

Особенности фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19

И.В. Игнатко ✉, А.Д. Меграбян, Т.Е. Кузьмина, Ф.Н. Алиева, М.И. Мэлек

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ особенностей комплексной лабораторно-инструментальной оценки состояния фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19 в разные сроки гестации.

Дизайн исследования. Одноцентровое проспективное когортное сравнительное исследование за период с апреля 2020 г. по март 2023 г. Проведено обследование 625 беременных, перенесших COVID-19 разной степени тяжести на разных сроках гестации, наблюдавшихся и родоразрешенных в ГКБ имени С.С. Юдина ДЗ г. Москвы.

Материалы и методы. В исследование были включены 700 беременных: 625 женщин, перенесших COVID-19 разной степени тяжести на разных сроках гестации (основная группа), и 75 с нормальной беременностью (группа сравнения), не болевшие COVID-19 и не иммунизированные. Беременные, перенесшие COVID-19, были разделены на группы в зависимости от срока гестации: I триместр — 32 (5,1%) женщины, II триместр — 168 (26,9%), III триместр — 425 (68,0%).

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое обследование, включающее эхографию с биометрией в соответствии с принятыми протоколами для срока гестации, 1 и 2 скрининговые исследования по программе Astraia и по протоколам, принятым в г. Москве; доплерометрия в маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке плода; оценка локализации, толщины и структурности плаценты, количества и качества околоплодных вод; кардиотокография. По результатам первичного ультразвукового обследования по показаниям проводили неинвазивное пренатальное тестирование, терапевтический амниоцентез и амниодренирование.

Результаты. Статистически достоверно отличалась частота практически всех параметров нарушения состояния фетоплацентарного комплекса, причем наиболее значимыми по сравнению с контрольной группой оказались различия в частоте нарушений маточно-плацентарного кровотока, особенно среди женщин, перенесших COVID-19 в первую половину гестации, гестационного сахарного диабета (среди всех групп женщин с COVID-19), анемии разной степени тяжести. Значимой оказалась также частота маловодия, причем в 19 (16,1%) наблюдениях из 118 — это было выраженное маловодие и ангидрамнион в III триместре гестации. Обращает на себя внимание большая частота тромботических осложнений у женщин, особенно перенесших COVID-19 в сроки 22–38 нед беременности, что требует расширения показаний к профилактике данного вида патологии у женщин, перенесших даже легкие и среднетяжелые формы заболевания, в том числе с применением низкомолекулярных гепаринов. Трех (5,4%) женщинам с многоводием из 56 потребовалось проведение амниодренирования.

Заключение. Исходя из полученных нами данных и анализа данных литературы можно сделать заключение, что краткосрочные и долгосрочные последствия для развития детей от матерей, переболевших во время беременности COVID-19, являются настораживающими, требуют дополнительного диагностического поиска и динамического постнатального наблюдения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, эхография, доплерометрия при беременности, кардиотокография, система мать–плацента–плод.

Для цитирования: Игнатко И.В., Меграбян А.Д., Кузьмина Т.Е., Алиева Ф.Н., Мэлек М.И. Особенности фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19. Доктор.Ру. 2023;22(5):7–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-7-13

Features of the Fetoplacental Complex and Perinatal Outcomes in Pregnant Women Who Suffered COVID-19

I.V. Ignatko ✉, A.D. Megrabyan, T.E. Kuzmina, F.N. Alieva, M.I. Melek

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Bol'shaya Pirogovskaya Str., 2, build. 4, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Aim: Analysis of the features of a comprehensive laboratory and instrumental assessment of the state of the fetoplacental complex and perinatal outcomes in the be-radiation, which have undergone a new coronavirus infection caused by SARS-COV-2, at different stage of gestation.

Design. The one-central prospective cohort comparative study for the period from April 2020 to March 2023 conducted a survey of 625 pregnant women who underwent COVID-19 of varying severity at different gestation periods observed in the Moscow Hospital named after S.S. Yudin.

Materials and methods. The study included 700 pregnant women: 625 women who have undergone COVID-19 of varying severity at different gestation periods (main group) and 75 with a normal pregnancy without COVID-19 (comparison group). Pregnant women who have undergone a new coronavirus infection were divided into groups depending on the gestation period: I trimester — 32 (5.1%), II trimester — 168 women (26.9%), III trimester — 425 (68.0%).

All patients conducted an ultrasound examination, including echography with biometria in accordance with the adopted protocols for the gestation, 1 and 2 screening studies under the Astraia program and on protocols adopted in Moscow; Dopplerometry in the uterine arteries, the arteries of the fetal-placental, the middle cerebral artery, the venous duct of the fetus; assessment of localization, thickness

✉ Игнатко Ирина Владимировна / Ignatko, I.V. — E-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru



and structurality of the placenta; the amount and quality of amniotic fluid; cardiotocography. Based on the results of the primary ultrasound examination according to the indications, non-invasive prenatal testing, therapeutic amniocentesis and amniodrainage were carried out.

Results. The frequency of almost all parameters of violation of the state of the fetoplacental complex was statistically distinguished, the differences in the frequency of violations of the uterine-placental blood flow, especially among women who transferred COVID-19 to the first half of gestation, were most significant in comparison with the control group (among the gestational-hay diabetes (among all groups of women with NCI), anemia of varying severity. The frequency of low water also turned out to be significant, and in 19 observations of 118 (16.1%) — this was a pronounced inxumpit and anhydramnion in the III trimester of gestation. The large frequency of thrombotic complications in women who have been the COVID-19 in terms of 22–38 weeks of pregnancy is noteworthy, which requires the expansion of indications for the prevention of a given type of pathology in women, including with the use of NMGs who have suffered even easy and moderate forms of the disease. 3 women with multi-guide (3/56 (5.4%)) required amnio-adiralization.

Conclusion. Based on the data we have received and the analysis of the literature, we can conclude that short-term and long-term consequences for the development of children from mothers who have arisen during pregnancy COVID-19 are alarming, requiring an additional diagnostic search and dynamic postnatal observation.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, echography, dopplerometry during pregnancy, cardiotocography, mother–placenta–fetus system.

For citation: Ignatko I.V., Megrabyan A.D., Kuzmina T.E., Alieva F.N., Melek M.I. Features of the fetoplacental complex and perinatal outcomes in pregnant women who suffered COVID-19. Doctor.Ru. 2023;22(5):7–13. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-7-13

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, продолжавшаяся с марта 2020 г. по май 2023 г., стала серьезнейшим вызовом не только для систем здравоохранения различных стран и медицинской науки, но, безусловно, для всего человечества. COVID-19 может иметь целый спектр негативных и не всегда предсказуемых последствий для здоровья переболевших, в том числе для беременных, плодов и новорожденных детей. В начале пандемии COVID-19 точная степень рисков во время беременности была весьма неопределенной [1–3].

Многочисленные исследования подтверждают, что беременные и новорожденные относятся к группам особого риска осложнений [1–4]. Во время беременности отмечается пониженный статус иммунной системы матери, при котором иммунореактивность женщины подавлена, что делает мать уязвимой для инфекционных заболеваний и повышает риск заражения, включая SARS-CoV-2 [1, 4]. Исследования косвенных побочных эффектов COVID-19 показали, что беременные женщины подвергаются большему потенциальному риску [5]. Материнская летальность, мертворождение, прерывание беременности, эктопическая локализация плодного яйца и послеродовые осложнения, в том числе депрессия, во время пандемии значительно выросли, хотя симптомы и тяжесть COVID-19 в основном соответствовали легкой и среднетяжелой формам заболевания [1,5]. Примерно у трети беременных инфекция протекает бессимптомно.

В проспективном исследовании INTERCOVID, проведенном консорциумом INTERGROWTH-21st для оценки связи между COVID-19 и материнскими и неонатальными исходами, участвовали 43 госпиталей из 18 стран [1]. Всего были проанализированы исходы у 706 беременных с диагнозом COVID-19 и 1424 беременных женщин без диагноза COVID-19, все пациентки — со схожими демографическими характеристиками (средний возраст $30,2 \pm 6,1$ года). Избыточная масса тела к началу беременности имела место у 323 (48,6%) женщин с диагнозом COVID-19 и 554 (40,2%) без этого заболевания. Женщины с COVID-19 подвергались более высокому риску преэклампсии/эклампсии (ОР = 1,76; 95% ДИ 1,27–2,43), тяжелых инфекций (ОР = 3,38; 95% ДИ 1,63–7,01), госпитализации в ОРИТ (ОР = 5,04; 95% ДИ 3,13–8,10), летальности (ОР = 22,3; 95% ДИ 2,88–172), преждевременных родов (ОР = 1,59; 95% ДИ 1,30–1,94), досрочного родоразрешения по медицинским показаниям (ОР = 1,97; 95% ДИ 1,56–2,51), тяжелой неонатальной заболеваемости (ОР = 2,66; 95% ДИ 1,69–4,18) и перинатальной смертности (ОР = 2,14; 95% ДИ 1,66–2,75). Лихорадка и одышка любой продолжительности при COVID-19 были связаны с повышенным риском тяжелых

осложнений у матери (ОР = 2,56; 95% ДИ 1,92–3,40) и неонатальных осложнений (ОР = 4,97; 95% ДИ 2,11–11,69). При бессимптомном течении заболевания отмечался более высокий риск только материнской заболеваемости (ОР = 1,24; 95% ДИ 1,00–1,54) и преэклампсии (ОР = 1,63; 95% ДИ 1,01–2,63). В этом же исследовании установлено, что среди женщин с положительным ПЦР-результатом (98,1%) положительный тест также был у 54 (13%) их новорожденных. Причем кесарево сечение (ОР = 1,63; 95% ДИ 1,01–2,63), даже без грудного вскармливания новорожденных, ассоциировалось с повышенным риском положительного результата теста у новорожденных [1].

Что касается наиболее частого и грозного осложнения гестации — гипертензивных нарушений, в том числе преэклампсии, у беременных с COVID-19 интересным представляется исследование J.I. Rosenbloom и соавт. [6], в котором из состоявшихся с 1 июня по 30 ноября 2020 г. 1856 родов 83 (4,5%) рожениц были инфицированы COVID-19. В исходных характеристиках (возраст, раса, паритет, табакокурение, наличие хронической артериальной гипертензии, диабета) между инфицированными и COVID-19-негативными женщинами различий не было. Пациенты с инфекцией COVID-19 имели почти двукратный риск развития гестационной гипертензии и преэклампсии (ОШ = 1,93; 95% ДИ 1,13–3,31). Однако инфекция COVID-19 не была связана с тяжестью гипертензивных нарушений, а тяжесть течения болезни не была связана с развитием гипертензии. Среди пациентов с COVID-19 и преэклампсией в родах средний интервал от постановки диагноза COVID-19 до родов составлял 3,8 нед (0,29–11,5).

Интересные данные были получены J.E. Triebwasse и соавт., использовавшими в качестве маркера инфицирования COVID-19 не только ПЦР-тест, который, по мнению авторов, не отражает роль вируса в патогенезе осложнений, а уровень антител к SARS-CoV-2 [7]. У серопозитивных пациентов вероятность диагностирования гипертензивных осложнений во время беременности была не выше (ОР = 0,93; 95% ДИ 0,80–1,08) по сравнению с серонегативными пациентами. Не было различий ни в тяжести преэклампсии в зависимости от серологического статуса, ни в риске гестационной артериальной гипертензии в зависимости от тяжести COVID-19. При анализе чувствительности ($n = 3324$) не было обнаружено связи между серопозитивностью и преэклампсией (ОР = 0,91; 95% ДИ 0,60–1,38). ПЦР-тест был положительным у 37,1% серопозитивных пациентов против 1,1% серонегативных пациентов. Инфекция SARS-CoV-2 с помощью ПЦР также не была связана с гестационной артериальной гипертензией (скорректированный ОР = 0,99; 95% ДИ 0,80–1,22). Авторами установлено,

что риск гипертензивных нарушений при беременности не зависит от времени заражения по триместрам между пациентами с положительными и отрицательными результатами ПЦР.

Однако в отечественной и зарубежной литературе недостаточно публикаций на тему особенностей состояния фетоплацентарной системы на протяжении беременности у женщин, перенесших данную инфекцию при пролонгировании беременности.

Цель данного исследования — анализ особенностей комплексной лабораторно-инструментальной оценки состояния фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19, в разные сроки гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 700 беременных: 625 женщин, перенесших COVID-19 разной степени тяжести на разных сроках гестации (основная группа) и 75 беременных, не болевших COVID-19 и не иммунизированных (группа сравнения). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 01-21 от 22.01.2021, соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). Все участницы исследования подписывали информированное согласие.

Беременные, перенесшие COVID-19, были разделены на группы в зависимости от срока гестации: I триместр — 32 (5,1%) женщины, II триместр — 168 (26,9%), III триместр — 425 (68,0%).

Одноцентровое проспективное когортное сравнительное исследование осуществлено с апреля 2020 г. по март 2023 г. Проведено обследование 625 беременных, перенесших COVID-19 разной степени тяжести на разных сроках гестации, наблюдавшихся и родоразрешенных в ГКБ имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения Москвы. Все пациентки обследованы в соответствии с утвержденными Минздравом России клиническими рекомендациями по профилю «Акушерство».

Критерии включения в основную группу: подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании; подтвержденная COVID-19 во время беременности; отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 на момент родоразрешения. Критерии включения в группу контроля: отсутствие COVID-19 во время беременности; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование для всех пациенток: возраст моложе 18 лет и старше 45 лет, тяжелая соматическая патология, аутоиммунные заболевания, многоплодная беременность, хромосомные аномалии плода.

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое обследование, включающее эхографию с биометрией в соответствии с принятыми протоколами для срока гестации, 1-е и 2-е скрининговые исследования по программе Astraia и по протоколам, принятым в Москве; доплерометрия в маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке плода; оценка локализации, толщины и структурности плаценты; количества и качества околоплодных вод; кардиотокография. По результатам первичного ультразвукового обследования по показаниям проводили неинвазивное пренатальное тестирование, терапевтический амниоцентез и амниодренирование.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5 («Статтех»). Количественные

показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при менее 50 обследуемых) или Колмогорова–Смирнова (при более 50 обследуемых). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст всех беременных основной и контрольной групп определялся в диапазоне 19–39 лет. Медиана среднего возраста в основной группе составила 28 (Q_1 – Q_3 19–39), что достоверно не отличалось от женщин контрольной группы — 27 (20–39) лет ($p > 0,05$). Первородящих в основной группе было 283/625 (45,28%), в контрольной — 39/75 (52,0%). Показатели акушерско-гинекологического и соматического анамнеза были практически одинаковыми во всех группах. Предыдущие роды закончились у повторнородящих основной и контрольной групп путем операции кесарева сечения также с практически одинаковой частотой (39/342 (11,4%) и 5/36 (13,9%)) по слабости родовой деятельности, дистрессу плода, тазовому предлежанию. Из соматической патологии следует отметить прежде всего частоту нарушений жирового обмена с индексом массы тела > 30 кг/м², которая в основной группе составила 129/675 (19,1%), а в группе контроля — 5/75 (6,7%) ($p = 0,020$).

Степень тяжести заболевания COVID-19 в зависимости от триместра гестации различалась (табл. 1), но следует отметить, что в нашем исследовании не было пациенток с тяжелым течением COVID-19.

Наибольшая частота легкой формы COVID-19 отмечалась в I и III триместрах гестации (68,75 и 70,12%). Во II триместре у пациенток более чем в половине наблюдений отмечалось среднетяжелое течение заболевания. При анализе клинической симптоматики заболевания выявлено повышение температуры тела у 398/675 (63,7%) беременных (субфебрилитет — у 106/398 (39,45%), фебрилитет — у 241/398 (60,55%)), у большинства — озноб, недомогание и миалгия, у оставшихся 227/675 (36,32%) пациенток лихорадки не было. У 112 (17,9%) женщин возникло тахипноэ на фоне пневмонии (частота дыхания > 18 в минуту). По данным компьютерной томографии диагноз пневмонии подтвердился у 205/675 (32,8%) беременных, преимущественно

Таблица 1 / Table 1

Распределение женщин основной группы, перенесших COVID-19, по срокам гестации на момент заболевания

Distribution of females in the main study group who had COVID-19 depending on gestational age during disease

Срок заболевания	Степень тяжести	Количество пациенток	
		n	%
I триместр 32 (5,1%)	Легкая	22	68,75
	Среднетяжелая	10	31,25
II триместр 168 (26,9%)	Легкая	74	44,05
	Среднетяжелая	94	55,95
III триместр 425 (68,0%)	Легкая	298	70,12
	Среднетяжелая	127	29,88

пневмония была двусторонней ($n = 123/205$; 60,0%), односторонняя пневмония с локализацией в правом легком диагностирована у 78/205 (38,0%) пациенток, в левом легком — у 4 (2,0%), гидроторакс присоединился у 11 (5,4%).

После выздоровления пациентки продолжали наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях. Особенности течения гестации и особенностей состояния фетоплацентарной системы представлены в табл. 2. Статистически достоверно отличалась частота практически всех параметров нарушения состояния фетоплацентарного комплекса, причем наиболее значимыми по сравнению с контрольной группой оказались различия в частоте нарушений маточно-плацентарного кровотока, особенно среди женщин, перенесших COVID-19 в первую половину гестации, нарушений мозгового кровотока плода (признаки централизации в сроки более 32 нед), гестационного сахарного диабета (среди всех групп женщин с COVID-19), анемии разной степени тяжести. Значимой оказалась также частота маловодия, причем

в 19 (16,1%) наблюдениях из 118 это было выраженное маловодие и ангидрамнион в III триместре гестации. Следует обратить внимание на достоверно более высокую частоту преждевременного созревания плаценты у беременных основной группы, ретрохориальных гематом среди болевших COVID-19 в ранние сроки гестации, преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности.

Обращает на себя внимание большая частота тромботических осложнений у женщин, особенно перенесших COVID-19 в сроки 22–28 нед беременности, что требует расширения показаний к профилактике данного вида патологии у женщин, перенесших даже легкие и среднетяжелые формы заболевания, в том числе с применением подкожно препаратов низкомолекулярного гепарина в профилактической дозировке. Трём (5,4%) женщинам с многоводием потребовалось проведение амниодренирования.

При анализе перинатальных исходов нами были получены данные, представленные в табл. 3. Следует отметить,

Таблица 2 / Table 2

Особенности состояния фетоплацентарной системы у беременных после перенесенного COVID-19 Condition of the fetoplacental system in pregnant women after COVID-19

Осложнения беременности	Основная группа после COVID-19 ($n = 625$)	Контрольная группа ($n = 75$)	p
Задержка роста плода	162 (25,92%)	8 (10,67%)	0,02
Нарушения плодово-плацентарного кровотока	169 (27,04%)	6 (8,0%)	0,03
Нарушения маточно-плацентарного кровотока	211 (34,24%)	7 (9,3%)	< 0,001
Нарушения церебрального кровотока плода	132 (21,12%)	1 (1,33%)	< 0,001
Преждевременное созревание плаценты	118 (18,9%)	5 (6,7%)	0,021
Ретрохориальные гематомы (из числа женщин, болевших в ранние сроки), $n = 32$	6 (18,75%)	1 (1,33%)	$p = 0,03$
Маловодие	118 (18,9%)	3 (4,0%)	0,02
Многоводие	56 (8,9%)	3 (4,0%)	0,137
Гестационный сахарный диабет	212 (33,9%)	6 (8,0%)	< 0,001
Презклампсия	81 (12,96%)	6 (8,0%)	0,246
Анемия	277 (44,32%)	8 (10,67%)	< 0,001
Спонтанные преждевременные роды	29 (4,64%)	1 (1,33%)	0,138
Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности	61 (9,76%)	2 (2,67%)	0,030
Преждевременное излитие околоплодных вод в доношенном сроке	86 (13,76%)	8 (10,67%)	0,502
Тромботические осложнения различных локализаций во время беременности и в послеродовом периоде	14 (2,24%)	0	

Таблица 3 / Table 3

Перинатальные исходы у обследованных женщин Perinatal outcomes in study subjects

Перинатальные исходы	Основная группа после COVID-19 $n = 625$	Контрольная группа $n = 75$	p
Средний срок родоразрешения, Ме (Q_1 – Q_3)	37,3 (32,4–39,1)	39,3 (35,3–41,2)	
Дистресс плода, n (%)	62 (9,92)	1 (1,33)	0,004
Выход мекония в околоплодные воды, n (%)	66 (10,56)	2 (2,66)	0,020
Тяжелая неонатальная асфиксия, n (%)	4 (0,64)	0	
Внутриутробное инфицирование, n (%)	91 (14,56)	1 (1,33)	< 0,001
Врожденные пороки развития, n (%)	14 (2,24)	0	

что у 91 (14,56%) новорожденного, матери которых перенесли COVID-19 в III триместре гестации, при рождении были признаки внутриутробного инфицирования и рентгенологически подтверждена внутриутробная пневмония.

Интересным представляется анализ спектра выявленных антенатально или при рождении пороков развития (табл. 4) в зависимости от тяжести заболевания. Все женщины с выявленными аномалиями болели COVID-19 в первой половине беременности.

Новорожденные с выявленной хирургической патологией были переведены для оперативного лечения в профильные учреждения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с высокой медико-социальной значимостью последствий пандемии COVID-19 безусловно важно продолжать исследования по определению как краткосрочного непосредственного влияния перенесенного заболевания на течение беременности и исходы родов для матери и плода, так и долгосрочных последствий для здоровья женщины и ребенка [12–15].

Особенностям состояния фетоплацентарной системы у переболевших женщин (так называемый «постковидный» период гестации) посвящено не так много исследований, как изучению непосредственно острого заболевания [4, 5, 8, 12, 13, 15].

Что касается риска для плода не только вертикальной передачи вируса, но и других нарушений внутриутробного состояния, то в этой связи интересны данные У.Л. Петровой и соавт., установивших, что «перенесенная инфекция COVID-19 во время беременности в бессимптомной, легкой и среднетяжелой форме повышает вероятность рождения недоношенных новорожденных, развитие геморрагического синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, специфичных инфекций для неонатального периода, образования церебральных кист, межпредсердных сообщений и госпитализации в отделение патологии новорожденных, но не вызывает тяжелые аномалии развития и летальный исход у новорожденных. Трансплацентарная передача вируса SARS-CoV-2 происходит в единичных случаях и не характерна для новой коронавирус-

ной инфекции» [8]. Авторы также предложили алгоритм ведения беременных после перенесенной коронавирусной инфекции с учетом возможного негативного влияния на состояние плода: через 14–21 день после выписки из стационара рекомендуется проведение дополнительного доплерометрического и ультразвукового исследований с целью своевременного выявления фетоплацентарных и/или маточно-плацентарных нарушений, задержки роста плода, оценки индекса амниотической жидкости. Данные, полученные Н.Р. Гашимовой и соавт. на основании исследования в пуповинной крови новорожденных интерлейкинов-1 α , -6, -8, -10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , клеточных маркеров (CD86, CD80, CD4, CD25, CD25, CCR7), показали, что при COVID-19 имеет место синдром фетального воспалительного ответа, который характеризуется активацией фетальной иммунной системы и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Тяжесть заболевания у беременной не коррелирует с тяжестью течения синдрома фетального воспалительного ответа в неонатальном периоде и может варьировать от минимальных изменений на уровне лабораторных показателей до развития осложнений со стороны органов и систем [9]. Было также обнаружено снижение размеров вилочковой железы у новорожденных на фоне COVID-19 у матери.

По результатам метаанализа 2021 г., включившего обзор 39 исследований, перинатальные исходы при COVID-19 у матери имеют очень широкий разброс частоты: дистресс плода — 7,8–61,1%, задержка роста плода — 1,2–9,0%; мертворождение — 0,6–2,4%; низкая масса тела при рождении — 5,3–47,4%; оценка по шкале Апгар на 5-й минуте менее 7 баллов — 2,2%; неонатальная асфиксия — 0,6–1,8%; поступление новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии — 10,0–76,9%; неонатальная летальность — 0,3–2,4%; положительный ПЦР-тест у новорожденных (при острой инфекции у матери) — 2–7% [10]. В нашем исследовании задержка роста плода (ранняя и поздняя) была выявлена в 162 (25,92%) наблюдениях против 8 (10,67%) среди женщин контрольной группы. При этом среди нарушений гемодинамики у переболевших COVID-19 преобладали нарушения маточно-плацентарного кровотока (211 (34,24%) случаев), что в 3,7 раза больше, чем среди женщин контрольной группы.

Частота дистресса плода (по данным кардиотокограммы) была достоверно выше в группе женщин, перенесших COVID-19, — 62 (9,92%) против 1 (1,33%) случая в контрольной группе, причем наиболее часто это отмечалось при заболевании во II и III триместрах, но и среди беременных, болевших в ранние сроки, у которых гестация осложнилась признаками плацентарной недостаточности (задержка развития плода, нарушения гемодинамики, нарушение структурности плаценты и т.д.), данное осложнение также имело место. Тяжелая неонатальная асфиксия была у 4 (0,64%) новорожденных основной группы, всем была проведена терапевтическая гипотермия.

Интересен тот факт, что у 14 (2,24%) новорожденных были выявлены пороки развития и структурные аномалии, на возможность которых также указали S. Hernández-Díaz и соавт. [5]. Авторы показали, что частота пороков развития у беременных с инфекцией SARS-CoV-2 составила 4,4% против 1,8% у женщин с отрицательными серологическими тестами на данную инфекцию. Причем и в нашем исследовании, и по данным S. Hernández-Díaz и соавт. [5] спектр мальформаций не был специфичен.

Таблица 4 / Table 4

Спектр выявленных пороков развития у детей от матерей, перенесших COVID-19

An array of congenital abnormalities in children born to mothers who had COVID-19

Порок развития	Легкая степень COVID-19	Средне-тяжелый COVID-19
Пиелозктазия, гидронефротическая трансформация почек	2	1
Дисплазия легких (ранняя каналикулярная стадия)	2	1
Гипоплазия легочной артерии	1	0
Вентрикуломегалия	0	2
Атрезия ануса	0	1
Хилоторакс	0	1
Дефект межжелудочковой перегородки	1	2

Ю.А. Косолаповой и соавт. (2022) установлено, что частота перинатальных осложнений у детей, матери которых перенесли COVID-19, зависит от срока беременности и была выше у новорожденных, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию в 1 триместре [16]. При этом частота инфекционно-воспалительных заболеваний была выше у детей, чьи матери перенесли COVID-19 в III триместре. Нарушения ранней неонатальной адаптации новорожденных у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, могут быть обусловлены как инфекционными, так и неинфекционными факторами, осложняющими течение беременности и родов. Нами также установлено, что у 91 (14,56%) новорожденного, матери которых перенесли COVID-19 в III триместре гестации, при рождении были признаки внутриутробного инфицирования и рентгенологически подтверждена внутриутробная пневмония, в отличие от женщин, переболевших до 28 нед гестации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных нами данных и анализа данных литературы можно сделать заключение, что краткосрочные и долгосрочные последствия для развития детей от матерей, переболевших во время беременности COVID-19, являютсястораживающими, требующими дополнительного диагностического поиска и динамического постнатального наблюдения. Особого внимания заслуживает возможность влияния не только вируса, но и цитокинового воздействия, нарушений тканевой оксигенации, микроциркуляции, гипертермии и, наконец, диагностических и терапевтических воздействий на беременную как факторов риска пороков развития и аномалий строения.

После перенесенного заболевания женщины нуждаются по меньшей мере в тщательном постковидном наблюдении, профилактике возможных тромботических осложнений, мониторинговании роста и состояния плода, проведении экспертного ультразвукового исследования в сроки проведения скрининга, а также в 30 и 36 нед.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Игнатко И.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Меграбян А.Д., Кузьмина Т.Е. — концепция и дизайн исследования; Меграбян А.Д., Кузьмина Т.Е., Алиева Ф.Н., Мэлек М.И. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Меграбян А.Д., Кузьмина Т.Е., Алиева Ф.Н., Мэлек М.И. — написание текста. All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ignatko, I.V. — study concept and design, text of the article, editing, approval of the manuscript for publication; Megrabyan, A.D., Kuzmina, T.E. — study concept and design; Megrabyan, A.D., Kuzmina, T.E., Alieva, F.N., Melek, M.I. — collection and processing of materials, statistical data processing; Megrabyan, A.D., Kuzmina, T.E., Alieva, F.N., Melek, M.I. — text of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

Об авторах / About the authors

Игнатко Ирина Владимировна / Ignatko, I.V. — д. м. н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8073-1817. <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>. E-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Меграбян Арен Дереникович / Megrabyan, A.D. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 2690-1428. <https://orcid.org/0000-0002-8542-7630>. E-mail: arentek@mail.ru

Кузьмина Татьяна Евгеньевна / Kuzmina, T.E. — к. м. н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7198-1382. E-mail: arentek@mail.ru

Алиева Фатима Назимовна / Alieva, F.N. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1534-8839. E-mail: fatima1alieva@gmail.com

Мэлек Мила Ислам кызы / Melek, M.I. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. E-mail: melek15293@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Villar J., Ariff S., Gunier R.B. et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817–826. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
- Giuliani F., Oros D., Gunier R.B. et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(3):488.e1–e488.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.04.019
- Charuta A., Smuniewska M., Woźniak Z., Paziewska A. Effect of COVID-19 on pregnancy and neonate's vital parameters: a systematic review. *J. Pregnancy.* 2023;2023:3015072. DOI: 10.1155/2023/3015072
- Pashaei Z., SeyedAlinaghi S., Qaderi K. et al. Prenatal and neonatal complications of COVID-19: a systematic review. *Health Sci. Rep.* 2022;5(2):e510. DOI: 10.1002/hsr2.510
- Hernández-Díaz S., Smith L.H., Wyszynski D.F., Rasmussen S.A. First trimester COVID-19 and the risk of major congenital malformations — International Registry of Coronavirus Exposure in Pregnancy. *Birth Defects Res.* 2022;114(15):906–914. DOI: 10.1002/bdr2.2070

6. Rosenbloom J.I., Raghuraman N., Carter E.B., Kelly J.C. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;224(6):623–624. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.03.001
7. Triebwasser J.E., Dhudasia M.B., Mukhopadhyay S. et al. Assessment of SARS-CoV-2 serostatus and hypertensive disorders of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(4):664–666.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.06.012
8. Петрова У.Л., Шмаков Р.Г. Новая коронавирусная инфекция 2019 и беременность: что мы знаем. *Акушерство и гинекология.* 2022;2:4–11. Petrova U.L., Shmakov R.G. The 2019 novel coronavirus infection and pregnancy: what do we know? *Obstetrics and Gynecology.* 2022;2:4–11. DOI: 10.18565/aig.2022.2.4-11
9. Гашимова Н.Р., Панкратьева Л.Л., Бицадзе В.О. и др. Внутриутробная активация иммунной системы плода в ответ на COVID-19 у матери. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2023;17(2):188–201. Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O. et al. Intrauterine activation of the fetal immune system in response to maternal COVID-19. *Obstetrics, Gynecology, and Reproduction.* 2023;17(2):188–201. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.404
10. Papapanou M., Papaioannou M., Petta A. et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18:596. DOI: 10.3390/ijerph18020596
11. Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320
12. Guroi-Urganci I., Jardine J.E., Carroll F. et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;225(5):522.e1–522.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.016
13. Vercoutere A., Zina M.J., Benoit K. et al. Late miscarriage and stillbirth in asymptomatic and symptomatic hospitalised pregnant women in Belgium during the first and second waves of COVID-19: a prospective nationwide population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):356. DOI: 10.1186/s12884-023-05624-3
14. Schwartz D.A. Stillbirth after COVID-19 in unvaccinated mothers can result from SARS-CoV-2 placental insufficiency, and hypoxic ischemic fetal demise, not direct fetal infection: potential role of maternal vaccination in pregnancy. *Viruses.* 2022;14(3):458. DOI: 10.3390/v14030458
15. Carvalho-Sauer R., Flores-Ortiz R., Costa M.D.C.N. et al. Fetal death as an outcome of acute respiratory distress in pregnancy, during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study in Bahia, Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):320. DOI: 10.1186/s12884-023-05601-w
16. Косолапова Ю.А., Борис Д.А., Полуденко Н.Д. и др. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей. *Акушерство и гинекология.* 2022;11:90–98. Kosolapova Yu.A., Boris D.A., Poludenko N.D. Impact of the novel coronavirus infection (COVID-19) experienced by pregnant women on the health of newborns. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;11:90–98. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.11.90-98
17. Shmakov R.G., Prikhodko A., Polushkina E. et al. Clinical course of novel COVID-19 infection in pregnant women. *J. Matern. Neonatal Med.* 2022;35(23):4431–4437. DOI: 10.1080/14767058.2020.1850683

Поступила / Received: 03.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 11.08.2023