнеза у пациенток из группы с COVID-19 и группы сравнения

Экстрагенитальная патология	Группа с COVID-19 (n=381)		Группа сравнения (n=200)		Значение p, точный тест Фишера
	Абс.	%	Абс.	%	
Хроническая артериальная гипертензия	44	11,5	16	8	0,18

Продолжение Таблицы 1

Экстрагенитальная патология	Группа с COVID–19 (n=381)		Группа сравнения (n=200)		Значение p, точный тест Фишера
	Абс.	%	Абс.	%	
Патология сердечно–сосудистой системы	93	24,4	48	24	0,91
Патология дыхательной системы (исключая COVID–ассоциированную пневмонию и ее последствия)	27	7,1	7	3,5	0,08
Патология системы крови и гемостаза	32	8,4	22	11	0,3
Патология желудочно–кишечного тракта	133	34,9	55	27,5	0,07
Неврологическое заболевание	65	17,1	24	12	0,11
Патология щитовидной железы	88	23,1	49	24,5	0,71
Сахарный диабет 1 или 2 типа	7	1,8	3	1,5	0,77
Ревматическая патология	16	4,2	11	5,5	0,48
Антифосфолипидный синдром	3	0,8	2	1	0,79
Патология мочевыводящей системы	109	28,6	44	22	0,09
Ожирение	85	22,3	35	17,5	0,17
Анемия	172	45,1	63	31,5	< 0,001
Примечание - Выделенные жирным шрифтом строки соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.					

3.2. Гестационные осложнения и исходы беременности в группах обследования

Общая характеристика гестационных осложнений в исследуемых группах

В структуре гестационных осложнений (Таблица 2) установлена значимо более высокая частота тяжелой преэклампсии в группе с COVID–19, встречающейся в 3 раза чаще ($p = 0,03$), чем в группе сравнения. Учитывались случаи преэклампсии, дебютировавшей после перенесенной коронавирусной инфекции.

Таблица 2 – Структура гестационных осложнений в исследуемых группах

Гестационное осложнение		Группа с COVID-19 (n=381)		Группа сравнения (n=200)		Значение р, точный тест Фишера
		Абс.	%	Абс.	%	
Презеклампися	всего	48	12,6	17	8,5	0,151
	умеренная	31	8,1	14	7	0,72
	тяжелая	17	4,5	3	1,5	0,03
Гестационная артериальная гипертензия		10	2,6	4	2,0	0,38
Токсикоз первой половины беременности		16	4,2	17	8,5	0,58
Гепатоз беременных		11	2,9	6	3,0	1,0
Гестационный сахарный диабет	всего	119	31,2	39	20,0	0.007
	компенсированный диетой	83	21,8	30	15,0	0,06
	на инсулинотерапии	36	9,4	9	4,5	0,034
Истмико-цервикальная недостаточность		25	6,6	13	6,5	0,361
Преждевременные роды		34	8,9	18	9,0	1,0
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты		4	1,0	2	1,0	0,95
Плацентарная адгезивно-инвазивная патология	всего	21	5,5	4	2,0	0,05
	COVID-19 до 16 недель	8	2,1	-		0,94
Примечание - Выделенные жирным шрифтом строки соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.						

В отношении таких гестационных осложнений, как истмико–цервикальная недостаточность, преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты статистически значимых различий между группами не обнаружено.

При первичном анализе частоты плацентарной адгезивно–инвазивной патологии установлено, что в основной группе вращение плаценты встречается чаще, чем в группе сравнения (Таблица 2). Однако при оценке возможного вклада перенесенной коронавирусной инфекции в нарушение процесса плацентации

выявлено, что инфицирование SARS-CoV-2 до 16 недель включительно произошло только у 8 пациенток (2,1%), таким образом, статистически значимые различия между данной подгруппой пациенток и группой сравнения отсутствуют ($p = 0,94$, хи-квадрат критерий).

Не выявлена статистически значимая связь между сроком гестации, на котором была перенесена коронавирусная инфекция, и развитием гестационных осложнений в исследуемой группе, те же данные получены в отношении степени тяжести перенесенного COVID-19 ($p = 0,192$, тест Манна–Уитни).

В группе с COVID-19 установлен один случай материнской смертности в послеродовом периоде, в то время как в группе сравнения такие случаи отсутствуют. В основной группе пациентка Г. в 28 недель беременности перенесла COVID-19 в легкой форме, впоследствии в 32 недели был установлен диагноз умеренной преэклампсии, с которым пациентка наблюдалась в условиях отделения патологии беременности Перинатального центра НМИЦ им. В.А. Алмазова. В 36 недель беременности в связи с развитием тяжелого нарушения маточно–плацентарно–плодового кровотока и угрожающей гипоксии плода была родоразрешена путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Родилась живая недоношенная девочка со множественными врожденными пороками развития, которая погибла на первые сутки после родов. В послеродовом периоде пациентка наблюдалась в условиях палаты интенсивной терапии, в связи с развитием кровотечения была выполнена релапаротомия, селективная эмболизация маточных артерий. Впоследствии наблюдались рецидивирующие кровотечения и гематомы передней брюшной стенки. Диагностировано развитие ДВС–синдрома, а также метроэндометрита с пельвиоперитонитом, вследствие чего пациентке была выполнена экстирпация матки. В дальнейшем явления системного воспалительного ответа прогрессировали, модифицируясь в сепсис с развитием полиорганной недостаточности, ввиду которой пациентка на фоне неэффективности проводимой терапии скончалась на 22–е сутки послеродового периода. Источник инфекционного процесса по данным многократных посевов

различных биологических сред организма пациентки достоверно верифицирован не был.

Сравнительная оценка подгрупп с преждевременными родами

По частоте преждевременных родов значимые различия между группами не установлены (Таблица 2), в основной группе она составляет 8,9%, в группе сравнения – 9,0%. Однако выявлены статистически значимые корреляции (коэффициент корреляции Спирмена) между преждевременными родами и нарушением маточно–плацентарно–плодового кровотока ($r=0,38$, Таблица 3) в группе с COVID–19, как и с дистрессом плода во время беременности ($r=0,4$). Таким образом, пациентки с перенесенной коронавирусной инфекцией чаще были родоразрешены преждевременно в связи с развитием данных осложнений, нежели пациентки без COVID–19 в анамнезе.

Таблица 3 – Корреляции между преждевременными родами и нарушением маточно–плацентарно–плодового кровотока, а также преждевременными родами и дистрессом плода во время беременности в исследуемых группах

Параметр		Группа с COVID–19, Абс.	Группа сравнения, Абс.
НМППК	Нет	17	15
	Да	17	3
Значение r (коэффициент корреляции Спирмена)		0,38	0,18
Дистресс плода во время беременности	Нет	25	16
	Да	9	2
Значение r (коэффициент корреляции Спирмена)		0,4	0,1
Примечания			
1. Выделенные жирным шрифтом строки соответствуют признакам со статистически значимой корреляцией.			
2. НМППК – нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока.			

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 со спонтанным началом родовой деятельности (n=7, 20,6%), преждевременного излития околоплодных вод 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%).

В группе сравнения в показаниях к преждевременному родоразрешению установлены дистресс плода в 2 случаях (11,1%), нарастание клинических проявлений преэклампсии в 2 случаях (11,1%), преждевременное излитие околоплодных вод при неправильном положении плода у 3 пациенток (16,7%), преждевременное излитие околоплодных вод с последующим развитием регулярной родовой деятельности в 5 случаях (27,8%), спонтанное начало родовой деятельности у 2 пациенток (11,1%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 2 случаях (11,1%), кровотечение при полном предлежании плаценты в одном случае (5,6%) и родоразрешение по показаниям со стороны сопутствующей патологии у одной пациентки (5,6%).

В основной группе преждевременные роды были естественными в 9 случаях (25,6%), плановое кесарево сечение выполнено в 6 случаях (17,6%), экстренное – в 19 (55,9%). В группе сравнения роды через естественные родовые пути произошли у 7 пациенток (38,9%), родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке произведено в 3 случаях (16,7%), в экстренном – в 8 (44,4%).

Сравнительная оценка исходов беременности в подгруппах с гипергликемическими состояниями

Ранее существовавший сахарный диабет 1 или 2 типа характеризуется достаточно благоприятным течением во время беременности, не отличаясь от группы сравнения. В группе с COVID-19 установлено 7 случаев сахарного диабета (1,8%), в группе сравнения – 3 (1,5%), $p = 0,77$.

Установлено, что в группе с COVID-19 гестационный сахарный диабет (ГСД) встречается значимо чаще, чем в группе сравнения (Рисунок 6). По частоте ГСД, компенсированного на диете, статистические различия между группами не выявлены, в то время как частота ГСД на инсулинотерапии была значимо выше в группе с перенесенной коронавирусной инфекцией (Таблица 2). При анализе подгрупп с ГСД было установлено, что после COVID-19 данное осложнение развилось у 100 пациенток основной группы (26,2%), таким образом, различия между группами по частоте ГСД статистически не значимы ($p = 0,53$, точный тест Фишера). Кроме того, при анализе непосредственно подгрупп с ГСД не обнаружено различий в зависимости от метода его лечения ($p = 0,388$, хи-квадрат Пирсона).

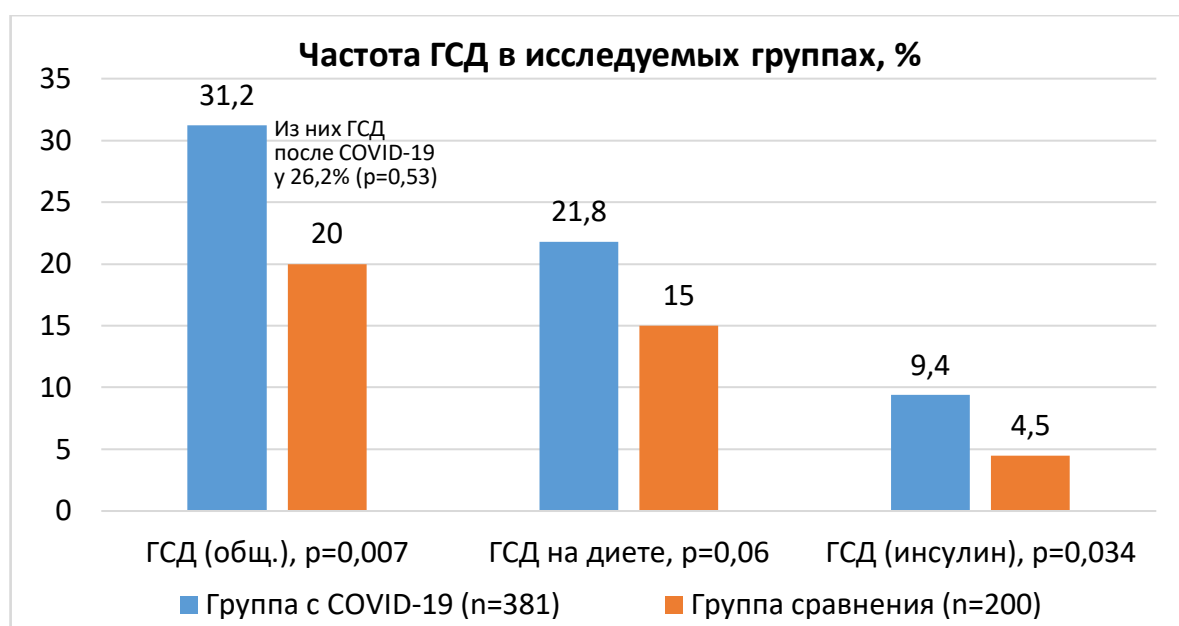


Рисунок 6 – Частота гестационного сахарного диабета (ГСД) в группах обследования

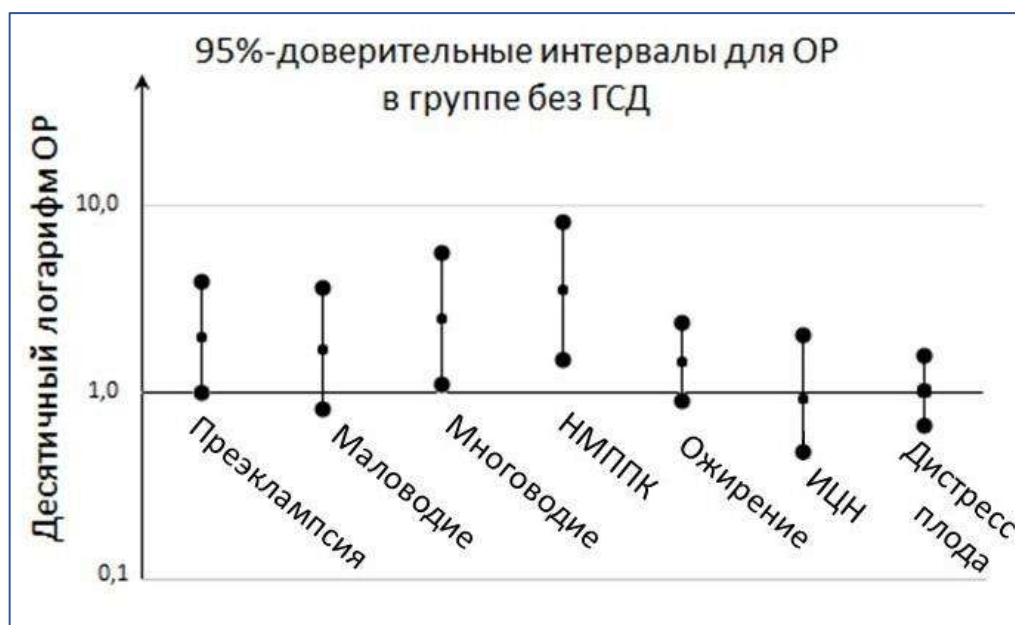
Подгруппы с ГСД обеих исследуемых групп не отличались по частоте развития крупного плода (11/119 пациенток (9,2%) в основной группе против 7/39 (17,9%) в группе сравнения, $p = 0,137$, хи-квадрат Пирсона), патологической прибавки массы тела (17/119 (14,3%) и 4/39 (10,3%) соответственно, $p = 0,52$), наличию ГСД у матери в анамнезе (9/119 (7,6%) и 2/39 (5,1%) соответственно, $p = 0,604$), а также ожирения (38/119 (31,9%) и 15/39 (38,5%) соответственно, $p = 0,454$).

Кроме того, получены данные о том, что у пациенток с гестационным сахарным диабетом и перенесенным COVID-19 риск развития преэклампсии, истмико-цервикальной недостаточности, преждевременных родов, аномалий объема амниотической жидкости, нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока и дистресса плода не отличается от группы сравнения, в том числе при наличии у пациентки ожирения (Таблица 4).

Таблица 4 – Гестационные осложнения в подгруппах с гестационным сахарным диабетом

Гестационное осложнение в подгруппе с ГСД		Группа с ГСД и COVID-19 (n=119)		Подгруппа с ГСД из группы сравнения (n=39)		Значение р, хи-квадрат Пирсона
		Абс.	%	Абс.	%	
Презекламсия	всего	16	13,4	7	17,9	0,757
	умеренная	13	10,9	6	15,4	
	тяжелая	3	2,5	1	2,5	
Истмико-цервикальная недостаточность		10	8,4	3	7,7	0,984
Преждевременные роды		8	6,7	6	15,4	0,105
Аномалии объема амниотической жидкости	маловодие	12	10,1	3	7,7	0,658
	многоводие	18	15,1	7	17,9	0,675
Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока		10	8,4	3	7,7	0,888
Дистресс плода	всего	11	9,2	6	15,4	0,283
	во время беременности	5	4,2	3	7,7	0,251
	в родах	6	5,0	3	7,7	0,482
Примечание - гестационный сахарный диабет (ГСД).						

Гестационное осложнение в подгруппе без ГСД		Группа без ГСД, с COVID-19 (n=262)		Подгруппа без ГСД, из группы сравнения (n=161)		Значение <i>p</i> , <i>хи-квадрат</i> Пирсона	ОШ	95%–й ДИ
		Абс.	%	Абс.	%			
Преэклампсия	всего	32	12,2	10	6,2	0,045*	2,101	1,003–4,399
	умеренная	18	6,9	8	5,0	0,534		
	тяжелая	14	5,3	2	1,2	0,036*		
Истмико–цервикальная недостаточность		15	5,7	10	6,2	0,194	-	-
Преждевременные роды		26	9,9	15	9,3	0,912	-	-
Аномалии объема амниотической жидкости	маловодие	25	9,5	9	5,6	0,147	2,632	1,122–6,177
	многоводие	28	10,7	7	4,3	0,022*		
Нарушение маточно–плацентарно–плодового кровотока		34	13,0	6	3,7	0,002*	3,852	1,580–9,396
Дистресс плода	всего	46	17,6	28	17,4	0,965	-	-
	во время беременности	8	3,1	6	3,7	0,6		
	в родах	38	14,5	22	13,7	0,953		
Примечания 1. Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями. 2. ГСД – гестационный сахарный диабет.								



Примечание - Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), преэклампсия (ПЭ), нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока (НМППК)

Рисунок 7 – Относительные риски развития гестационных осложнений в подгруппе без гестационного сахарного диабета

Особенности родоразрешения в группах обследования

Подавляющее число родов в исследуемой группе являются срочными ($n=346$, 90,8%), 34 родов - преждевременными (8,9%), в одном случае (0,3%) был индуцировано прерывание беременности до 22 недель по медицинским показаниям вследствие развития у беременной после перенесенной коронавирусной инфекции тяжелой ранней преэклампсии, не поддающейся терапии, и задержки роста плода (Рисунок 8). В группе сравнения установлено 179 случаев срочных родов (89,5%), 18 случаев (9%) преждевременных родов и 3 (1,5%) индуцированных аборта по медицинским показаниям, статистически значимые различия с основной группой отсутствуют ($p = 0,26$).

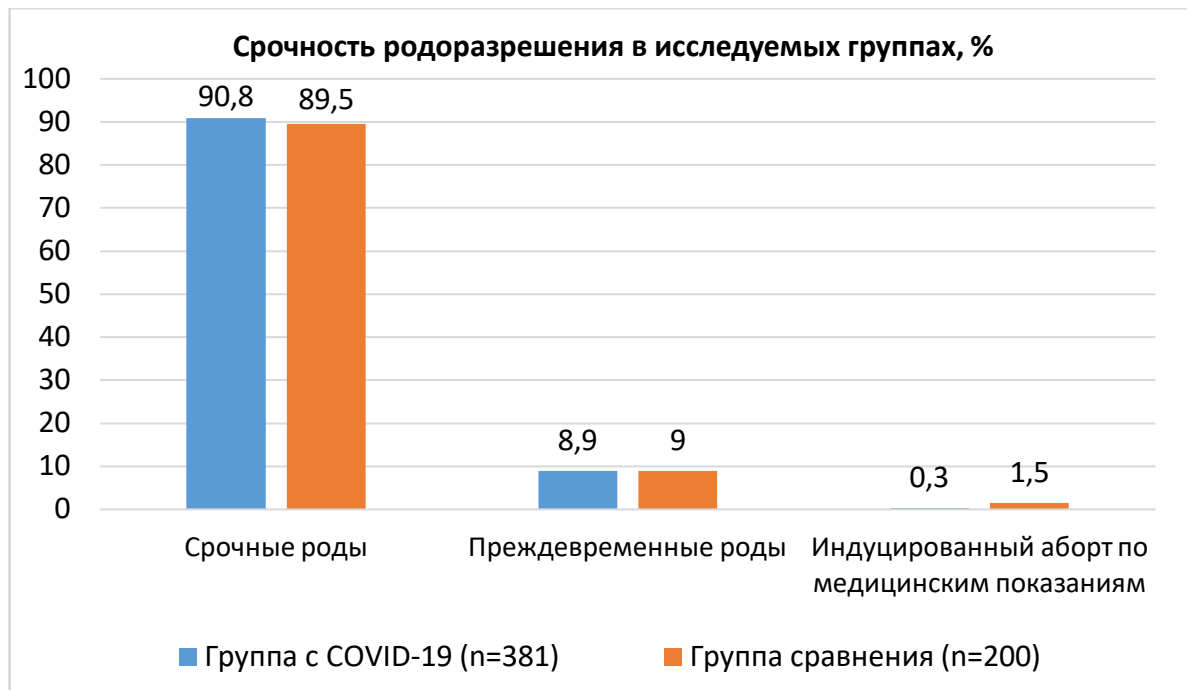


Рисунок 8 – Срочность родоразрешения пациенток в исследуемых группах

В группе сравнения выявлена статистически значимо более высокая частота преждевременного излития околоплодных вод по сравнению с основной группой ($p = 0,041$): 81 пациентка (21,3%) из группы с COVID-19 и 58 пациенток (29%) из группы сравнения. Длительность безводного периода в основной группе варьирует от 0 до 2645 минут, медиана составляет 240 минут (10; 510), в группе сравнения – 257,5 минут (26,5; 530), $p = 0,662$.

В основной группе 253 пациентки (66,4%) родоразрешены через естественные родовые пути, в группе сравнения – 135 пациенток (67,5%, Рисунок 9). Медиана продолжительности родов составляет 340 минут (0; 502) в группе с COVID-19 и 312,5 минут (0; 427,5) в группе сравнения ($p = 0,589$).

В группе с COVID-19 128 пациенток (33,6%) родоразрешены путем операции кесарева сечения, из них 48 операций (12,6%) плановые, 80 (21%) – срочные или экстренные (Рисунок 9). В группе сравнения оперативное родоразрешение проведено в 65 случаях (32,5%), из них у 28 (14%) – в плановом порядке, у 37 (18,5%) – в срочном или экстренном, статистически значимые различия между исследуемыми группами не установлены ($p = 0,747$).

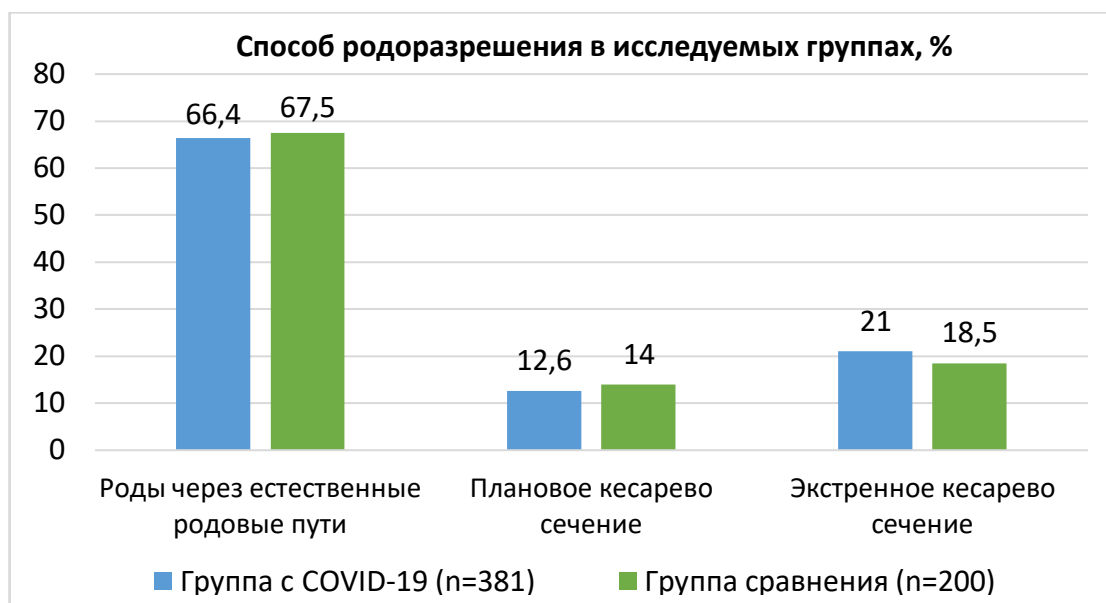


Рисунок 9 – Способ родоразрешения пациенток в исследуемых группах

132 пациенткам (34,6%) основной группы во время родоразрешения оказано анестезиологическое пособие в объеме эпидуральной анестезии, 34 роженицам (8,9%) выполнена спинальная анестезия, 20 пациенткам (5,2%) – эндотрахеальный наркоз во время операции кесарева сечения, 9 пациенткам (2,4%) – внутривенная анестезия с целью проведения ручного обследования полости матки или отделения и выделения последа. В группе сравнения данные составляют 76 (38%), 11 (5,5%), 9 (4,5%) и 10 (5%) пациенток соответственно, статистически значимые различия не установлены ($p = 0,257$).

Кровопотеря во время родов в основной группе варьирует от 50 до 1549 мл, медиана составляет 250 мл (200; 505); в группе сравнения – 250 мл (200; 500), $p = 0,908$. Кровотечение во время родов развилось у 17 пациенток (4,5%) основной группы и 10 рожениц (5%) в группе сравнения ($p = 0,836$).

Амниотомия как метод индукции родов статистически значимо чаще применялась в группе с перенесенной коронавирусной инфекцией ($p = 0,013$): в основной группе - у 65 пациенток (17,1%), тогда как в группе сравнения – у 19 женщин (9,5%).

Слабость родовой деятельности диагностирована в 27 случаях (1,3%) в группе с COVID-19, в группе сравнения – в 8 (4%), $p = 0,147$. В группе сравнения

чаще встречается дискоординация родовой деятельности: 5 случаев (1,3%) в группе с COVID-19 и 9 (4,5%) – в группе сравнения ($p = 0,023$).

Выпадение петель пуповины осложнило течение родов у одной пациентки основной группы (0,3%), в группе сравнения такие случаи не выявлены.

Дистоция плечиков установлена в двух случаях (0,5%) в основной группе и в одном (0,5%) – в группе сравнения ($p = 1,0$). Акушерская ситуация потребовала проведения вакуум-экстракции плода у 15 рожениц (3,9%) группы с COVID-19, в группе сравнения – у 8 (4%, $p = 1,0$).

При анализе частоты травматизма родовых путей в исследуемых группах выявлено, что разрыв промежности произошел у 24 пациенток с перенесенным COVID-19 (6,3%), в то время как в группе сравнения такие случаи отсутствовали ($p < 0,001$). Разрыв влагалища выявлен в 8 (2,1%) случаях в основной группе и 1 роженицы (0,5%) в группе сравнения ($p = 0,175$), разрыв шейки матки выявлен у 23 (6%) и 20 (10%) пациенток соответственно ($p = 0,096$). Случаи разрыва матки в обеих группах не зафиксированы.

Срединно-латеральная эпизиотомия по показаниям согласно действующим клиническим рекомендациям проведена 81 роженице (21,3%) группы с COVID-19 и 70 пациенткам из группы сравнения (35%), различия между исследуемыми группами в частоте данной акушерской манипуляции являются статистически значимыми ($p < 0,001$) в сторону большей частоты эпизиотомии в группе сравнения.

Акушерская ситуация потребовала ручного обследования полости матки после родов у 7 пациенток (1,8%) основной группы и в 6 (3%) случаях в группе сравнения ($p = 0,386$). Ручное отделение и выделение последа, а также ручное отделение задержавшейся доли плаценты выполнено в 12 случаях (3,1%) в основной группе и у 11 (5,5%) пациенток в группе сравнения ($p = 0,183$).

После родов подавляющая часть пациенток группы с COVID-19 переведена в послеродовое отделение ($n=242$, 63,5%), 128 пациенток (33,6%) потребовали наблюдения в палате интенсивной терапии, 11 родильниц (2,9%) основной группы переведены в инфекционный родильный дом в связи с текущей коронавирусной

инфекцией. В группе сравнения 138 пациенток (69%) переведены в послеродовое отделение, 62 пациентки (31%) наблюдались в отделении реанимации ($p = 0,078$).

3.3. Сравнительная оценка особенностей преэклампсии в исследуемых группах

Коморбидные факторы риска преэклампсии у пациенток с COVID-19

Для получения результатов о соматических факторах риска преэклампсии выделены следующие подгруппы пациенток: 48 пациенток с COVID-19 и преэклампсией из основной группы, 70 пациенток с COVID-19 без гестационных осложнений из основной группы и 70 пациенток с преэклампсией без COVID-19.

Соматический анамнез пациенток с преэклампсией после перенесенного COVID-19 (Таблица 6) характеризуется большей частотой заболеваний дыхательной системы, таких как бронхиальная астма и хронический бронхит, нежели пациентки с преэклампсией без коронавирусной инфекции в анамнезе и пациентки без преэклампсии с перенесенным COVID-19 ($p = 0,02$). Кроме того, к значимым факторам следует отнести ожирение ($p = 0,005$) и сахарный диабет ($p = 0,019$).

Установлено, что частота хронической артериальной гипертензии выше в обеих группах с преэклампсией по сравнению с пациентками без данного гипертензивного осложнения при беременности ($p < 0,001$), однако между собой основная группа и группа сравнения №2 по этому показателю статистически не различаются.

Таблица 6 – Структура коморбидной патологии в группах обследования

Характеристика		Основная группа с COVID-19 и преэклампсией (n=48)		Группа сравнения №1 с COVID-19 без гестационных осложнений (n=70)		Группа сравнения №2 с преэклампсией без COVID-19 (n=70)		Значение р, 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*
Другие сердечно-сосудистые заболевания	Всего	12	25,0	17	24,3	20	28,6	0,871
	ВПС	4	8,3	5	7,1	9	12,9	0,543
	Кардио-миопатия	0	0	1	1,4	1	1,4	1,0
	Нарушение ритма сердца	7	14,6	15	21,4	13	18,6	0,646
	ИБС	1	2,1	0	0	0	0	0,255
	ПМКС	0	0	0	0	1	1,4	1,0
	Гидро-перикард/перикардит неясной этиологии	2	4,2	0	0	0	0	0,064
Патология дыхательной системы		7	14,6	2	2,9	2	2,9	0,02* p ₁₋₂ =0,028 p ₁₋₃ =0,028
Наследственная тромбофилия низкого риска **		0	0	3	4,3	3	4,3	0,398
Антифосфолипидный синдром		1	2,1	0	0	0	0	0,255
Ревматические заболевания	Всего	2	4,2	1	1,4	2	2,9	0,651
	Остеоартрит	0	0	0	0	1	1,4	
	СКВ	1	2,1	1	1,4	0	0	
	Васкулит	1	2,1	0	0	1	1,4	

Продолжение Таблицы 6

Характеристика		Основная группа с COVID-19 и преэклампсией (n=48)		Группа сравнения №1 с COVID-19 без гестационных осложнений (n=70)		Группа сравнения №2 с преэклампсией без COVID-19 (n=70)		Значение р, точный тест Фишера
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Патология системы крови	Всего	24	50,0	35	50,0	41	58,6	0,553
	Анемия	20	41,7	35	50,0	37	52,8	0,411
	В т.ч. легкой степени	17	35,4	33	47,1	33	47,1	
	В т.ч. средней степени	3	6,26	1	1,4	4	5,7	
	В т.ч. тяжелой степени	0	0	1	1,4	0	0	
	Патология тромбоцитарного звена	4	8,3	1	1,4	6	8,6	0,146
	Миело-пролиферативное заболевание	0	0	1	1,4	0	0	1,0
	Малая бета-талассемия	0	0	1	1,4	0	0	1,0
	Наследственный микро-сфероцитоз	0	0	0	0	1	1,4	1,0
	Лимфома Ходжкина	0	0	0	0	2	2,9	0,339
Патология ЖКТ	Всего	17	35,4	21	30,0	22	31,4	0,815
	Хронический гастрит	15	31,25	19	27,1	14	20,0	0,682
	Язвенная болезнь желудка и ДПК	2	4,2	2	2,9	3	4,3	1,0
	ЖКБ	2	4,2	0	0	5	7,1	0,068

Продолжение Таблицы 6

Характеристика		Основная группа с COVID-19 и преэклампсией (n=48)		Группа сравнения №1 с COVID-19 без гестационных осложнений (n=70)		Группа сравнения №2 с преэклампсией без COVID-19 (n=70)		Значение p, точный тест Фишера
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Патология МВС	Всего	18	37,5	23	32,9	26	37,1	0,872
	Хронический пиелонефрит	9	18,75	13	18,6	16	22,9	0,825
	В т.ч. обострение при беременности	2	4,2	2	2,9	4	5,6	
	Хронический цистит	9	18,75	12	17,1	10	14,3	0,775
	МКБ	3	6,25	2	2,9	4	5,6	0,633
	Аномалия развития	1	2,1	1	1,4	3	4,3	1,0
Патология нервной системы	Всего	7	14,6	8	11,4	10	14,3	0,891
	Мигрень	5	10,4	4	5,7	2	2,9	0,252
	Эпилепсия	1	2,1	2	2,9	3	4,3	0,884
	Органическое поражение головного мозга	1	2,1	1	1,4	3	4,3	0,643
	ОНМК в анамнезе	0	0	1	1,4	3	4,3	0,453
Ожирение		23	47,9	14	20,0	19	27,1	0,005* p₁₋₂=0,004 p₁₋₃=0,031
Патология щитовидной железы		11	22,9	20	28,6	18	25,7	0,795
Сахарный диабет	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	
	В т.ч. с диабетической нефропатией	3	4,2	0	0	1	1,4	
	В т.ч. с диабетической полинейропатией	2	6,25	0	0	1	1,4	

Продолжение Таблицы 6

Характеристика		Основная группа с COVID-19 и преэклампсией (n=48)		Группа сравнения №1 с COVID-19 без гестационных осложнений (n=70)		Группа сравнения №2 с преэклампсией без COVID-19 (n=70)		Значение р, точный тест Фишера
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ВТЭО	Всего	5	10,4	3	4,3	3	4,3	0,214
	В т.ч. в анамнезе	4	8,3	3	4,3	1	1,4	
	В т.ч. во время беременности	1	2,1	0	0	2	2,9	
	Посттромботическая болезнь	3	6,25	1	1,4	2	2,9	0,345
Инфекционная патология	Герпетическая инфекция, обострение при беременности	4	8,3	6	8,6	8	11,4	0,859
	ОРВИ (не COVID-19)	8	16,7	6	8,6	3	4,3	0,086
	Обострение хронической ЛОР-патологии	1	2,1	2	2,9	0	0	0,474
	ОКИ	1	2,1	2	2,9	0	0	0,474
Социально–значимая инфекция	Всего	2	4,2	1	1,4	2	2,9	0,847
	ВИЧ-инфекция	1	2,1	0	0	1	1,4	
	Хронический вирусный гепатит В	1	2,1	1	1,4	1	1,4	

Примечания

1. Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.

2. ** В обеих исследуемых группах отсутствуют пациентки с наследственной тромбофилией высокого риска.

3. ВПС – врожденный порок сердца, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ЖКБ – желчекаменная болезнь, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МВС – мочевыводящая система, МКБ – мочекаменная болезнь, ОКИ – острая кишечная инфекция, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ПМКС – постмиокардитический кардиосклероз, СКВ – системная красная волчанка.

**Особенности течения преэклампсии у пациенток с перенесенной
коронавирусной инфекцией**

Течение преэклампсии у пациенток из группы с COVID–19 характеризуется большей распространенностью тяжелой степени (Таблица 7) 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. Структура перинатальных осложнений в исследуемых группах представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Структура гестационных осложнений в исследуемых группах с преэклампсией

Гестационное осложнение		Группа с COVID–19 (n=48)		Группа сравнения (n=70)		Значение <i>p</i> (Fisher)	ОР	95%–й ДИ
		Абс.	%	Абс.	%			
Тяжесть преэклампсии	Умеренная	31	64,6	61	84,7	0.006*	0,741	0,590–0,930
	Тяжелая	17	35,4	9	15,3		2,754*	1,341–5,657
Дебют преэклампсии	Ранняя	16	33,3	20	28,6	0,685	1,166	0,676–2,012
	Поздняя	32	66,7	50	71,4		0,933	0,727–1,197
ГСД	Всего	16	33,3	28	40,0	0.79	0,833	0,509–1,363
	На диете	13	27,1	23	32,9		0,824	0,465–1,461
	На инсулине	3	6,2	5	7,1		0,875	0,219–3,490
Преждевременные роды		15	31,2	15	21,4	0,273	1,36	0,725–2,552
ПОНРП		1	2,1	0	0	0,407	–	
Примечания								
1. Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.								
2. ГСД – гестационный сахарный диабет, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.								

Статистически значимая связь между сроком гестации, на котором перенесена коронавирусная инфекция, и развитием преэклампсии в основной

группе не установлена, как и для степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции ($p = 0,561$, тест Манна–Уитни).

Длительность пролонгирования беременности (Рисунок 10) от момента постановки диагноза тяжелая преэклампсия до родоразрешения статистически значимо не отличается между исследуемыми группами ($p = 0,757$, критерий Манна–Уитни; $p = 0,757$, критерий Краскела–Уоллиса). В группе с COVID-19 медиана пролонгирования беременности составляет 2 суток (1; 4), длительность варьирует от 1 до 10 суток; в группе сравнения медиана составляет также 2 суток (1; 10), длительность варьирует от 1 до 14 суток.

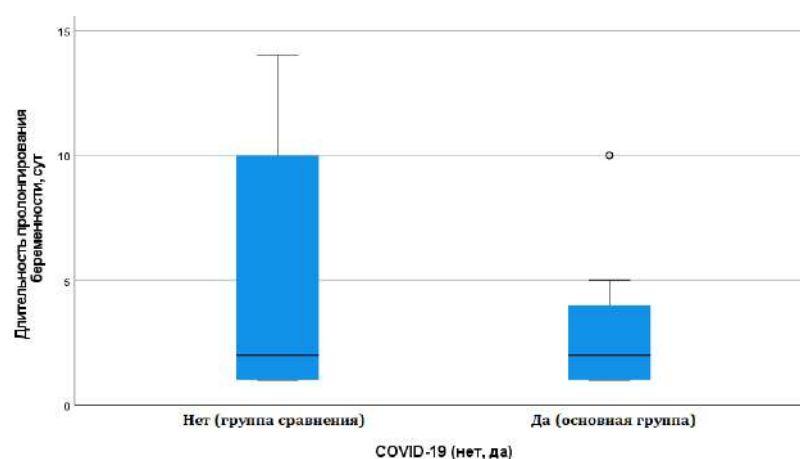


Рисунок 10 – Совместная диаграмма «ящики с усами» для длительности пролонгирования беременности в исследуемых группах с тяжелой преэклампсией

Особенности преждевременных родов у пациенток с преэклампсией в исследуемых группах

В отношении способа родоразрешения, пациентки с преэклампсией в группе сравнения чаще родоразрешались путем кесарева сечения в плановом порядке (13 случаев (18,6%) против 2 случаев (4,2%) в группе с COVID–19, $p = 0,024$). По частоте родов через естественные родовые пути, а также экстренного кесарева сечения различия между группами не установлены (доля естественных родов – 22 пациентки (45,8%) в основной группе и 30 (42,8%) в группе сравнения,

$p = 0,851$; экстренное кесарево сечение – 24 пациентки (50%) в основной группе и 27 (38,6%) – в группе сравнения, $p = 0,258$).

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.

3.4. Результаты исследования фетоплацентарного комплекса и состояния плода в исследуемых группах

При оценке состояния плода методом не прямой кардиотокографии (КТГ), проводившейся во время беременности при посещении женской консультации и консультативно–диагностического отделения Перинатального Центра, а также в условиях родового отделения, установлено преобладание нормального типа КТГ и компенсированного состояния плода (Рисунок 11): 322 случая (84,5%) в группе с COVID–19 и 169 случаев (84,5%) в группе сравнения ($p = 1,0$). Частота сомнительного (29 (7,6%) и 18 (9,0%) случаев соответственно) и патологического (30 (7,9%) и 13 (6,5%) случаев соответственно) типов кривой КТГ сопоставима в обеих группах ($p = 0,56$ и $0,55$ соответственно).

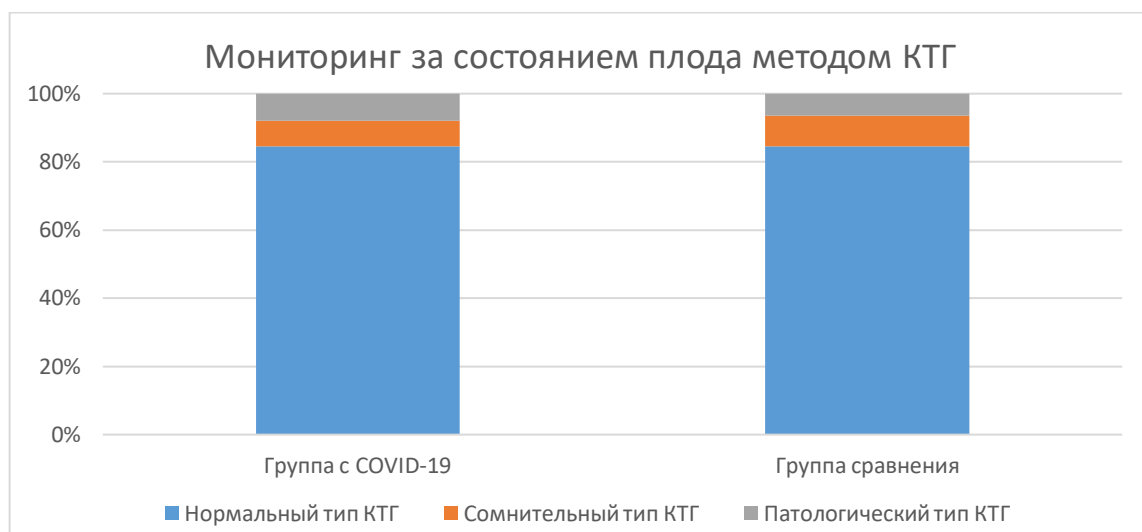


Рисунок 11 – Интерпретация данных мониторинга за состоянием плода методом кардиотокографии (КТГ) в исследуемых группах

При динамической оценке фетометрических показателей плода диагноз задержки внутриутробного развития (Рисунок 12) в основной группе установлен в 30 случаях (7,9%), в группе сравнения – у 13 пациенток (6,5%), значимые различия в исследуемых группах отсутствуют ($p = 0,619$).

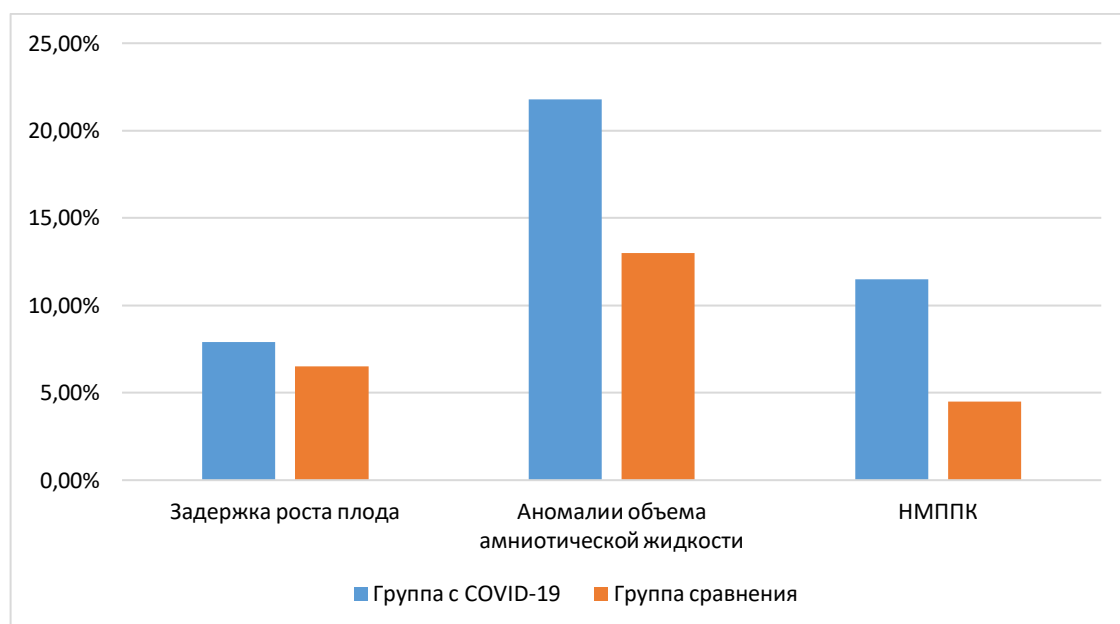


Рисунок 12 – Частота задержки роста плода, аномалий объема амниотической жидкости и нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока (НМППК) в группах обследования

При динамической оценке индекса амниотической жидкости 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 амниотической жидкости в случае COVID-19 составляет 1,676 (95% ДИ 1,117–2,515). Статистически значимые различия по отдельности как для маловодия (37 пациенток (9,7%) в основной группе и 12 (6%) в группе сравнения), так и для многоводия (46 (12,1%) и 14 (7%) пациенток соответственно), не установлены ($p = 0,157$ и $0,062$ соответственно).

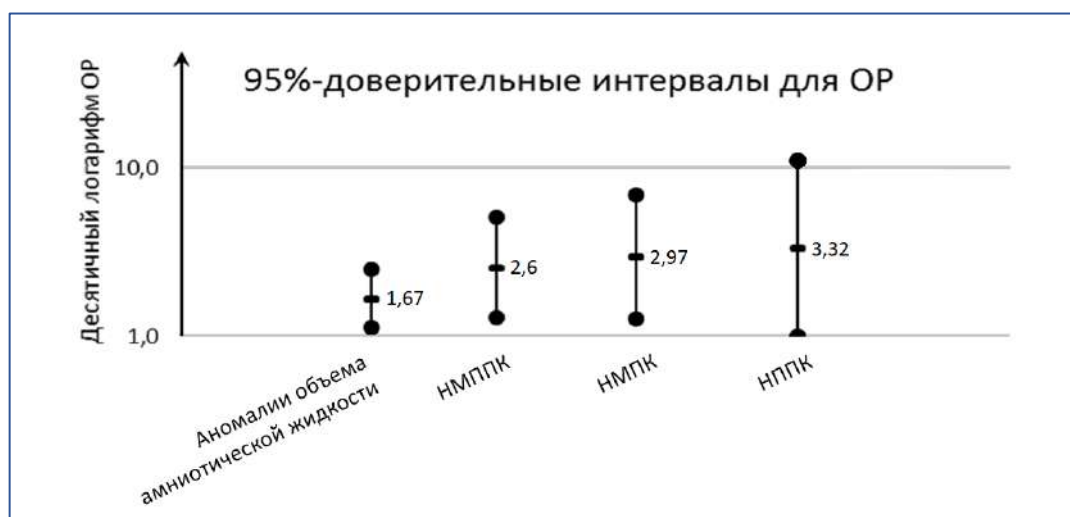
При оценке показателей доплерометрии системы мать–плацента–плод установлено, что общая частота НМППК в группе с COVID-19 значимо выше, чем в группе сравнения ($p = 0,006$), как и нарушение маточно–плацентарного и нарушение плодово–плацентарного кровотока в частности ($p = 0,05$, Рисунок 13). Структура отклонений по данным доплерометрии представлена в Таблице 8. 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 8 – 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 p , точный тест Фишера	ОШ	95% ДИ
	Абс.	%	Абс.	%			
НМППК	44	11,5	9	4,5	0,006*	2,771	1,324–5,799

Продолжение Таблицы 8

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 кровоток 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≤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, ПИ – пульсационный индекс, ЦПО – церебро-плацентарное отношение.							



Примечание - Нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК), нарушение плодово-плацентарного кровотока (НППК)

Рисунок 13 – Относительные риски (ОР) с их 95% доверительными интервалами для нарушений объема маточно-плацентарно-плодового кровотока (НМППК) и аномалий объема амниотической жидкости

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 ($p = 0,36$).

Установлено, что распространенность врожденных пороков развития плода не различается в исследуемых группах ($p = 0,72$). Врожденный порок сердца встречается в группе с COVID–19 в 19 случаях (5%), в группе сравнения – в 14 (7%, $p = 0,32$), врожденный порок центральной нервной системы плода установлен у 8 пациенток (2,1%) основной группы и у 3 пациенток (1,5%) группы сравнения ($p = 0,61$). Врожденные пороки развития плода другой локализации выявлены у 26 пациенток (6,8%) группы с COVID–19 и 13 пациенток (6,5%) из группы сравнения ($p = 0,88$).

Состояние фетоплацентарного комплекса в подгруппах с преэклампсией

При оценке показателей фетометрии обе группы оказались сопоставимы между собой по частоте маловесности к сроку гестации и задержки роста плода (Таблица 9).

По данным доплерометрии сосудов системы мать–плацента плод, частота нарушений маточно–плацентарно–плодового кровотока (НМППК) значимо выше в группе с коронавирусной инфекцией ($p = 0,03$). 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 амниотической жидкости в группе с COVID-19, в частности – маловодия (Таблица 9). Статистически значимые различия для многоводия между группами не выявлены.

Обе исследуемые группы сопоставимы между собой по частоте дистресса плода как во время беременности, так и в родах (Таблица 9).

Таблица 9 – Состояние плода у пациенток с преэклампсией в исследуемых группах

Перинатальное осложнение		Группа с COVID-19 (n=48)		Группа сравнения (n=70)		Значение <i>p</i> (точный тест Фишера)	ОР	95%-й ДИ
		n	%	N	%			
Задержка роста плода		7	14,6	9	12,8	0,791	1,134	0,453–2,837
МГВ		4	8,3	2	2,8	0,113	2,916	0,556–15,296
НМППК	Всего	17	35,4	12	17,1	0,03*	2,065*	1,088–3,922
	НМПК	8	16,7	6	8,6			
	НППК	9	18,7	8	11,4			
Аномалии ОАЖ	Всего	13	27,1	5	7,1	0,013*	3,79*	1,446–9,940
	Маловодие	7	14,6	2	2,8	0,03*	5,1*	1,107–23,524
	Многоводие	6	12,5	3	4,3	0,156	2,91	0,766–11,098
Дистресс плода	Всего	13	27,1	17	24,3	0,197	1,115	0,598–2,076
	В родах	4	8,3	12	17,1	0,273	0,486	0,166–1,417
	Во время беременности	9	18,7	5	7,1	0,081	2,625	0,937–7,350
Аntenатальная гибель плода		1	2,1	0	0	0,402	-	

Примечания

1. Статистическая значимость различий данных обозначена символом *.
2. МГВ – маловесный к сроку гестации плод, НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока, НМППК – нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока, НППК – нарушение плодово-плацентарного кровотока, ОАЖ – объем амниотической жидкости.

3.5. Сравнительная оценка состояния новорожденных в исследуемых группах

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни показала сопоставимые медианные значения в обеих группах обследования (Таблица 10). Статистически значимых различий не установлено ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни). Росто–весовые показатели новорожденного также не отличаются в исследуемых группах, срок гестации и степень тяжести COVID–19 не влияли на данные показатели ($p = 0,108$, тест Спирмана).

Таблица 10 – Оценка состояния новорожденного в группах обследования

Показатель состояния новорожденного	Группа с COVID–19	Группа сравнения	Значение p (тест Манна–Уитни)
Масса новорожденного, г	3350 (2900; 3700)	3395 (2975; 3680)	0,606
Рост новорожденного, см	51 (50; 53)	52 (50; 53)	0,213
Оценка по шкале Апгар на 1–й минуте, баллы	8 (7; 8)	8 (7; 8)	0,121
Оценка по шкале Апгар на 5–й минуте, баллы	9 (8; 9)	9 (8; 9)	0,110
Примечание - Указаны значения медианы и 25-го и 75-го перцентилей в скобках – Ме (Q1;Q3).			

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 ($p = 0,555$).

Сравнительная оценка состояния новорожденных в подгруппах с преэклампсией

Антропометрические характеристики новорожденных и показатели шкалы Апгар на первой и пятой минутах жизни в обеих исследуемых группах представлены в таблице 9. В группе с перенесенной коронавирусной инфекцией выявлены различия по росту и массе новорожденного, а также оценке по шкале Апгар в виде ухудшения этих показателей с увеличением тяжести преэклампсии, в то время как в группе сравнения эти различия отсутствуют (Таблица 11, Рисунок 14, 15). Таким образом, на фоне перенесенной коронавирусной инфекции 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 11 – Оценка состояния новорожденного в исследуемых группах с преэклампсией, а также внутригрупповые различия показателей состояния новорожденного между умеренной и тяжелой преэклампсией (p , Тест Манна–Уитни)

Показатель состояния новорожденного	Группа с COVID–19		Группа сравнения	
	медиана (Q1;Q3)	Значение p (тест Манна–Уитни)	медиана (Q1;Q3)	Значение p (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

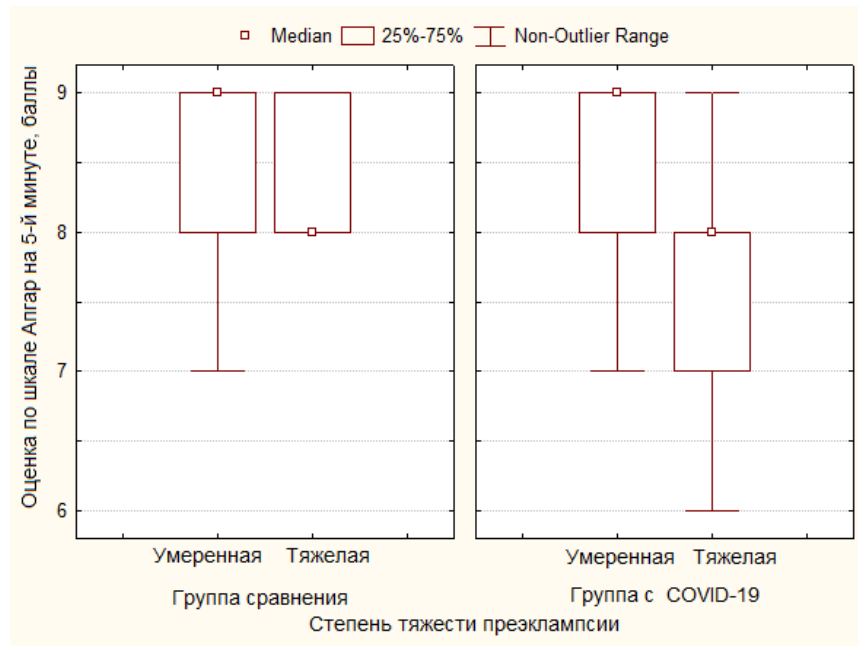


Рисунок 14 – Совместная диаграмма «ящики с усами» для оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни новорождённого, с разбиением по степени тяжести преэклампсии в основной группе и группе сравнения

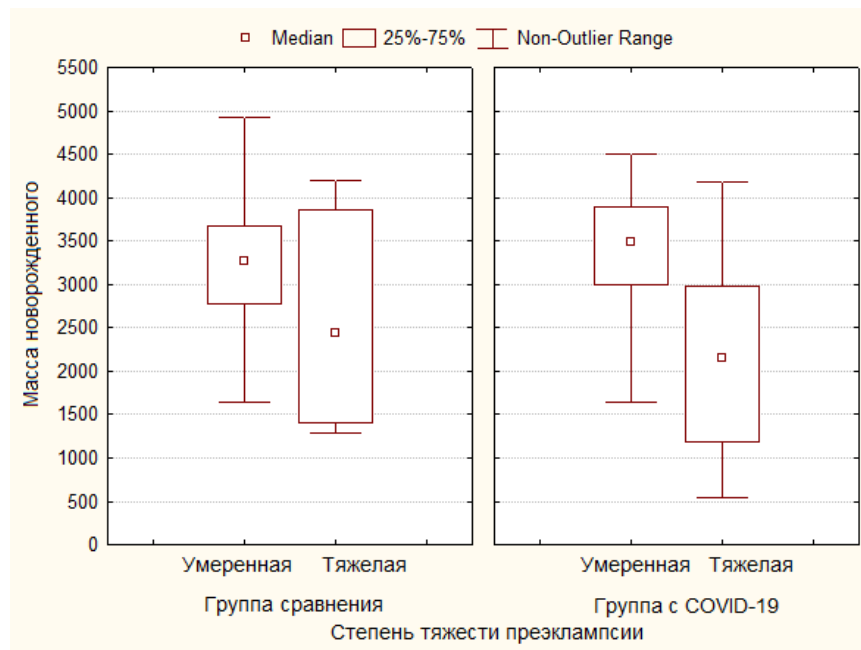


Рисунок 15 – Совместная диаграмма «ящики с усами» для массы новорожденного, с разбиением по степени тяжести преэклампсии в основной группе и группе сравнения

Сравнительная оценка состояния новорожденных в подгруппах с преждевременными родами

В состоянии недоношенных детей, рожденных преждевременно, не обнаружены различия между группой с COVID–19 и группой сравнения, в том числе в отношении массы, роста и оценки по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни (Таблица 12, Рисунок 16, 17).

Таблица 12 – Оценка состояния новорожденного в исследуемых группах с преждевременными родами (p, Тест Манна–Уитни)

Показатель состояния новорожденного	Группа с COVID–19	Группа сравнения	Значение p (тест Манна–Уитни)
Масса новорожденного, г	1950 (1302,5; 2397)	2160 (1527,5; 2807,5)	0,551
Рост новорожденного, см	43,5 (38,5; 46,25)	43 (39,75; 48,25)	0,672
Оценка по шкале Апгар на 1–й минуте, баллы	7 (5,75; 7)	7 (6; 7,25)	0,284
Оценка по шкале Апгар на 5–й минуте, баллы	8 (7; 8)	8 (7,75; 9)	0,092
Примечание - Указаны значения медианы и 25-го и 75-го перцентилей в скобках – Ме (Q1;Q3).			

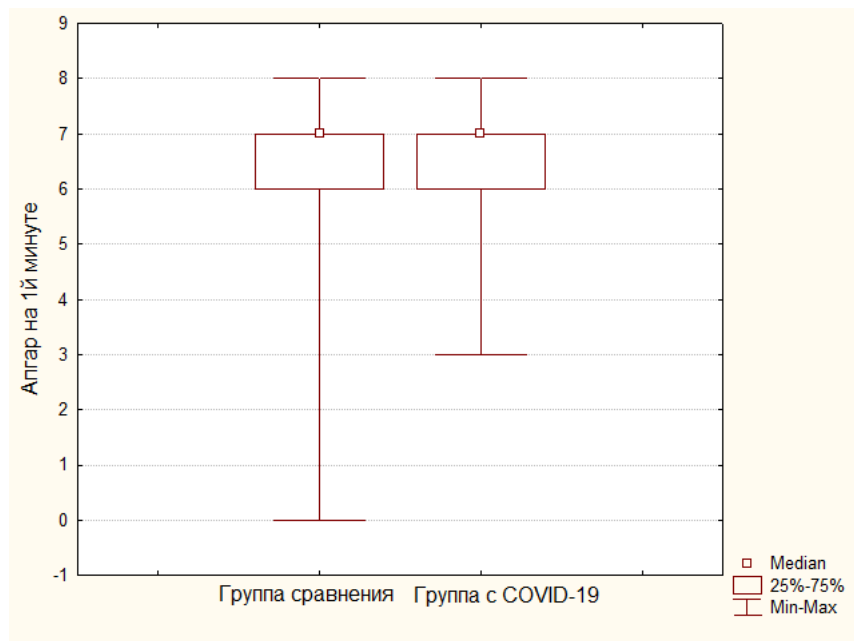


Рисунок 16 – Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой минуте жизни в подгруппах с преждевременными родами

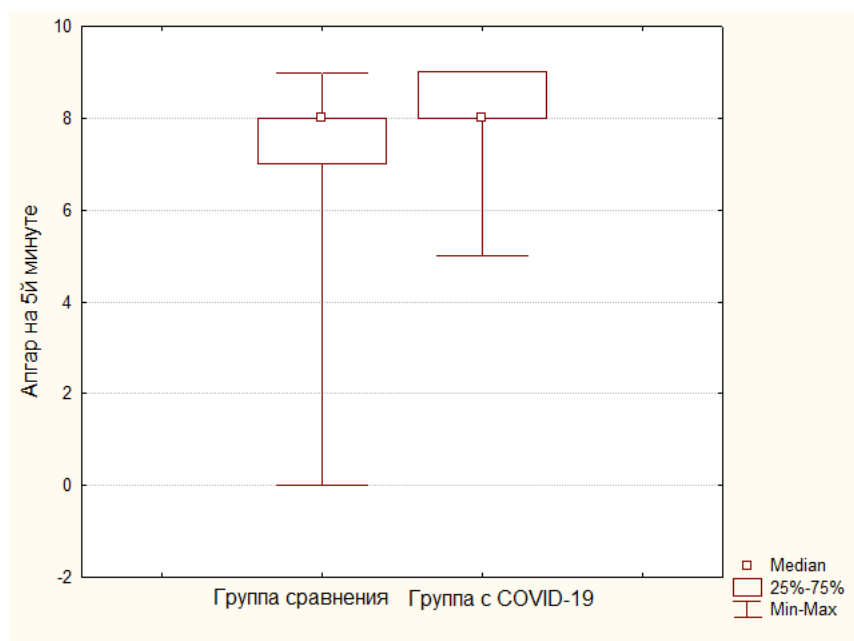


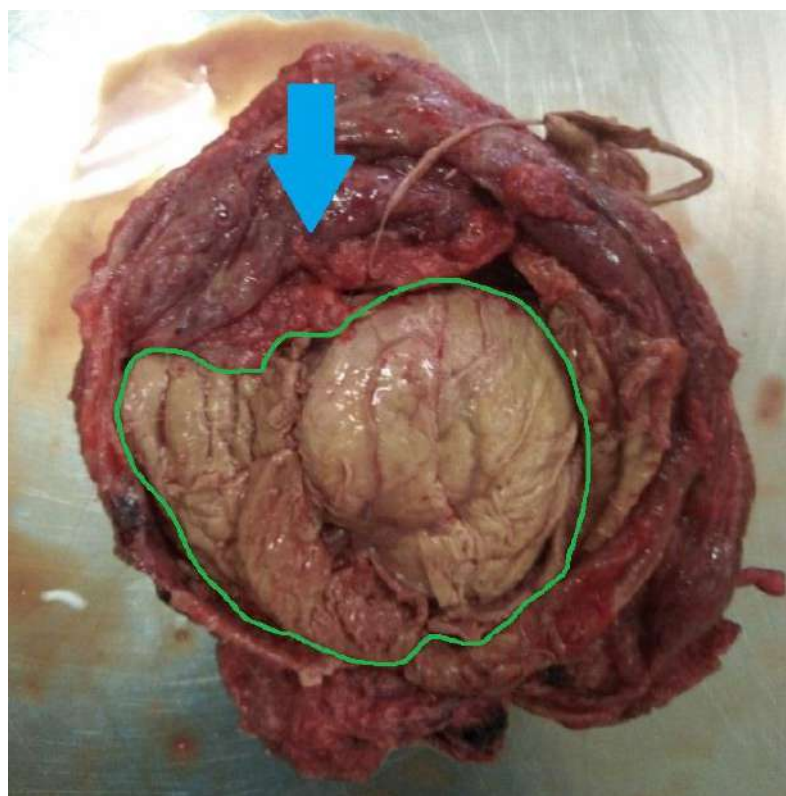
Рисунок 17 – Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на пятой минуте жизни в подгруппах с преждевременными родами

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. 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%) в группе сравнения ($p = 0,635$).

Тромбогематомы плаценты (Рисунок 18) 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 ($p = 0,304$).



Примечание - Зеленым цветом обведена тромбогематома, синяя стрелка указывает на окружающие ее плацентарные ткани

Рисунок 18 – Макроскопическое изображение тромбогематомы в центре плацентарного диска у пациентки с преэклампсией и перенесенной коронавирусной инфекцией

Частота острых воспалительных изменений в плаценте не продемонстрировала различий между группами (Таблица 13). При этом хронические воспалительные процессы характеризуются повышенной встречаемостью продуктивного базального децидуита в группе с перенесенной коронавирусной инфекцией ($p = 0,002$), тогда как признаки продуктивного хориодецидуита статистически значимо чаще выявлены в группе сравнения ($p = 0,001$).

Таблица 13. 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.					

В группе с COVID–19 зарегистрирован один случай плацентита (Рисунок 19, 20) у пациентки 24 лет с перенесенной в 38 недель коронавирусной инфекцией в среднетяжелой форме, развившимся впоследствии маловодием и родоразрешением через естественные родовые пути в 40 недель. В синцитиотрофобласте иммуногистохимическим методом обнаружена экспрессия SARS–CoV–2.

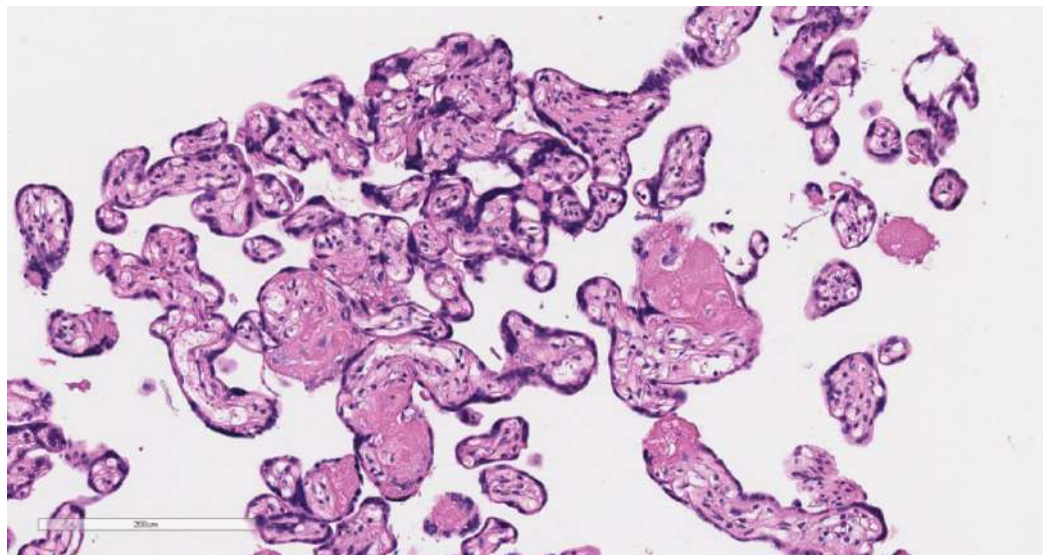


Рисунок 19 – Мелкоочаговый плацентит у пациентки с перенесенной в 38 недель коронавирусной инфекцией – на фото представлен очаговый продуктивный villuzит; окраска гематоксилином и эозином

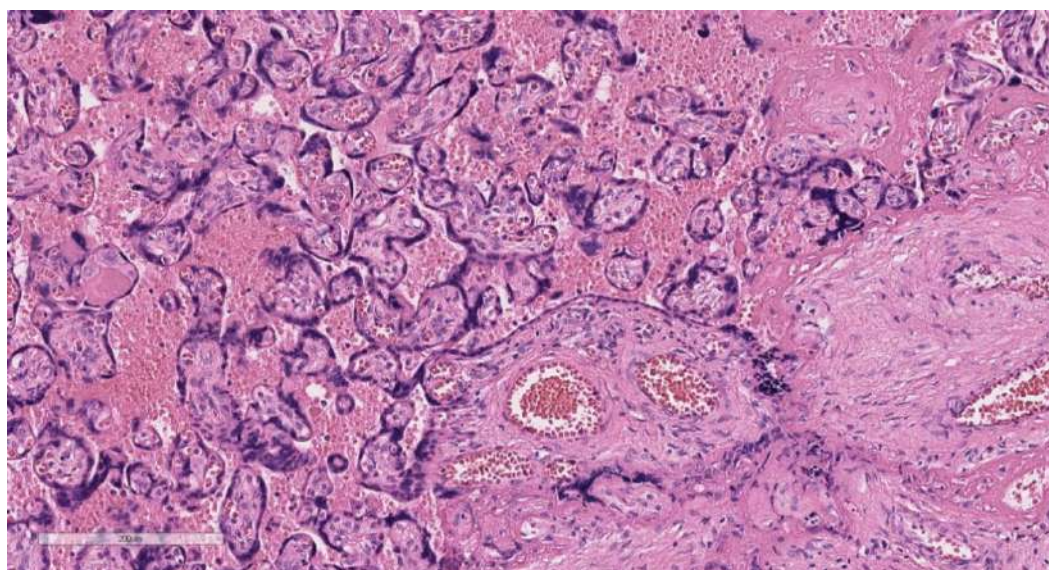


Рисунок 20 – Мелкоочаговый плацентит у пациентки с перенесенной в 38 недель коронавирусной инфекцией – на фото представлен продуктивный villuzит крупных ворсин и неоангиоматоз; окраска гематоксилином и эозином

Специфических воспалительных изменений в группах с COVID–19 не обнаружено.

4.2. Гистологические особенности плацент пациенток с COVID–19 и преэклампсией

Клиническая характеристика исследуемых групп

Группы статистически не различаются между собой по возрасту: медиана в группе с преэклампсией и COVID–19 составляет 33,5 года (30; 38), в группе с COVID–19 без преэклампсии – 31 год (30; 38), в группе с преэклампсией без COVID–19 – 38 лет (36; 42), в контрольной группе – 32 года (31; 33).

У пациенток из группы с преэклампсией и перенесенным COVID–19 умеренная преэклампсия встречается в 3 случаях (15%), тяжелая – в 17 (85%); среди пациенток из группы с преэклампсией без COVID–19 ее умеренная степень установлена в 1 случае (20%), тяжелая – в 4 (80%).

В отношении срока родоразрешения обе группы с преэклампсией сопоставимы между собой, все случаи родов являются преждевременными. Медиана срока родоразрешения в группе с преэклампсией и COVID–19 составляет 31 неделю (28; 33,25), в группе с преэклампсией без COVID–19 – 28 недель (27; 33). Что касается групп без преэклампсии, в группе с COVID–19 медиана срока родоразрешения равна 39 неделям (38; 40), как и в контрольной группе (Me=39; 39; 40).

Следует отметить неблагоприятные перинатальные исходы в группе с COVID–19 и преэклампсией: один случай антенатальной гибели плода на сроке 25 недель беременности, один случай материнской смертности в послеродовом периоде.

Характеристика групп №1 (COVID–19 и преэклампсия) и №2 (COVID–19 без преэклампсии) в зависимости от срока и тяжести перенесенной коронавирусной

инфекции представлена в Таблице 14, статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Таблица 14 – Характеристика групп №1 и №2 в зависимости от срока и тяжести перенесенного COVID–19

Характеристика		Группа 1 (COVID–19 и преэклампсия, n=20)		Группа 2 (COVID–19 без преэклампсии, n=20)	
		Абс.	%	Абс.	%
Триместр, на котором перенесен COVID–19	1 триместр	7	35,0	6	30,0
	2 триместр	10	50,0	12	60,0
	3 триместр	3	15,0	2	10,0
Тяжесть перенесенного COVID–19	Бессимптомное течение	10	50,0	10	50,0
	Легкая	8	40,0	9	45,0
	Средняя	2	10,0	1	5,0
	Тяжелая	0	0	0	0

Данные гистологического исследования

При оценке стромально–сосудистых нарушений установлено, что в плацентах пациенток с преэклампсией после перенесенной коронавирусной инфекции значимо более выражены распространенные псевдоинфаркты (Таблица 15). Кроме того, плаценты пациенток с преэклампсией вне зависимости от наличия или отсутствия перенесенного COVID–19 демонстрируют одинаково выраженные признаки избыточного отложения фибриноида в межворсинчатом пространстве, а также ускоренного созревания ворсинчатого хориона и увеличения количества синцитиальных узлов как проявления дисморфизма ворсин (Таблица 15, Рисунок 21).

Таблица 15 – Патологические изменения в плацентах пациенток в исследуемых группах, характеризующие материнские 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 р (точный тест Фишера)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
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*
Распростра- ненные 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
Ретроплацен- тарные 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
Ремоделяция сосудов ХП и магистральных артерий	11	55,0	6	30,0	1	20,0	0	0	0,099

Примечания

1. Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.

2. ВХ – ворсинчатый хорион, ГО – гестационные осложнения, МВП – межворсинчатое пространство, ПЭ – преэклампсия, ХП – хориальная пластинка.

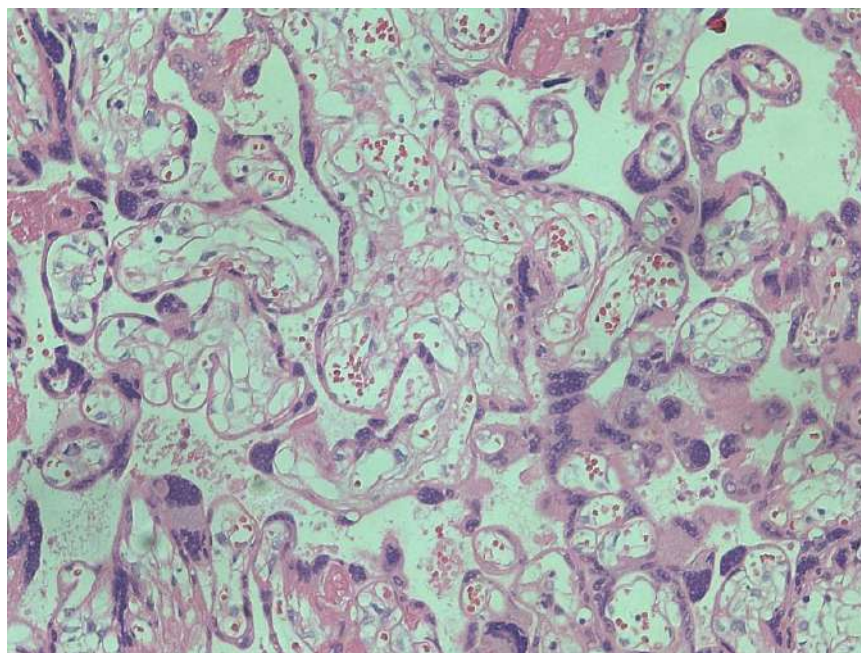


Рисунок 21 – Гиперплазия синцитиальных узлов и дистальная гипоплазия ворсинчатого хориона в группе с COVID–19; окраска гематоксилином и эозином; x200

В контексте плодовых стромально–сосудистых нарушений, в плацентах с преэклампсией и COVID–19 значимо чаще встречаются признаки хорангиоза (Таблица 16). Кроме того, плаценты группы №1 демонстрируют наиболее выраженный кариорексис клеток сосудистых стенок и стромы ворсин с последующим формированием фиброза ворсинчатого хориона. Выраженная васкуляризация стволовых ворсин чаще встречалась в группах с преэклампсией независимо от COVID–19.

Таблица 16 – Патологические изменения в плацентах пациенток в исследуемых группах, характеризующие плодовые 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 р (точный тест Фишера)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Хорангиоз (10 ворсин с 10 сосудами)	14	70,0	5	25,0	2	40,0	2	40,0	0,026 p1-2= 0,04

Продолжение Таблицы 16

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 р (точный тест Фишера)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
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, ПЭ - преэклампсия									

Патологические изменения в плацентах в виде мезенхимальной дисплазии в группе №1 выявлены в 3 случаях (15,0%), в группе №2 – в 2 (10,0%), в группе №3 – в 1 (20,0%), в группе №4 такие случаи отсутствуют. Статистически значимые различия не установлены (p=0,918, хи-квадрат критерий).

При оценке вклада наличия симптомов COVID-19 в выраженность материнских сосудистых нарушений установлено (Таблица 17), что в случае

симптомных форм COVID–19 вне зависимости от факта преэклампсии более выражена задержка созревания ворсинчатого хориона. Ускоренное созревание ворсинчатого хориона с увеличением количества синцитиальных узелков как проявление дисморфизма наиболее выражено в плацентах пациенток с преэклампсией вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений COVID–19. Распространенные псевдоинфаркты, а также признаки ремоделирования сосудов хориальной пластины и магистральных артерий значительно чаще выявлены в случаях симптомного течения COVID-19 и наличия преэклампсии по сравнению с плацентами пациенток с бессимптомной коронавирусной инфекцией.

Таблица 17 – Материнские сосудистые нарушения в плацентах пациенток с COVID–19 и преэклампсией в зависимости от наличия или отсутствия симптомов коронавирусной инфекции

Патологические изменения	Бессимп- томный COVID-19, n=10		Бессимп- томный COVID-19 и ПЭ, n=10		Симптомный COVID-19 n=10		Симптомный COVID-19 и ПЭ, n=10		Значение р (точный тест Фишера)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Несоответствие состояния ВХ сроку гестации	0	0	2	20,0	1	10,0	2	20,0	0,726
Задержка созревания ВХ	0	0	0	0	2	20,0	4	40,0	0,038*
Диссоциирован- ное созревание ВХ	0	0	4	40,0	3	30,0	1	10,0	0,140
Дистальная гипоплазия ВХ	2	20,0	1	10,0	0	0	3	30,0	0,463
Ускоренное созревание ВХ и увеличение узлов	3	30,0	9	90,0	7	70,0	9	90,0	0,01* p1–2, p1–4= 0,01
Избыточное отложение фибриноида в МВП	2	20,0	5	50,0	4	40,0	8	80,0	0,073
Распрост- раненные псевдоинфаркты	1	10,0	10	100,0	7	70,0	10	100,0	<0,0001* p1–2, 1–4 <0,0001 p1–3= 0,006

Продолжение Таблицы 17

Патологические изменения	Бессимп- томный COVID-19, n=10		Бессимп- томный COVID-19 и ПЭ, n=10		Симптомный COVID-19 n=10		Симптомный COVID-19 и ПЭ, n=10		Значение р (точный тест Фишера)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Инфаркты плаценты – свежие – старые	0	0	3 2 1	30,0 20,0 10,0	0	0	3 2 1	30,0 20,0 10,0	0,226
Межворсинчатые гематомы	1	10,0	5	50,0	0	0	1	10,0	0,041* p2-3= 0,033*
Ретроплацен- тарные гематомы	0	0	1	10,0	0	0	0	0	1,0
Сужение МВП вследствие гипервиллеза	3	30,0	3	30,0	5	50,0	1	10,0	0,329
Ремоделяция сосудов ХП и магистральных артерий	0	0	6	60,0	6	60,0	5	50,0	0,01* p1-2, 1-3= 0,011
Примечания									
1. Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.									
2. ВХ – ворсинчатый хорион, ГО – гестационные осложнения, МВП – межворсинчатое пространство, ПЭ – преэклампсия, ХП – хориальная пластинка.									

Анализ влияния клинических проявлений COVID-19 на степень выраженности фетальных сосудистых нарушений (Таблица 18) показал, что комплексы бессосудистых ворсин и признаки васкуляризации стволовых ворсин (Рисунок 22) значимо чаще обнаруживались при симптомном течении коронавирусной инфекции, а также в группах с преэклампсией. Признаки хорангиоза (Рисунок 23) преимущественно наблюдались в плацентах пациенток с преэклампсией независимо от наличия симптомов инфекции SARS-CoV-2. Кариорексис клеток сосудистых стенок и стромы, а также фиброз ворсинчатого

хориона был более выражен в плацентах пациенток с клиническими проявлениями коронавирусной инфекции и преэклампсией.

Таблица 18 – Плодовые сосудистые нарушения в плацентах пациенток с COVID-19 и преэклампсией в зависимости от наличия или отсутствия симптомов коронавирусной инфекции

Патологические изменения	Бессимп- томный COVID-19, n=10		Бессимп- томный COVID-19 и ПЭ, n=10		Симптомный COVID-19 n=10		Симптомный COVID-19 и ПЭ, n=10		Значение р (точный тест Фишера)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Хорангиоз (10 ворсин с 10 сосудами)	1	10,0	7	70,0	4	40,0	7	70,0	0,022 p1-2, p1-4=0,019
Комплексы аваскулярных ворсин	0	0	2	20,0	2	20,0	6	60,0	0,017* p1-4=0,011
Искаженная васкуляризация терминальных ворсин	0	0	2	20,0	2	20,0	4	40,0	0,207
Тромбоз субхориального пространства	0	0	2	20,0	0	0	2	20,0	0,3
Кариорексис клеток сосудистых стенок и стромы ворсин, фиброз ВХ	1	10,0	6	60,0	2	20,0	9	90,0	0,001* p1-4, p3-4=0,001
Васкуляризация стволовых ворсин	0	0	6	60,0	4	40,0	5	50,0	0,023* p1-2=0,011 p1-4=0,033
Эктазия сосудов ворсин	4	40,0	1	10,0	2	20,0	5	50,0	0,252
Сосуды пуповины: эктазия, пристеночные тромбы, обтурирующие тромбы	0	0	2	20,0	2	20,0	0	0	0,3

Продолжение Таблицы 18

Примечания

1. Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.
2. ВХ – ворсинчатый хорион, ГО – гестационные осложнения, ПЭ – преэклампсия.

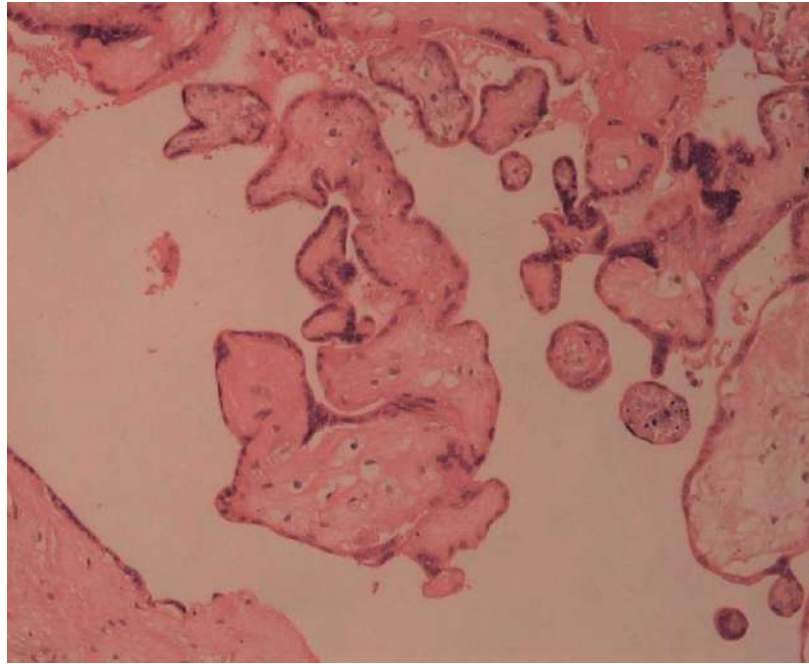


Рисунок 22 – Аvascularные ворсинки в плаценте из группы с COVID-19 и преэклампсией; окраска гематоксилином и эозином; x200

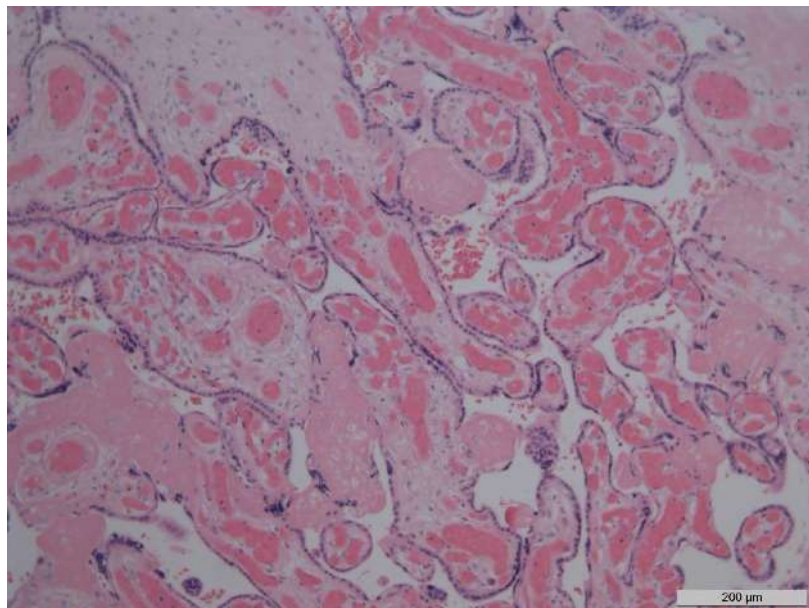


Рисунок 23 – Хорангиоз ворсин с дистальной гипоплазией в группе с COVID-19; окраска гематоксилином и эозином; x200

Выраженность мезенхимальной дисплазии в плацентах не зависела от наличия или отсутствия клинических проявлений COVID-19, а также преэклампсии: в подгруппе с бессимптомным COVID-19 мезенхимальная дисплазия не обнаружена, в подгруппе с бессимптомным COVID-19 и преэклампсией установлена в 1 случае (10,0%), в группе с клиническими проявлениями COVID-19 – в 2 (20,0%), в группе с симптомным COVID-19 и преэклампсией – в 2 (20,0%). Статистически значимые различия не установлены ($p=0,726$, хи-квадрат Критерий).

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 данного гипертензивного осложнения, однако с группами без перенесенной коронавирусной инфекции статистически значимые различия не установлены (Таблица 19). В свою очередь, плаценты пациенток с преэклампсией вне зависимости от факта перенесенного COVID–19 характеризуются более выраженным виллузитом по сравнению с плацентами пациенток без преэклампсии. Патогномоничных или специфических воспалительных изменений в группах с COVID–19 не обнаружено. На рисунке 24 представлен гистиоцитарный интервиллузит у пациентки с перенесенной во 2 триместре коронавирусной инфекцией, рисунок 25 демонстрирует наличие макрофагов в межворсинчатом пространстве.

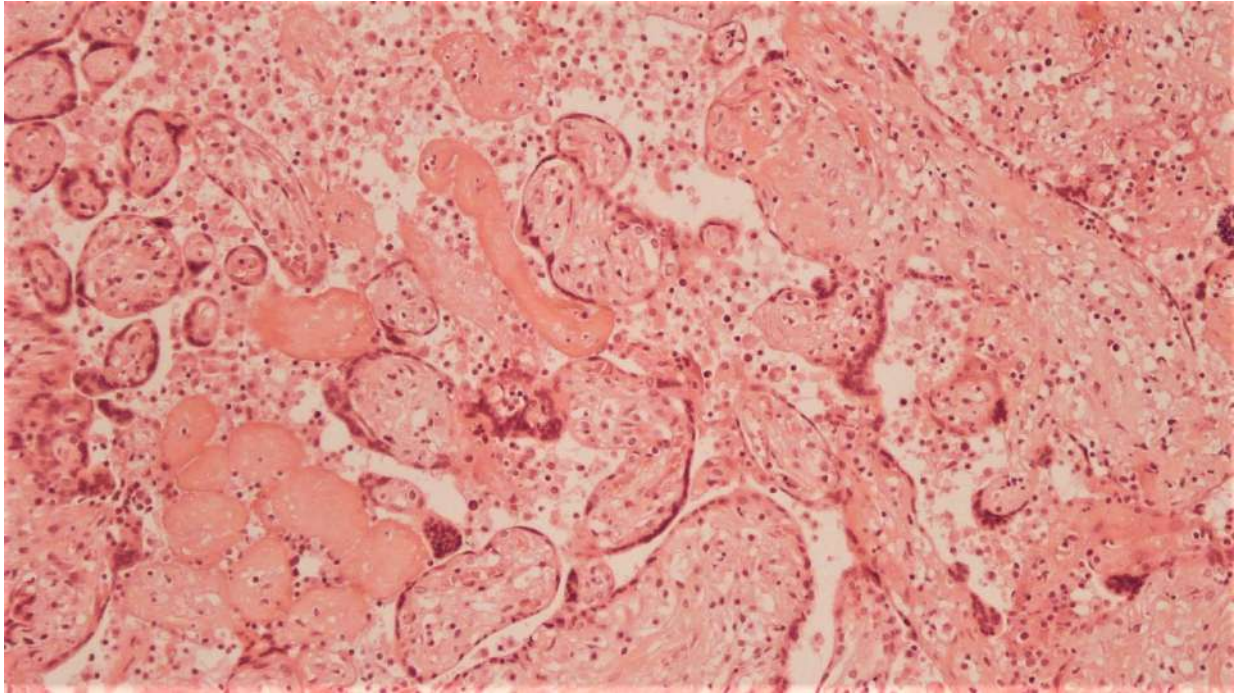


Рисунок 24 – Гистиоцитарный интервиллузит у пациентки из группы с COVID-19; окраска гематоксилином и эозином; x200

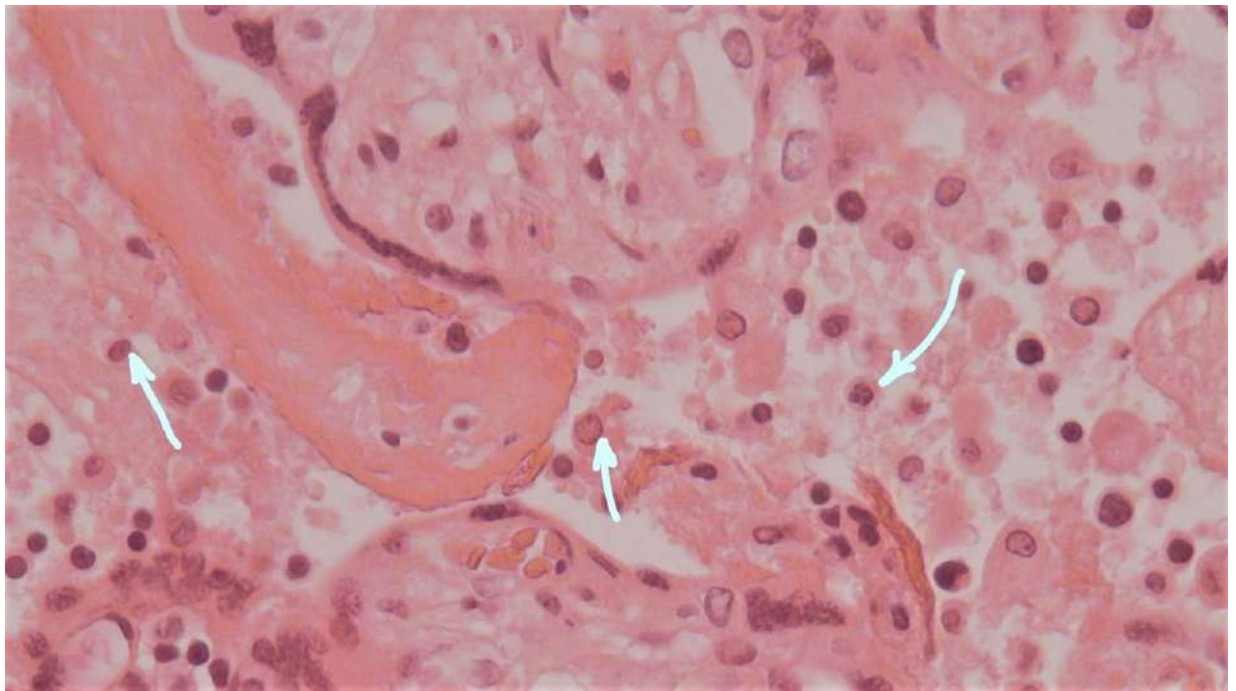


Рисунок 25 – Макрофаги в межворсинчатом пространстве (стрелки) у пациентки с COVID-19; окраска гематоксилином и эозином; x400

Таблица 19 – Воспалительные изменения в плацентах пациенток исследуемых групп

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 р (точный тест Фишера)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Признаки внутри-амниотической инфекции	7	35,0	3	15,0	0	0	1	20,0	0,376
Гнойный хориодецидуит	8	40,0	1	5,0	0	0	1	20,0	0,027* p1-2= 0,028
Признаки гематогенного инфицирования и хронической воспалительной реакции									
Продуктивный базальный децидуит	13	65,0	8	40,0	5	100,0	4	80,0	0,058
Продуктивный хориодецидуит	9	45,0	3	15,0	5	100,0	0	0	<0,001 p1-2 <0,001
Виллузит	8	40,0	1	5,0	2	20,0	0	0	0,019* p1-2= 0,023 p2-3= 0,023
Интервиллузит	1	5,0	0	0	0	0	1	20,0	0,363
Примечания									
1. Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями.									
2. ГО - гестационные осложнения, ПЭ – преэклампсия.									

При симптомном COVID-19 с преэклампсией (Таблица 20) значимо чаще встречались признаки внутриамниотической инфекции, а также гнойного хориодецидуита, нежели в группе с бессимптомным COVID-19. Кроме того, плаценты пациенток с симптомным COVID-19, а также плаценты пациенток с преэклампсией характеризуются значимо более высокой частотой децидуита, нежели плаценты пациенток с бессимптомным COVID-19 без преэклампсии.

Таблица 20 – Воспалительные изменения в плацентах пациенток с COVID–19 и преэклампсией в зависимости от наличия или отсутствия симптомов коронавирусной инфекции

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.	%	
Признаки внутриамниоти- ческой инфекции	1	10,0	0	0	2	20,0	7	70,0	0,001* p1–4 =0,002
Гнойный хориодецидуит	1	10,0	0	0	0	0	8	80,0	<0,0001* p1–4 <0,0001
Признаки гематогенного инфицирования и хронической воспалительной реакции									
Продуктивный базальный децидуит	1	10,0	7	70,0	7	70,0	6	60,0	0,022* p1–2, p1–3= 0,019
Продуктивный хориодецидуит	1	10,0	4	40,0	2	20,0	5	50,0	0,252
Виллузит	1	10,0	4	40,0	0	0	4	40,0	0,061
Интервиллузит	0	0	0	0	0	0	1	10,0	1,0
Примечания 1. Выделенные жирным шрифтом строки и значения, отмеченные *, соответствуют признакам со статистически значимыми различиями. 2. ГО – гестационные осложнения; ПЭ – преэклампсия.									

4.3. Иммуногистохимическое исследование плацент пациенток после перенесенной коронавирусной инфекции

По результатам иммуногистохимического исследования плацент групп №1 и №2 обнаружена выраженная экспрессия SARS–CoV–2 spike protein в среднем в 77,6% клеток синцитиотрофобласта (Рисунок 26, Таблица 21). Кроме того, экспрессия SARS–CoV–2 установлена в 37% децидуальных клеток в 28 из 40 плацент (Рисунок 27). 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 28); 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.

Таблица 21 – Экспрессия SARS-CoV-2 spike protein (%) в плацентах исследуемых групп

	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
Экспрессия SARS- CoV-2 в синцитиотрофобласте	100 [85; 100]	100 [5; 100]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,000003
Экспрессия SARS- CoV-2 в эндотелии сосудов ворсин	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,644
Экспрессия SARS- CoV-2 в фибробластах	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,732
Экспрессия SARS- CoV-2 в децидуальных клетках	10 [0; 35]	5 [0; 50]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,012
Экспрессия SARS- CoV-2 в макрофагах ворсин	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,276
Экспрессия SARS- CoV-2 в хориальной пластине и амнионе	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,475
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.					

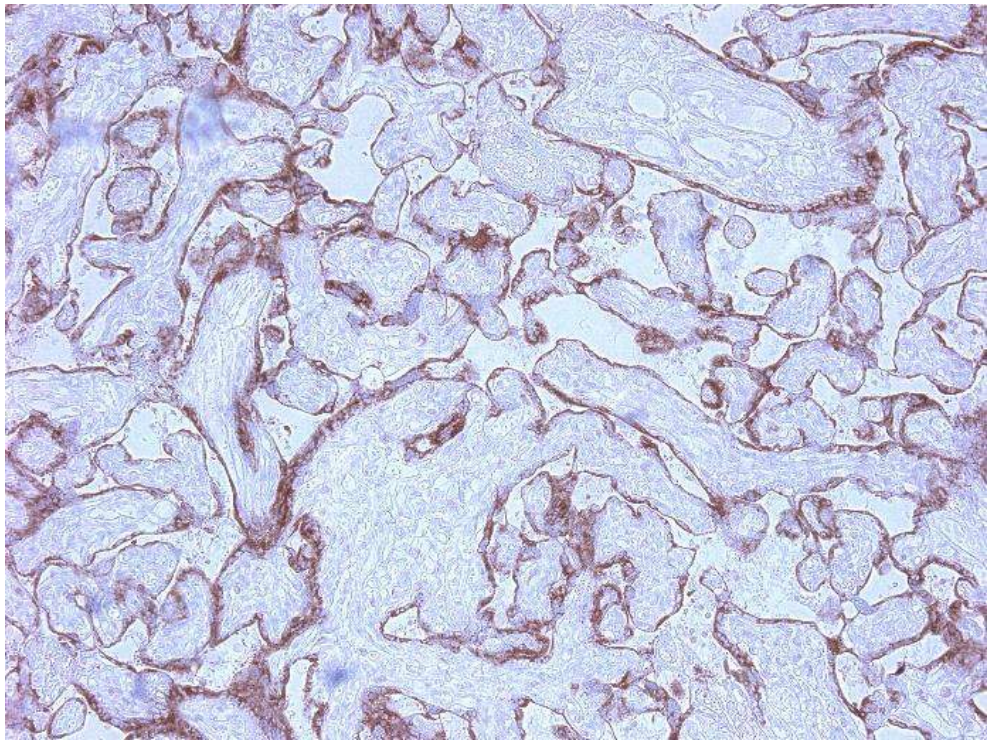


Рисунок 26 – Плацента пациентки 26 лет с преэклампсией и перенесенным COVID-19, экспрессия Sars-Cov-2 (коричневое окрашивание) в синцитиотрофобласте; x200



Рисунок 27 – Плацента пациентки 26 лет с преэклампсией и перенесенным COVID-19, экспрессия Sars-Cov-2 (коричневое окрашивание) в децидуальных клетках и цитотрофобласте; x200

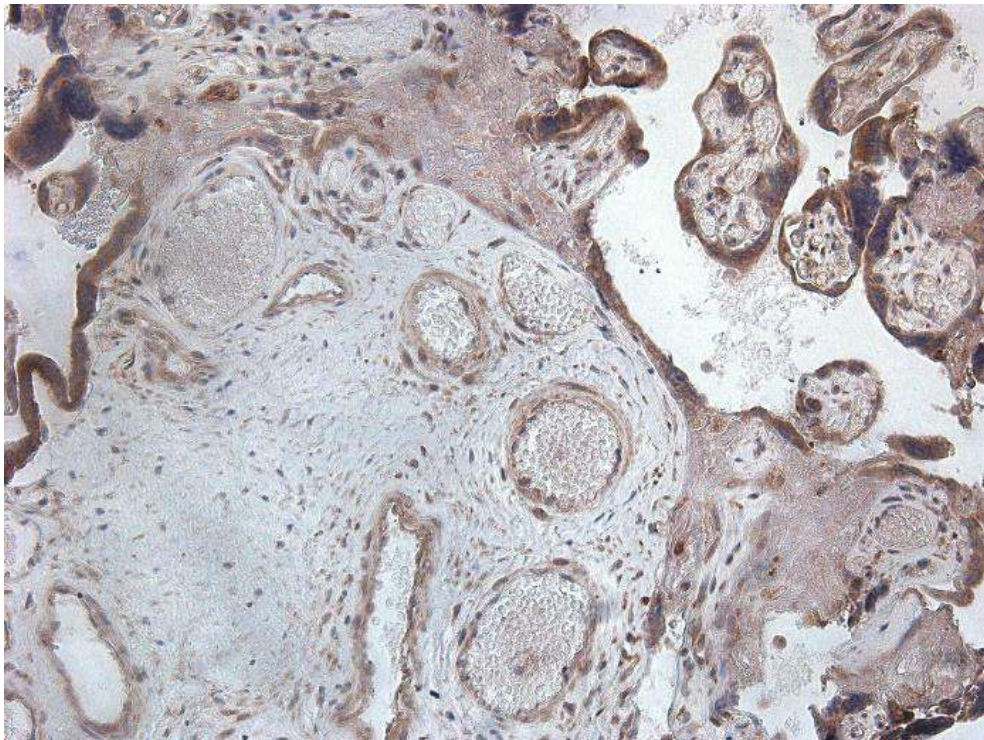


Рисунок 28 – Плацента пациентки 26 лет с преэклампсией и перенесенным COVID-19, экспрессия Sars-Cov-2 (коричневое окрашивание) в эндотелии, макрофагах ворсин и синцитиотрофобласте; x200

В плацентах групп №3 и №4 экспрессия SARS-CoV-2 ожидаемо не обнаружена (Рисунок 29, Таблица 21).

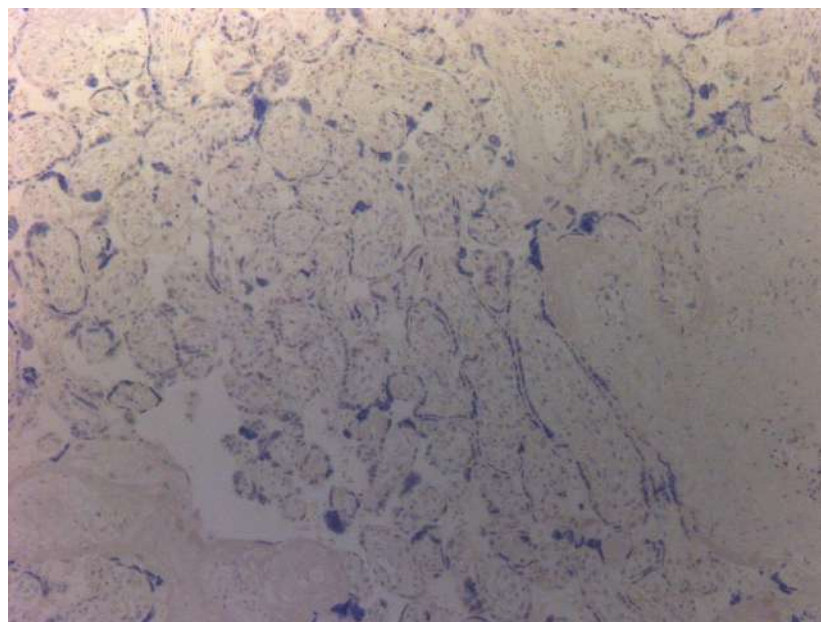


Рисунок 29 – Плацента пациентки из группы №4, отсутствие экспрессии спайк-белка SARS-CoV-2 (коричневого окрашивания); x100

Экспрессия CD26 наблюдалась в синцитиотрофобласте всех плацент исследуемых групп, в том числе у пациенток с COVID–19 и преэклампсией (рисунок 30). Статистически значимые различия между группами не установлены (Таблица 22).

Таблица 22 – Экспрессия CD26 (%) в плацентах исследуемых групп

	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
Экспрессия CD26 в синцитиотрофобласте	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,555
Экспрессия CD26 в эндотелии сосудов ворсин	0 [0; 20]	0 [0; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,0003
Экспрессия CD26 в фибробластах	0 [0; 0]	0 [0; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,00003
Экспрессия CD26 в децидуальных клетках	0 [0; 50]	20 [0; 75]	100 [100; 100]	100 [30; 100]	p = 0,0050
Экспрессия CD26 в макрофагах ворсин	0 [0; 0]	0 [0; 40]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,000003
Экспрессия CD26 в хориальной пластине и амнионе	0 [0; 0]	0 [0; 50]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,0002
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.					

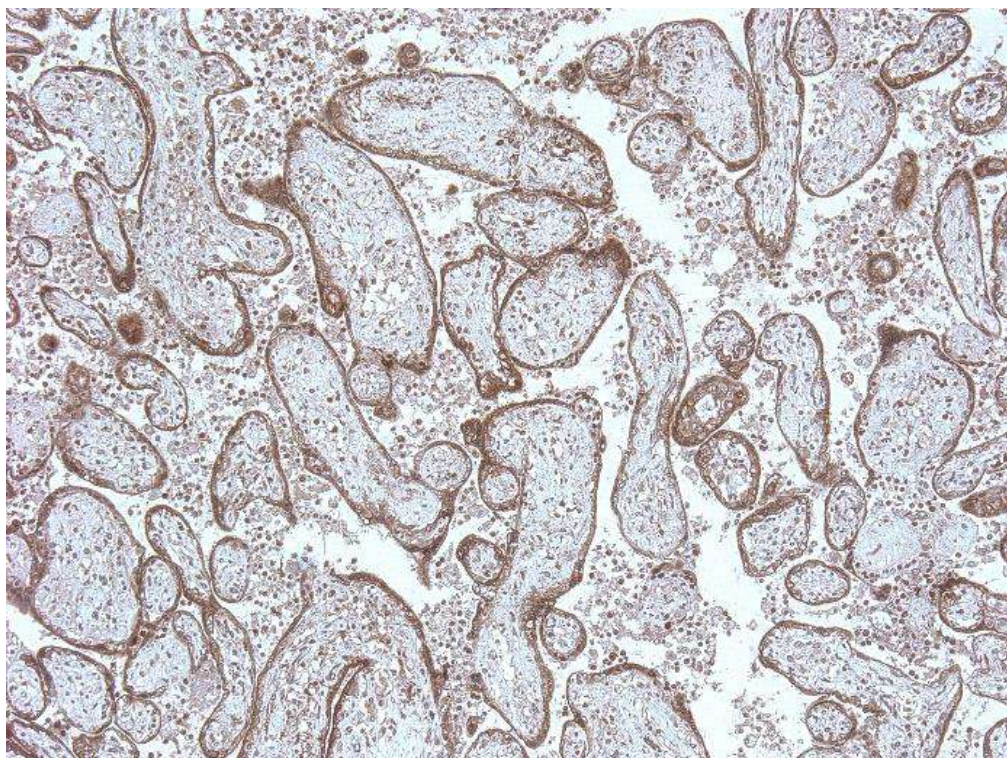


Рисунок 30 – Экспрессия CD26 в синцитиотрофобласте и макрофагах ворсин (коричневое окрашивание) в плаценте пациентки 26 лет с преэклампсией и COVID–19; x200

В свою очередь, в плацентах пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией обнаружена сниженная по сравнению с группами №3 и №4 экспрессия CD26 в эндотелии сосудов ворсин, макрофагах ворсин, фибробластах, а также децидуальных клетках. Различия между группами оказались статистически значимыми. При дальнейшем сравнении плотности экспрессии CD26 непосредственно в плацентах групп №1 и №2, полученные данные 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 (Таблица 23) в оцениваемых структурах плаценты также не различалась между группами и была выявлена в единичных клетках синцитиотрофобласта (Рисунок 31), эндотелия сосудов ворсин (рисунок 32) и единичных децидуальных клетках.

Таблица 23 – Экспрессия VEGF (%) в плацентах исследуемых групп.

	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
Экспрессия VEGF в синцитиотрофобласте	0,5 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,467
Экспрессия VEGF в эндотелии сосудов ворсин	1 [1; 16]	1 [0; 3]	0 [0; 0]	1 [0; 1]	p = 0,043
Экспрессия VEGF в фибробластах	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,682
Экспрессия VEGF в децидуальных клетках	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 10]	p = 0,822
Экспрессия VEGF в макрофагах ворсин	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,306
Экспрессия VEGF в хориальной пластине и амнионе	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,682
Примечание - Данные представлены в виде Dey [Q1; Q3].					

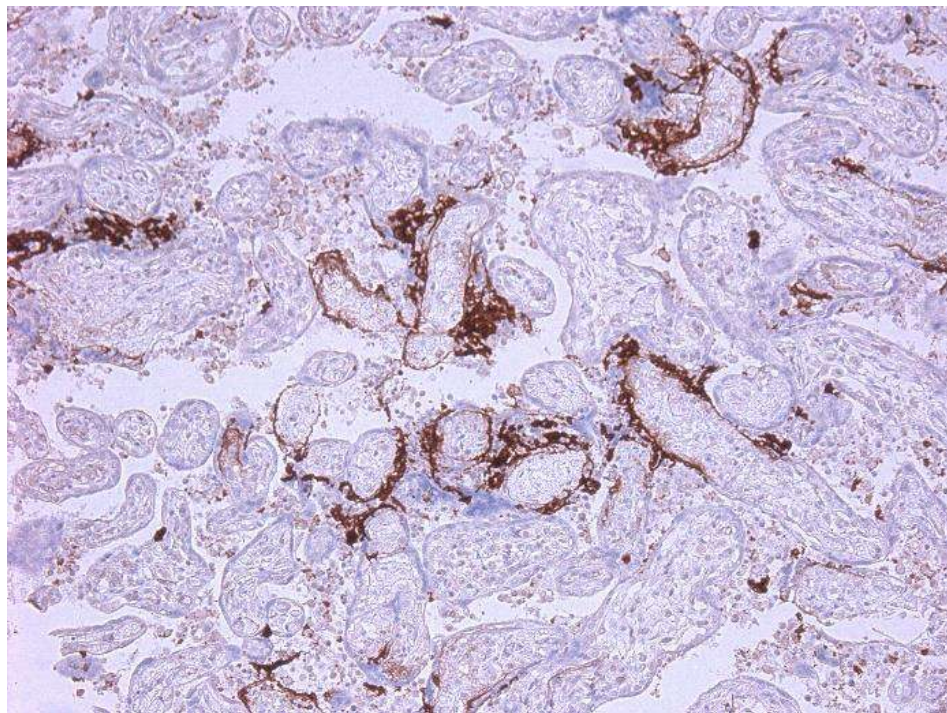


Рисунок 31 – Локальная экспрессия VEGF в плаценте пациентки с преэклампсией и COVID–19 в синцитиотрофобласте, x100

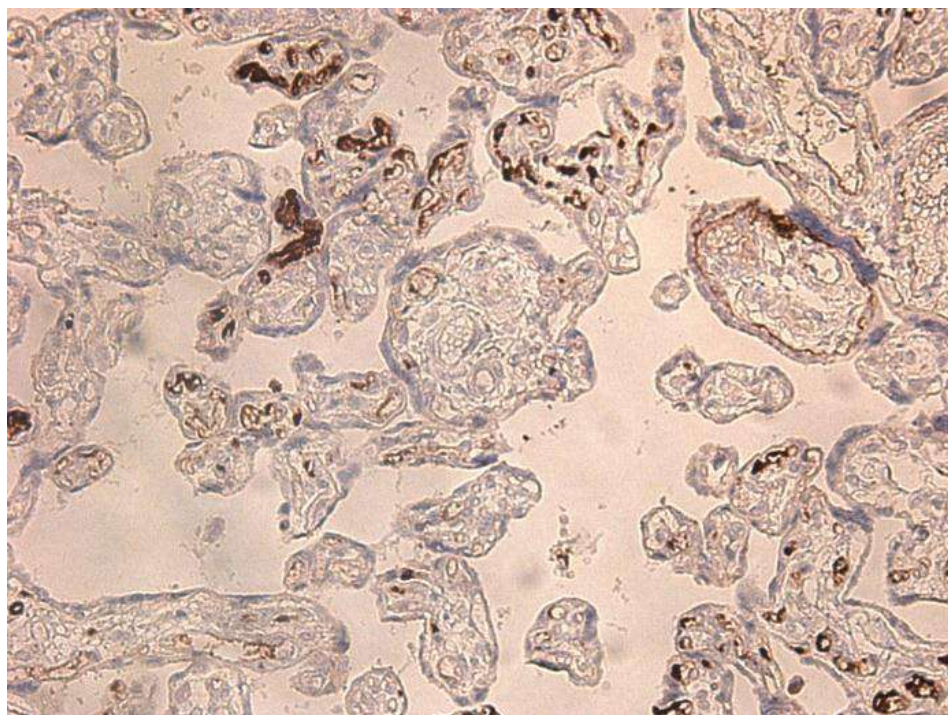


Рисунок 32 – Локальная экспрессия VEGF в плаценте пациентки с преэклампсией и COVID-19 в эндотелии некоторых сосудов ворсин (коричневое окрашивание), x100

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное диссертационное исследование установило значимое повышение риска тяжелой преэклампсии у пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией (ОР 2,754, 95% ДИ 1,341–5,657), и полученные результаты согласуются с подавляющим числом исследователей [37; 75; 96; 98; 101; 114]. Следует отметить, что бóльшая часть исследований основывается на данных, полученных от пациенток с текущим COVID-19, однако важно учитывать и дальнейшее течение беременности и риски гестационных осложнений. Многие авторы в своих публикациях ставили под вопрос необходимость проведения профилактики преэклампсии на основании одного лишь факта перенесенного COVID-19 [78, 129], тем не менее, учитывая результаты данного исследования, прием ацетилсалициловой кислоты должен быть рекомендован всем пациенткам при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией.

Помимо более тяжелого течения преэклампсии, ее влияние на фетоплацентарный комплекс также более выражено в случае перенесенного COVID-19, что выражается в повышенном риске маловодия (ОР 5,1, 95% ДИ 1,107–23,524) и развития нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод (ОР 2,065, 95% ДИ 1,088–3,922). Полученные данные диктуют необходимость более частого и тщательного динамического наблюдения за состоянием плода у беременных с преэклампсией после перенесенного COVID-19.

Кроме того, в данном исследовании не установлено влияния как срока гестации, на котором перенесена коронавирусная инфекция, так и степени тяжести COVID-19. В то же время, другие исследователи отмечают значимый вклад тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 в риск развития преэклампсии [52, 99, 108]. Настоящее исследование также не обнаружило преобладания ранней преэклампсии, в то время как другими авторами описано повышение риска раннего дебюта данного осложнения, в особенности в случае тяжелой формы COVID-19 [76].

По результатам настоящего исследования, более тяжелое течение преэклампсии у пациенток с COVID-19 находит отражение в плаценте в виде более выраженных признаков материнских сосудистых нарушений, в частности, широко распространенных псевдоинфарктов, а также в виде значимых признаков плодовой мальперфузии плаценты, таких как хорангиоз и гибель клеток сосудистых стенок, сопровождающейся дальнейшим развитием фиброзных изменений в ворсинчатом хорионе. При этом влияние инфекции SARS-CoV-2 на степень выраженности фибриноидных отложений в межворсинчатом пространстве по результатам данного исследования оказалось незначимым, тогда как, по данным других исследований, это является одним из важных патологических изменений в плацентах пациенток с COVID-19 [27, 66, 94].

Кроме того, симптомные формы COVID-19 вне зависимости от наличия преэклампсии приводили к более выраженной задержке созревания ворсинчатого хориона, что согласуется с данными других исследований [27, 45, 66]. Бессимптомное течение коронавирусной инфекции реже приводило к таким сосудистым нарушениям, как распространенные псевдоинфаркты, ремодуляция сосудов хориальной пластинки, формирование комплексов аваскулярных ворсин и васкуляризация стволовых ворсин, нежели симптомные формы. Полученные данные подтверждают значимость вклада наличия симптомов и степени тяжести COVID-19 в выраженность патологических изменений в плаценте, обнаруженных и другими авторами [86].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция оказывает влияние и на функциональное состояние фетоплацентарного комплекса. Установлено значимое повышение риска развития нарушений маточно-плацентарного (ОР 3,168, 95% ДИ 1,307–7,680) и плодово-плацентарного кровотока (ОР 3,447, 95% ДИ 1,007–11,791). Данный риск был особенно выражен у пациенток со среднетяжелой и тяжелой формой коронавирусной инфекции у матери, что подтверждается литературными данными о негативном влиянии COVID-19 на гемодинамику в системе мать-плацента-плод [1, 4, 50]. В то же время, некоторые авторы указывают на отсутствие риска НМППК

при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией [59, 70], однако полученные нами данные о тесной ассоциации нарушений фетоплацентарного кровотока с перенесенным COVID-19, в особенности в случае развития преэклампсии, позволяют рекомендовать проведение дополнительного эхографического исследования плода с доплерографией на сроке 24–30 недель с целью определения дальнейшей тактики ведения.

Данное диссертационное исследование продемонстрировало отсутствие влияния COVID-19 на темпы роста плода и риск ЗРП, частота данного осложнения составила 7,9% и была сопоставима с группой сравнения. По данным других авторов, частота ЗРП у пациенток с коронавирусной инфекцией варьирует от 1,2% до 11,7% [56, 69, 89]. По-видимому, риск задержки роста плода у пациенток с COVID-19 не повышен, что подтверждается данными литературы [34, 69].

Пациентки с COVID-19 также находятся в группе риска развития аномалий объема амниотической жидкости (ОР 1,676 (95% ДИ 1,117–2,515), хотя по отдельности частота как маловодия, так и многоводия значимо не отличалась от группы сравнения. Другие исследователи описывают повышенный риск маловодия и ангидрамниона у пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией при беременности [14, 16, 88], вопрос многоводия изучен в литературе недостаточно и описан в виде отдельных клинических случаев [13, 25, 48].

Частота преждевременных родов у пациенток с коронавирусной инфекцией в данном исследовании составила 8,9% и не отличалась от группы сравнения, где преждевременные роды установлены в 9,0% случаев. По всей видимости, повышенный риск преждевременных родов в случае перенесенного COVID-19 сомнителен, о чем пишут и другие авторы [60, 75, 82, 90]. Влияние не оказывал ни срок гестации, на котором произошло инфицирование SARS-CoV-2, ни степень тяжести COVID-19. Об отсутствии повышения риска невынашивания беременности в случае коронавирусной инфекции в первом и втором триместрах сообщают и другие исследователи [51]. В то же время, по данным мета-анализа Wei SQ и соавторов (2021), тяжелые формы коронавирусной инфекции увеличивают

риск преждевременных родов в 4,29 раз [123], по данным исследования Pandit U. и соавторов (2023) – в 2,12 раз [17].

Следует отметить, что несмотря на отсутствие повышенного риска преждевременных родов при беременности, осложненной COVID-19, у пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией значимо чаще преждевременное родоразрешение было инициировано вследствие развития дистресса плода, при этом значимый вклад вносит тяжелая преэклампсия. В то же время состояние недоношенных новорожденных у пациенток с COVID-19 не отличалось от здоровых рожениц, как в отношении роста-весовых показателей, так и оценки по шкале Апгар, что, вероятно, в том числе обусловлено своевременным принятием решения о родоразрешении таких пациенток и отсутствием значимого влияния COVID-19 на состояние новорожденного.

В данном исследовании не установлена взаимосвязь между COVID-19 и гестационным сахарным диабетом. При первичном анализе данных нами была получена повышенная частота ГСД у пациенток с перенесенной коронавирусной инфекции, в особенности ГСД, потребовавшего инсулинотерапии вследствие недостаточной компенсации на диете, однако впоследствии, после отбора пациенток с дебютом данного осложнения после перенесенного COVID-19, риск данного осложнения оказался сопоставимым с группой сравнения доковидного периода. Не оказывали влияние также ни триместр, ни степени тяжести COVID-19.

Большинство опубликованных исследований об ассоциации коронавирусной инфекции с ГСД и повышении риска данного осложнения сосредоточены на периоде пандемии с 2020 по 2021 годы, когда пациентки большую часть времени проводили на самоизоляции, их образ жизни претерпевал изменения, сопровождаясь стрессом и гиподинамией [10, 53, 72]. Возможно, полученные нами данные об отсутствии риска данного осложнения у пациенток с COVID-19 обусловлены другим временным промежутком исследования и отсутствием необходимости в самоизоляции.

Таким образом, по результатам настоящего исследования установлено, что гипергликемические состояния у пациенток с COVID-19 характеризуются

благоприятным течением. Кроме того, коронавирусная инфекция не повышает существующие риски развития гестационных осложнений у пациенток с ГСД, более того, был обнаружено повышение частоты тяжелой преэклампсии у пациенток без ГСД в 2 раза по сравнению с беременными с установленным диагнозом ГСД.

Кроме того, результаты исследования указывают на отсутствие влияния срока, на котором перенесена коронавирусная инфекция, на риск развития гестационных осложнений. Полученные данные согласуются с публикациями других авторов, описывающих отсутствие корреляции между сроком гестации на момент заражения SARS-CoV-2 с частотой гестационных осложнений, таких как преждевременные роды, преэклампсия, HELLP-синдром, задержка роста плода и гестационный сахарный диабет [36]. В то же время, Badr D.A. и соавторы (2021) сообщают, что тяжелая форма COVID-19, перенесенная после 20 недель беременности, ассоциирована с неблагоприятными перинатальными исходами, в то время как тяжелая коронавирусная инфекция после 26 недель связана с неблагоприятными неонатальными исходами [21]. В случае настоящего исследования степень тяжести также не оказала влияния на риск развития гестационных осложнений, кроме нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока, встречавшихся чаще у беременных со среднетяжелой и тяжелой формой инфекции по сравнению с легким течением COVID-19.

Установлено, что состояние новорожденных у пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией не отличается от группы без COVID-19, даже в случае преждевременного родоразрешения. Однако результаты исследования подчеркивают неблагоприятное влияние COVID-19 на состояние новорожденного в случае развития преэклампсии, в виде ухудшения росто-весовых показателей и оценки по шкале Апгар при рождении по сравнению с детьми, рожденными от матерей без перенесенной коронавирусной инфекции.

По результатам настоящего исследования специфические воспалительные паттерны в плацентах пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией не выявлены, что согласуется с данными литературы [85]. Признаки виллита и

интервиллезита, описываемые в некоторых исследованиях в плацентах от матерей с COVID-19 [18, 63, 66, 96], в данном диссертационном исследовании не зависели от наличия или отсутствия коронавирусной инфекции при беременности и чаще встречались у пациенток с преэклампсией. Однако симптомное течение COVID-19 приводило к более частому обнаружению признаков внутриамниотической инфекции, гнойного хориодецидуита и продуктивного базального децидуита по сравнению с бессимптомной формой инфекции.

В одном случае при морфологическом исследовании выявлен мелкоочаговый плацентит у пациентки 24 лет, которая перенесла COVID-19 в 38 недель в среднетяжелой форме. После коронавирусной инфекции по данным ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса установлен диагноз маловодия, пациентка была родоразрешена через естественные родовые пути в 40 недель без осложнений. В отличие от описываемых в литературе данных о тесной ассоциации плацентита SARS-CoV-2 с антенатальной гибелью плода [97, 113], в данном клиническом случае исход беременности был благоприятным, родился здоровый доношенный ребенок.

Благодаря вариабельной экспрессии в плаценте таких медиаторов SARS-CoV-2, как трансмембранный рецептор ACE-2 и TMPRSS2, плацента является одной из потенциальных мишеней во время коронавирусной инфекции у матери [110, 131]. В данном исследовании установлена экспрессия SARS-CoV-2 в плаценте. Наиболее высокой она является в синцитиотрофобласте, в меньшей степени – в децидуальных клетках, в то время как в эндотелии сосудов ворсин, макрофагах ворсин, фибробластах, в том числе хориальной пластины и амниона, экспрессия была в основном в единичных клетках. Полученные данные согласуются с другими исследованиями [19, 20], где также обнаружена экспрессия SARS-CoV-2 в различных структурах плаценты, в том числе в синцитиотрофобласте и децидуальных клетках. Кроме того, Radan A.P. и соавторы (2024) установили, что вирус продолжает свою репликацию после перенесенной коронавирусной инфекции, и данный факт может быть ассоциирован с таким неблагоприятным перинатальным исходом, как антенатальная гибель плода.

Синцитиотрофобласт является основной защитной единицей фетоплацентарного комплекса от вирусного инфицирования вследствие особенностей своего строения и пограничного положения [26]. При этом, по всей видимости, эта структура наиболее тропна к SARS-CoV-2, что может быть обусловлено высокой экспрессией в ее клетках ACE2, в особенности в первом триместре беременности, и TMPRSS2 с максимальной экспрессией в первом и втором триместрах беременности [22, 63, 107, 116].

Дипептидилпептидаза-4 или CD26 является одним из коронавирус-ассоциированных рецепторов и факторов (SCARF), наряду с базигином (CD147), катепсином B/L, фурином, интерферон-индуцированным трансмембранным белком (IFITM1-3) и антигеном лимфоцитов 6E, которые могут влиять на перmissивность плаценты к SARS-CoV-2 [63]. В данном исследовании обнаружена сниженная, по сравнению с плацентами неинфицированных пациенток, экспрессия CD26 в эндотелии сосудов ворсин, макрофагах ворсин, фибробластах, а также децидуальных клетках. Согласно данным обзора Tosto V. и соавторов [110], CD26 может усиливать инфицирующую способность SARS-CoV-2. При дальнейшем поиске литературы нами не было обнаружено исследований, изучавших экспрессию дипептидилпептидазы-4 в плаценте пациенток с COVID-19. Учитывая полученные Posadas-Sánchez R. и соавторами данные [55] о сниженном уровне сывороточного CD26 у пациентов с текущим COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами, предполагаемый механизм сниженной экспрессии CD26 в плаценте пациенток с COVID-19 в анамнезе может включать изменения на внутриклеточном уровне, вызванные вирусом, что, в свою очередь, препятствует адекватной сборке DPP4, в том числе влияя и на уровень мембранной, и на уровень сывороточной дипептидилпептидазы-4 [54, 55]. Следует отметить, что в нашем исследовании в тех структурах плаценты, где была обнаружена сниженная экспрессия CD26, экспрессия SARS-CoV-2 была единичной, в то время как в синцитиотрофобласте, где медиана экспрессии SARS-CoV-2 spike protein достигла 100%, установлена 100% экспрессия CD26, что несколько противоречит

вышеописанной гипотезе и диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Об экспрессии эндотелиального сосудистого фактора роста VEGF в плацентах, инфицированных SARS-CoV-2, также опубликовано достаточно мало исследований. Щеголев А.И. и др. [15] в своей работе описали повышенную экспрессию VEGF в синцитио- и цитотрофобласте, а также эндотелиальных клетках сосудов ворсин, что противоречит полученным в настоящем исследовании данным об отсутствии различий в экспрессии данного маркера в исследуемых группах. Кроме того, вследствие отсутствия различий в экспрессии VEGF между группой с перенесенным COVID-19 без гипертензивных осложнений при беременности и группой с COVID-19 и преэклампсией, складывается впечатление о том, что в патогенезе преэклампсии после перенесенной коронавирусной инфекции ведущим компонентом является не момент плацентации, а материнская эндотелиальная дисфункция вследствие влияния SARS-CoV-2, однако необходимо проведение большего количества исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Установлено, что пациентки с перенесенным COVID–19 имеют значимое повышение риска развития тяжелой преэклампсии, что требует тщательного подбора антигипертензивной терапии. Кроме того, течение преэклампсии у пациенток с COVID–19 характеризуется более высоким риском маловодия и развития НМППК, диктуя необходимость особого динамического наблюдения за состоянием беременной и плода.

В данном исследовании показано, что у пациенток с перенесенным COVID–19 риск преждевременных родов не повышен. Однако, оказалось, что при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией, преждевременное родоразрешение чаще инициировалось вследствие развития дистресса плода, при этом значимый вклад вносит тяжелая преэклампсия.

Изначально в данном исследовании была установлена повышенная частота гестационного сахарного диабета у пациенток с коронавирусной инфекцией при беременности, в частности – ГСД на терапии инсулином, однако впоследствии при отборе пациентов с дебютом ГСД после перенесенного COVID–19 риск данного осложнения оказался сопоставимым с группой сравнения доковидного периода. Гипергликемические состояния у пациенток с COVID–19 характеризуются благоприятным течением. Кроме того, установлено, что коронавирусная инфекция не повышает существующие риски развития гестационных осложнений у пациенток с ГСД. В то же время, у пациенток без ГСД, наоборот, обнаружены повышенные риски преэклампсии, многоводия и НМППК, более того, риск тяжелой преэклампсии у пациенток с COVID–19 без ГСД оказался в 2 раза выше, чем у пациенток с ГСД.

Исследование осветило вопрос влияния COVID–19 на функциональное состояние фетоплацентарного комплекса. Установлено, что перенесенная коронавирусная инфекция значительно повышает риск аномалий объема

амниотической жидкости и нарушений маточно–плацентарного и плодового–плацентарного кровотока, не влияя при этом на темпы роста плода и риск развития дистресса.

Установлено, что состояние новорожденных у пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией не отличается от группы без COVID–19, в том числе в случае преждевременного родоразрешения. Однако результаты исследования подчеркивают неблагоприятное влияние COVID–19 на состояние новорожденного в случае развития преэклампсии, в виде ухудшения росто–весовых показателей и оценки по шкале Апгар при рождении по сравнению с детьми, рожденными от матерей без перенесенной коронавирусной инфекции.

Результаты исследования указывают на отсутствие влияния срока, на котором перенесена коронавирусная инфекция, на риск развития гестационных осложнений. Степень тяжести влияла только на риск нарушений маточно–плацентарно–плодового кровотока, повышенный в случае среднетяжелой и тяжелой форм COVID–19 по сравнению с легким течением инфекции.

В ходе исследования было выявлено, что в случае перенесенного COVID–19 отсутствуют специфические воспалительные изменения в плаценте, несмотря на присутствие SARS–CoV–2 во всех плацентарных структурах. Обнаружена выраженная экспрессия антигена SARS–CoV–2 в синцитиотрофобласте, в меньшей степени – в децидуальных клетках, и единичная – в макрофагах ворсин, эндотелиоцитах, фибробластах ворсин, хориальной пластины и амниона.

Плаценты пациенток с COVID–19 демонстрируют выраженные стромально–сосудистые изменения, как материнские, так и фетальные. Отмечено влияние наличия симптомов COVID–19 в сторону усугубления сосудистых нарушений в случае симптомных форм COVID–19.

Обнаружено, что экспрессия VEGF в плацентах пациенток с COVID–19 является локальной и не отличается от плацент доковидного времени. Это ставит под сомнение плацентарный генез преэклампсии у пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией, однако требует дальнейшего изучения ввиду преобладания именно сосудистых изменений в плацентах пациенток с COVID–19.

Полученные данные подчеркивают важность тщательного динамического наблюдения за беременными с перенесенной коронавирусной инфекцией на любом сроке гестации и любой степени тяжести, а также за состоянием плода, и целесообразность изучения состояния плацент у таких пациенток. Результаты исследования подтверждают необходимость дальнейшего исследования влияния COVID–19 на перинатальные исходы и морфологию плаценты для разработки более эффективной тактики ведения таких пациенток из группы высокого риска.

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 корцептора 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

Диссертационное исследование заложило основу для изучения предикторов нарушений маточно–плацентарно–плодового кровотока после COVID–19 для своевременной их профилактики.

Данное исследование закладывает основу для дальнейшего изучения влияния коронавирусной инфекции на морфологию плаценты, в том числе в контексте ангиогенеза и смешанных инфекций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АП – артерия пуповины

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВП – венозный проток

ВХ – ворсинчатый хорион

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДИ – доверительный интервал

ИЦН – истмико–цервикальная недостаточность

КТГ – кардиотокография

МА – маточные артерии

МВП – межворсинчатое пространство

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НМППК – нарушение маточно–плацентарно–плодового кровотока

НМПК – нарушение маточно–плацентарного кровотока

НППК – нарушение плодово–плацентарного кровотока

ПАИП – плацентарная адгезивно–инвазивная патология

ПИ – пульсационный индекс

ПН – плацентарная недостаточность

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХП – хориальная пластина

ЦПО – церебро–плацентарное отношение

VEGF – vascular endothelial growth factor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абулдинов А. С., Андриевская И. А. Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с внебольничными пневмониями бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Т. 83. – С. 59-65.
2. Главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России Роман Шмаков: вакцинация от COVID-19 в период беременности и во время грудного вскармливания необходима. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/12/02/17917-glavnyy-vneshtatnyy-spetsialist-po-akusherstvu-minzdrava-rossii-roman-shmakov-vaktsinatsiya-ot-covid-19-v-period-beremennosti-i-vo-vremya-grudnogo-vskarmlivaniya-neobhodima> (дата обращения: 15.05.2025). – Текст : электронный.
3. Краткие клинические рекомендации. Тактика ведения беременных, рожениц и родильниц с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). МКБ-10: U07.2, U07.1 / В.Ф. Беженарь, Э.К. Айламазян, И.Е. Зазерская и др. — Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2021. – 53 с. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWDS20204>.
4. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Калинкина О.Б., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Майорова М.О., Яковлева М.А. Взаимосвязь новой коронавирусной инфекции с формированием задержки роста плода // Акушерство и гинекология. - 2023. - №2. - С. 53-62. doi: 10.18565/aig.2022.260
5. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 5 (28.12.2021). Режим доступа: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/bmp_preg_5.pdf (дата обращения: 15.03.2025).
6. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. – Санкт-Петербург : СПб.: Элби, 2002. – 352 с.

7. Роль иммунологической и эндотелиальной дисфункции в формировании перинатальных осложнений у беременных, перенёсших COVID-19 в лёгкой и среднетяжёлой форме / М. М. Дьякова, Г. Б. Мальгина, Г. Н. Чистякова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 15-23.
8. Щеголев, А. И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией // Акушерство и гинекология. – 2020. – Т. 12. – С. 44-52.
9. 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 / Z. S. Lassi, A. Ana, J. K. Das [и др.] // Journal of Global Health. – 2021. – Т. 11. – A systematic review and meta-analysis of data on pregnant women with confirmed COVID-19. – С. 05018.
10. Association of COVID-19 Lockdown With Gestational Diabetes Mellitus / Z. He, Y. Lv, S. Zheng [и др.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Т. 13. – С. 824245.
11. Centers for Disease Control and Prevention Zika and pregnancy: Data and statistics on Zika and pregnancy. – URL: <https://www.cdc.gov/zika/czs> (дата обращения: 15.05.2025). – Текст : электронный.
12. COVID-19 and Preeclampsia: Overlapping Features in Pregnancy / Department of Biochemistry, Mahatma Gandhi Medical College & Research Institute, Sri Balaji Vidyapeeth (Deemed to be University), Puducherry, India, R. Sathiya, J. Rajendran, S. Sumathi // Rambam Maimonides Medical Journal. – 2022. – Т. 13. – COVID-19 and Preeclampsia. – № 1. – С. e0007.
13. Dorje, Y. Polyhydramnios in COVID-19 infected Pregnant Woman / Y. Dorje, D. Chhettri. – Preprints, 2021. – URL: <https://www.authorea.com/users/419807/articles/543288-polyhydramnios-in-covid-19-infected-pregnant-woman?commit=a41839b0d017dfc32410d400b0f85f9486aa7745> (дата обращения: 18.05.2025). – Текст : электронный.

14. Impact of COVID-19 on the Risk of Development of Oligohydramnios in Pregnancy: A Retrospective Observational Study / I. Ulu, A. Jafarzade, M. T. Mungan, A. Biri. – Текст : электронный // JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. – 2024. – Impact of COVID-19 on the Risk of Development of Oligohydramnios in Pregnancy. – URL: https://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2024&month=February&volume=18&issue=2&page=QC01-QC04&id=19036 (дата обращения: 18.05.2025).
15. Increased numbers of syncytial knots and high VEGF expression levels in placental villi among parturient women with COVID-19 depend on the disease severity / V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of the Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, A. I. Shchegolev, G. V. Kulikova [и др.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2021. – Т. 172. – № 7. – С. 102-107.
16. Muayad Al-Musawi, S. The effect of previous and current COVID-19 infections on amniotic fluid index / S. Muayad Al-Musawi // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. – 2024. – Т. 13. – № 10. – С. 2737-2740.
17. Pandit, U. Effects of COVID-19 Virus Infection on Pregnancy Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis / U. Pandit, N. Shrestha, G. Khanal // Journal of Nepal Health Research Council. – 2023. – Т. 21. – Effects of COVID-19 Virus Infection on Pregnancy Outcomes. – № 2. – С. 187-196.
19. SARS-CoV-2 modulates virus receptor expression in placenta and can induce trophoblast fusion, inflammation and endothelial permeability / C. Agostinis, M. Toffoli, M. Spazzapan [и др.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Т. 13. – С. 957224.
20. SARS-CoV-2 replicates in the placenta after maternal infection during pregnancy / A.-P. Radan, P. Renz, L. Raio [и др.] // Frontiers in Medicine. – 2024. – Т. 11. – С. 1439181.

21. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Pregnancy Outcomes According to Gestational Age at Time of Infection / D. A. Badr, O. Picone, E. Bevilacqua [и др.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2021. – Т. 27. – № 10. – С. 2535-2543.
22. Single-Cell RNA-seq Identifies Cell Subsets in Human Placenta That Highly Expresses Factors Driving Pathogenesis of SARS-CoV-2 / N. Ashary, A. Bhide, P. Chakraborty [и др.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – Т. 8. – С. 783.
23. Vesce, F. The Inflammatory Cytokine Imbalance for Miscarriage, Pregnancy Loss and COVID-19 Pneumonia / F. Vesce, C. Battisti, M. Crudo // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Т. 13. – С. 861245.
24. World Health Organization. COVID-19 Data Explorer. – URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 15.05.2025). – Текст : электронный.
25. A Case of COVID-19 Pregnancy Complicated with Hydrops Fetalis and Intrauterine Death / D. E. Popescu, A. Cioca, C. Muresan [et al.] // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57. – № 7. – P. 667.
26. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2 / N.-N. Kreis, A. Ritter, F. Louwen, J. Yuan // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – A Message from the Human Placenta. – № 8. – P. 1777.
27. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection / M. C. Sharps, D. J. L. Hayes, S. Lee [et al.] // *Placenta*. – 2020. – Vol. 101. – P. 13-29.
28. Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: an individual participant data meta-analysis / E. R. Smith, E. Oakley, G. W. Grandner [et al.] // *BMJ Global Health*. – 2023. – Vol. 8. – Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection. – № 1. – P. e009495.

29. Adverse Perinatal Outcomes in COVID-19 Infected Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. L. Pathirathna, B. P. P. Samarasekara, T. S. Dasanayake [et al.] // Healthcare. – 2022. – Vol. 10. – Adverse Perinatal Outcomes in COVID-19 Infected Pregnant Women. – № 2. – P. 203.

30. Analysis of placental pathology after COVID-19 by timing and severity of infection / C. M. Corbetta-Rastelli, M. Altendahl, C. Gasper [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. – 2023. – Vol. 5. – № 7. – P. 100981.

31. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening / X. Zhao, Y. Jiang, Y. Zhao [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 39. – № 7. – P. 1209-1220.

32. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 / M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros [et al.] // Circulation Research. – 2020. – Vol. 126. – Angiotensin-Converting Enzyme 2. – № 10. – P. 1456-1474.

33. Aplin, J. D. Adhesion Molecules in Human Trophoblast – A Review. I. Villous Trophoblast / J. D. Aplin, C. J. P. Jones, L. K. Harris // Placenta. – 2009. – Vol. 30. – № 4. – P. 293-298.

34. Assessment of fetal growth and anomalies in the era of COVID-19 pandemic: an Egyptian pilot study / E. Eltemamy, S. Salama, S. M. Salem [et al.] // Middle East Fertility Society Journal. – 2021. – Vol. 26. – Assessment of fetal growth and anomalies in the era of COVID-19 pandemic. – № 1. – P. 32.

35. Association of SARS-CoV-2 placental histopathology findings with maternal–fetal comorbidities and severity of COVID-19 hypoxia / J. A. Meyer, A. S. Roman, M. Limaye [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – № 25. – P. 8412-8418.

36. Aydın, G. A. The effect of gestational age at the time of diagnosis on adverse pregnancy outcomes in women with COVID -19 / G. A. Aydın, S. Ünal, H. G. T. Özsoy // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2021. – Vol. 47. – The effect of gestational age at the time of diagnosis on adverse pregnancy outcomes in women with
– № 12. – P. 4232-4240.
37. Baergen, R. N. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings / R. N. Baergen, D. S. Heller // Pediatric and Developmental Pathology. – 2020. – Vol. 23. – Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers. – № 3. – P. 177-180.
38. Burton, G. J. The placenta: a multifaceted, transient organ / G. J. Burton, A. L. Fowden // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2015. – Vol. 370. – The placenta. – № 1663. – P. 20140066.
39. Changes in fetal growth restriction and retinopathy of prematurity during the coronavirus disease 2019 pandemic: A cross-sectional study / S. Obata, R. Matsumoto, M. Kakinoki [et al.] // PLOS ONE. – 2022. – Vol. 17. – Changes in fetal growth restriction and retinopathy of prematurity during the coronavirus disease 2019 pandemic. – № 3. – P. e0265147.
40. Characteristics and Rates of Preterm Births During the COVID-19 Pandemic in Germany / B. Staude, B. Misselwitz, F. Louwen [et al.] // JAMA Network Open. – 2024. – Vol. 7. – № 9. – P. e2432438.
41. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period: a sequential, prospective meta-analysis / E. R. Smith, E. Oakley, G. W. Grandner [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2023. – Vol. 228. – Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period. – № 2. – P. 161-177.
42. Conde-Agudelo, A. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero //

American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 226. – SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia. – № 1. – P. 68-89.e3.

43. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: an observational study / B. Serrano, E. Bonacina, I. Garcia-Ruiz [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. – 2023. – Vol. 5. – Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19. – № 1. – P. 100760.

45. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term / E. T. Patberg, T. Adams, P. Rekawek [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 224. – № 4. – P. 382.e1-382.e18.

46. COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic: A systematic review / S. N. Kazemi, B. Hajikhani, H. Didar [et al.] // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16. – COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic. – № 8. – P. e0255994.

47. COVID-19 and maternal, fetal and neonatal mortality: a systematic review / K. Hessami, N. Homayoon, A. Hashemi [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – COVID-19 and maternal, fetal and neonatal mortality. – № 15. – P. 2936-2941.

48. COVID-19 as a Possible Cause of Unexplained Maternal Polyhydramnios: A Case Report / N. Kumar, A. Kumar, S. Arun, S. Ahmad // Journal of Research & Innovation in Anesthesia. – 2022. – Vol. 7. – COVID-19 as a Possible Cause of Unexplained Maternal Polyhydramnios. – № 2. – P. 62-64.

49. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction / N. Jaiswal, M. Puri, K. Agarwal [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2021. – Vol. 259. – P. 7-11.

50. COVID-19 during pregnancy could potentially affect placental function / S. Magawa, M. Nii, N. Enomoto [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2023. – Vol. 36. – № 2. – P. 2265021.

51. COVID-19 in pregnant women: a systematic review and meta-analysis on the risk and prevalence of pregnancy loss / J. A. C. Van Baar, E. B. Kostova, J. Allotey [et al.] // Human Reproduction Update. – 2024. – Vol. 30. – COVID-19 in pregnant women. – № 2. – P. 133-152.

52. COVID-19 is associated with early emergence of preeclampsia: results from a large regional collaborative / Y. G. Hasbini, R. J. Sokol, P. M. Green [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2024. – Vol. 37. – COVID-19 is associated with early emergence of preeclampsia. – № 1. – P. 2345852.

53. COVID-19 pandemic: Impact on gestational diabetes mellitus prevalence / V. Zanardo, D. Tortora, A. Sandri [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2022. – Vol. 183. – COVID-19 pandemic. – P. 109149.

54. Decreased Circulating Dipeptidyl Peptidase-4 Enzyme Activity Is Prognostic for Severe Outcomes in Covid-19 Inpatients / Á. Nádasdi, G. Sinkovits, I. Bobek [et al.] // Biomarkers in Medicine. – 2022. – Vol. 16. – № 5. – P. 317-330.

55. Dipeptidylpeptidase-4 levels and DPP4 gene polymorphisms in patients with COVID-19. Association with disease and with severity / R. Posadas-Sánchez, F. Sánchez-Muñoz, C. A. Guzmán-Martín [et al.] // Life Sciences. – 2021. – Vol. 276. – P. 119410.

56. Diriba, K. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal–fetal transmission: a systematic review and meta-analysis / K. Diriba, E. Awulachew, E. Getu // European Journal of Medical Research. – 2020. – Vol. 25. – The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal–fetal transmission. – № 1. – P. 39.

57. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? / R. Pique-Regi, R. Romero, A. L. Tarca [et al.] // eLife. – 2020. – Vol. 9. – P. e58716.

58. Effect of COVID-19 on Mortality of Pregnant and Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Karimi, S. Makvandi, A. Vahedian-Azimi [et al.] // *Journal of Pregnancy*. – 2021. – Vol. 2021. – Effect of COVID-19 on Mortality of Pregnant and Postpartum Women. – P. 1-33.

59. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: A prospective study / G. Rizzo, I. Mappa, P. Maqina [et al.] // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 100. – Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics. – № 6. – P. 1034-1039.

60. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / B. Chmielewska, I. Barratt, R. Townsend [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2021. – Vol. 9. – Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes. – № 6. – P. e759-e772.

61. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia / E. Bloise, J. Zhang, J. Nakpu [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 224. – № 3. – P. 298.e1-298.e8.

62. Functional consequences of SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetoplacental unit, and neonate / J. Carvajal, P. Casanello, A. Toso [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. – 2023. – Vol. 1869. – № 1. – P. 166582.

63. Gesaka, S. R. Coronavirus disease 2019 and the placenta: A literature review / S. R. Gesaka, M. M. Obimbo, A. Wanyoro // *Placenta*. – 2022. – Vol. 126. – Coronavirus disease 2019 and the placenta. – P. 209-223.

64. Gestational diabetes mellitus in the COVID -19 pandemic: A retrospective study from Hangzhou, China / B. Yin, K. Wu, L. Hu [et al.] // *Journal of Diabetes*. – 2022. –

Vol. 14. – Gestational diabetes mellitus in the <span style="font-variant. – № 10. – P. 711-720.

65. Gestational diabetes mellitus in the era of COVID-19: Challenges and opportunities / Y. Xing, H. Wang, C. Chao [et al.] // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2024. – Vol. 18. – Gestational diabetes mellitus in the era of COVID-19. – № 3. – P. 102991.

66. Histopathological Changes in Placenta of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection and Maternal and Perinatal Outcome in COVID-19 / R. Garg, R. Agarwal, D. Yadav [et al.] // The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. – 2023. – Vol. 73. – № 1. – P. 44-50.

67. Holland, C. COVID-19 and Pregnancy: Risks and Outcomes / C. Holland, C. Hammond, M. M. Richmond // Nursing for Women's Health. – 2023. – Vol. 27. – COVID-19 and Pregnancy. – № 1. – P. 31-41.

68. Imbalanced Angiogenesis in Pregnancies Complicated by SARS-CoV-2 Infection / V. Giardini, S. Ornaghi, C. Gambacorti-Passerini [et al.] // Viruses. – 2022. – Vol. 14. – № 10. – P. 2207.

69. Impact of asymptomatic and mild COVID-19 infection on fetal growth during pregnancy / K. Narang, M. Miller, C. Trinidad [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2023. – Vol. 281. – P. 63-67.

70. Impact of COVID-19 and Vaccination During Pregnancy on Placenta-Mediated Complications (COVIGRO Study) / L. Ghesquiere, G. Boivin, B. Demuth [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2024. – Vol. 46. – № 4. – P. 102291.

71. Impact of COVID-19 disease and COVID-19 vaccination on maternal or fetal inflammatory response, placental pathology, and perinatal outcomes / R. C. Boelig, Z. H. Aghai, S. Chaudhury [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 227. – № 4. – P. 652-656.

72. Impact of Covid-19 on rates of gestational diabetes in a North American pandemic epicenter / N. Auger, S. Q. Wei, N. Dayan [et al.] // *Acta Diabetologica*. – 2022. – Vol. 60. – № 2. – P. 257-264.
73. Impact of COVID-19 on Subclinical Placental Thrombosis and Maternal Thrombotic Factors / M. Carbonnel, C. Daclin, M. Tourne [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 14. – P. 4067.
74. Impact of timing and severity of COVID-19 infection in pregnancy on intrauterine fetal growth- a registry-based study from Qatar / T. Farrell, F. Minisha, S. Abu Yaqoub [et al.] // *PLOS ONE*. – 2023. – Vol. 18. – № 6. – P. e0288004.
75. Impacts of COVID-19 pandemic on preterm birth: a systematic review and meta-analysis / X. D. Yao, L. J. Zhu, J. Yin, J. Wen // *Public Health*. – 2022. – Vol. 213. – Impacts of COVID-19 pandemic on preterm birth. – P. 127-134.
76. Increased risk of early-onset preeclampsia in pregnant women with COVID-19 / N. N. Mahajan, S. Kesarwani, P. Kumbhar [et al.] // *Hypertension in Pregnancy*. – 2023. – Vol. 42. – № 1. – P. 2187630.
77. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2 / V. Monteil, H. Kwon, P. Prado [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – № 4. – P. 905-913.e7.
78. Is COVID-19 disease a risk factor for preeclampsia? Should aspirin be considered for prophylaxis of preeclampsia in these patients? / S. Hantoushzadeh, M. Saleh, B. Nouri, Z. Panahi // *Pregnancy Hypertension*. – 2022. – Vol. 27. – Is COVID-19 disease a risk factor for preeclampsia? – P. 27-28.
79. Lyden, T. W. The Endothelium but not the Syncytiotrophoblast of Human Placenta Expresses Caveolae / T. W. Lyden, C. L. Anderson, J. M. Robinson // *Placenta*. – 2002. – Vol. 23. – № 8-9. – P. 640-652.

80. Magee, L. A. Pregnancy hypertension diagnosis and care in COVID-19 era and beyond / L. A. Magee, A. Khalil, P. Von Dadelszen // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol. 56. – № 1. – P. 7-10.
81. Maternal and Neonatal Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Pregnancy: An Overview of Systematic Reviews / M. Papapanou, M. Papaioannou, A. Petta [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – Maternal and Neonatal Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Pregnancy. – № 2. – P. 596.
82. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study / J. Villar, S. Ariff, R. B. Gunier [et al.] // *JAMA Pediatrics*. – 2021. – Vol. 175. – Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection. – № 8. – P. 817.
83. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface / A. Lu-Culligan, A. R. Chavan, P. Vijayakumar [et al.] // *Med*. – 2021. – Vol. 2. – № 5. – P. 591-610.e10.
84. Mednick, S. A. Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to an Influenza Epidemic / S. A. Mednick // *Archives of General Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45. – № 2. – P. 189.
85. Meta-analysis on COVID-19-pregnancy-related placental pathologies shows no specific pattern / J.-T. Suhren, A. Meinardus, K. Hussein, N. Schaumann // *Placenta*. – 2022. – Vol. 117. – P. 72-77.
86. Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19 / A. Flores-Pliego, J. Miranda, S. Vega-Torreblanca [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 364.

87. Mor, G. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy / G. Mor, P. Aldo, A. B. Alvero // *Nature Reviews Immunology*. – 2017. – Vol. 17. – № 8. – P. 469-482.
88. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19: an interim analysis / K. Khoiwal, A. Agarwal, A. Gaurav [et al.] // *Women & Health*. – 2022. – Vol. 62. – Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19. – № 1. – P. 12-20.
89. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / D. Di Mascio, A. Khalil, G. Saccone [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. – 2020. – Vol. 2. – Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy. – № 2. – P. 100107.
90. Overton, E. E. The Epidemiology of COVID-19 in Pregnancy / E. E. Overton, D. Goffman, A. M. Friedman // *Clinical Obstetrics & Gynecology*. – 2022. – Vol. 65. – № 1. – P. 110-122.
91. Patterson, P. H. Immune involvement in schizophrenia and autism: Etiology, pathology and animal models / P. H. Patterson // *Behavioural Brain Research*. – 2009. – Vol. 204. – Immune involvement in schizophrenia and autism. – № 2. – P. 313-321.
92. Perinatal Outcomes of Newborns of COVID-19-Infected Pregnant Women: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis / K. El-Atawi, M. G. Abdul Wahab, Y. Elsayed, M. Saleh. – Text : electronic // *Cureus*. – 2024. – Perinatal Outcomes of Newborns of COVID-19-Infected Pregnant Women. – URL: <https://www.cureus.com/articles/212390-perinatal-outcomes-of-newborns-of-covid-19-infected-pregnant-women-an-updated-systematic-review-and-meta-analysis> (date accessed: 18.05.2025).

93. Placenta, the Key Witness of COVID-19 Infection in Premature Births / T.-I. Bobei, R.-M. Sima, G.-P. Gorecki [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12. – № 10. – P. 2323.

94. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis / R. Di Girolamo, A. Khalil, S. Alameddine [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. – 2021. – Vol. 3. – Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy. – № 6. – P. 100468.

95. Placental Pathology After SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Variant of Concern, Alpha / Gamma, Delta, or Omicron Eras / E. D. Shanes, E. S. Miller, S. Otero [et al.] // *International Journal of Surgical Pathology*. – 2023. – Vol. 31. – № 4. – P. 387-397.

96. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19 / L. Gao, J. Ren, L. Xu [et al.] // *Diagnostic Pathology*. – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 8.

97. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury / D. A. Schwartz, E. Avvad-Portari, P. Babál [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2022. – Vol. 146. – № 6. – P. 660-676.

98. Potential SARS-CoV-2 interactions with proteins involved in trophoblast functions – An in-silico study / A. A. Seethy, S. Singh, I. Mukherjee [et al.] // *Placenta*. – 2021. – Vol. 103. – P. 141-151.

99. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study / A. T. Papageorgiou, P. Deruelle, R. B. Gunier [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 225. – Preeclampsia and COVID-19. – № 3. – P. 289.e1-289.e17.

100. Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review / G. Tossetta, S. Fantone, N. Delli Muti [et al.] // *Journal of*

Hypertension. – 2022. – Vol. 40. – Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. – № 9. – P. 1629-1638.

101. Preeclampsia-Like Syndrome in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / A. Naeh, A. Berezowsky, M. H. Yudin [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2022. – Vol. 44. – № 2. – P. 193-195.

102. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study / M. Mendoza, I. Garcia-Ruiz, N. Maiz [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2020. – Vol. 127. – Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19. – № 11. – P. 1374-1380.

103. Pregnancy during a Pandemic: A Cohort Study Comparing Adverse Outcomes during and before the COVID-19 Pandemic / M. G. Rao, L. E. Toner, J. Stone [et al.] // American Journal of Perinatology. – 2023. – Vol. 40. – Pregnancy during a Pandemic. – № 04. – P. 445-452.

104. Pregnant women with COVID-19 and placenta angiogenesis / A. V. Boychuk, Y. B. Yakymchuk, O. O. Shevchuk [et al.] // Polski Merkuriusz Lekarski. – 2023. – Vol. 51. – № 5. – P. 441-447.

105. Prevalence, clinical features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms: Results from universal screening in a tertiary care center in Mexico City, Mexico / J. A. Cardona-Pérez, I. Villegas-Mota, A. C. Helguera-Repetto [et al.] // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16. – Prevalence, clinical features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms. – № 4. – P. e0249584.

106. Robbins, J. R. Pathogens and the placental fortress / J. R. Robbins, A. I. Bakardjiev // Current Opinion in Microbiology. – 2012. – Vol. 15. – № 1. – P. 36-43.

107. SARS CoV-2 infection as a risk factor of preeclampsia and pre-term birth. An interplay between viral infection, pregnancy-specific immune shift and endothelial

dysfunction may lead to negative pregnancy outcomes / A. Celewicz, M. Celewicz, M. Michalczyk [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2023. – Vol. 55. – № 1. – P. 2197289.

108. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality / J. Lai, R. Romero, A. L. Tarca [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 225. – SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth. – № 6. – P. 689-693.e1.

109. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes / HCA Lung Biological Network, W. Sungnak, N. Huang [et al.] // *Nature Medicine*. – 2020. – Vol. 26. – № 5. – P. 681-687.

110. SARS-CoV-2 Footprints in the Placenta: What We Know after Three Years of the Pandemic / V. Tosto, A. Meyyazhagan, M. Alqasem [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13. – SARS-CoV-2 Footprints in the Placenta. – № 4. – P. 699.

111. SARS-CoV-2 Placental Infection in an Unvaccinated Mother Resulting in Fetal Demise / D. J. Bewley, J. Lee, O. Popescu, A. Oviedo. – Text : electronic // *Cureus*. – 2021. – URL: <https://www.cureus.com/articles/78699-sars-cov-2-placental-infection-in-an-unvaccinated-mother-resulting-in-fetal-demise> (date accessed: 18.05.2025).

112. SARS-CoV-2-Induced Pathology—Relevance to COVID-19 Pathophysiology / V. A. Zinserling, N. Y. Semenova, A. E. Bikmurzina [et al.] // *Pathophysiology*. – 2022. – Vol. 29. – № 2. – P. 281-297.

113. Schwartz, D. A. SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical–pathologic correlations / D. A. Schwartz, S. B. Mulkey, D. J. Roberts // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2023. – Vol. 228. – SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination. – № 3. – P. 261-269.

114. Sertel, E. Evaluation of the effects of COVID -19 disease and the trimester in which the disease is diagnosed on obstetric and neonatal outcomes: A retrospective cohort study

/ E. Sertel, M. Demir // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2023. – Vol. 49. – Evaluation of the effects of single-cell RNA expression. – № 2. – P. 614-624.

115. Singh, M. A Single-Cell RNA Expression Map of Human Coronavirus Entry Factors / M. Singh, V. Bansal, C. Feschotte // Cell Reports. – 2020. – Vol. 32. – № 12. – P. 108175.

116. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophoctoderm and placenta / D. Cui, Y. Liu, X. Jiang [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2021. – Vol. 57. – Single-cell single-cell RNA expression. – № 2. – P. 248-256.

117. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor / J. Lan, J. Ge, J. Yu [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 581. – № 7807. – P. 215-220.

118. Symptomatic versus asymptomatic COVID-19: does it impact placental vasculopathy? / K. Ramey-Collier, A. M. Craig, A. Hall [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – Symptomatic versus asymptomatic COVID-19. – № 25. – P. 9460-9462.

119. The association between parental SARS-CoV-2 infection in pregnancy and fetal growth restriction / M. Mitta, L. Holt, S. Chandrasekaran, C. Dude // Journal of Perinatal Medicine. – 2024. – Vol. 52. – № 3. – P. 317-321.

120. The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis / H. Wang, N. Li, C. Sun [et al.] // The American Journal of Emergency Medicine. – 2022. – Vol. 56. – The association between pregnancy and COVID-19. – P. 188-195.

121. The Impact of COVID-19 during Pregnancy on Maternal Hemodynamic Function, Angiogenic Markers and Neonatal Outcome / N. Schirwani-Hartl, L. Tschanun, P. Palmrich [et al.] // Viruses. – 2024. – Vol. 16. – № 6. – P. 868.

122. The impact of COVID-19 infections on pregnancy outcomes in women / K. Xu, W. Sun, S. Yang [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 562.
123. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / S. Q. Wei, M. Bilodeau-Bertrand, S. Liu, N. Auger // Canadian Medical Association Journal. – 2021. – Vol. 193. – The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes. – № 16. – P. E540-E548.
124. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study / M. Li, L. Chen, J. Zhang [et al.] // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15. – № 4. – P. e0230295.
125. The sFlt-1/PlGF Ratio in Pregnant Patients Affected by COVID-19 / K. Kosinska-Kaczynska, E. Malicka, I. Szymusik [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12. – № 3. – P. 1059.
126. Vaginal birth after caesarean section before and during COVID-19 pandemic. Factors associated with successful vaginal birth / P. Hidalgo-Lopezosa, A. M. Cubero-Luna, J. Huertas-Marín [et al.] // Women and Birth. – 2022. – Vol. 35. – № 6. – P. 570-575.
127. Watkins, J. C. Defining Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Placentitis / J. C. Watkins, V. F. Torous, D. J. Roberts // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2021. – Vol. 145. – № 11. – P. 1341-1349.
128. Wong, Y. P. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? / Y. P. Wong, T. Y. Khong, G. C. Tan // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11. – The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy. – № 1. – P. 94.
129. Eslamian, L. Prescribing Aspirin for Preeclampsia Prevention in Pregnant Women During COVID-19: Should or Shouldn't? / L. Eslamian, M. Ahmadi, M. Ahmadi. – Текст : электронный // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2021. – Т. 20. –

Prescribing Aspirin for Preeclampsia Prevention in Pregnant Women During COVID-19. – № 1. – URL: <https://doi.org/10.22037/ijpr.2021.115076.15183> (дата обращения: 19.05.2025).

130. Otçu, S. Evaluation of FAS and eNOS expression in COVID-19 placenta: histopathological and immunohistochemical study / S. Otçu, Ç. Ozgokce // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2023. – Т. 27. – Evaluation of FAS and eNOS expression in COVID-19 placenta. – № 4. – С. 1681-1688.

131. Pregnancy, Preeclampsia, and COVID-19: Susceptibility and Mechanisms: A Review Study / B. Sayad, Z. Mohseni Afshar, F. Mansouri [и др.]. – Текст : электронный // International Journal of Fertility and Sterility. – 2022. – Т. 16. – Pregnancy, Preeclampsia, and COVID-19. – № 2. – URL: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2022.539768.1194> (дата обращения: 15.05.2025).