

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Боровая Светлана Юрьевна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ
«МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕНЕСЕННОЙ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ
БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Якимова Анна Валентиновна

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	15
1.1 Новая коронавирусная инфекция во время беременности.	15
1.1.1 Особенности течения новой коронавирусной инфекции у беременных женщин (эпидемиология, структура заболеваемости).	17
1.1.2 Влияние новой коронавирусной инфекции на акушерские и перинатальные исходы.	19
1.1.3 Патоморфологические изменения плаценты при новой коронавирусной инфекции.	22
1.2 Плацента как орган.	24
1.3 Патогенез осложнений беременности после перенесенной респираторной инфекции.	26
ГЛАВА 2 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	31
2.1 Дизайн исследования.	31
2.2 Методы клинического обследования.	37
2.3 Морфологическое исследование плацент.	39
2.4 Иммуногистохимическое исследование плацент.	40
2.5 Статистический анализ.	40
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.	43
3.1 Клинико-возрастная характеристика исследуемых групп.	43
3.1.1 Возрастная характеристика, характеристика по паритету беременностей и родов в исследуемых группах.	43
3.1.2 Срок гестации, когда беременные перенесли новую коронавирусную инфекцию и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции в исследуемых группах.	44
3.1.3 Осложнения течения беременности после перенесенной новой коронавирусной инфекции в исследуемых группах.	49

3.1.4 Особенности времени и методов родоразрешения в исследуемых группах.	55
3.2 Характеристика новорожденных исследуемых групп.	59
3.2.1 Оценка риска развития пневмонии у новорожденных исследуемых групп.	68
3.2.2 Результаты прогноза пневмонии у новорожденных детей.	72
3.3 Морфологические особенности плацент женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки гестации и в группе контроля.	77
3.3.1 Иммуногистохимическое исследование плацент женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки гестации.	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	105
ВЫВОДЫ.	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	115
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	140
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Программа прогнозирования пневмонии у новорожденных.	144
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Индивидуальная карта беременной, включенной в исследование.	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

С декабря 2019 г., когда Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) получила сообщение о кластере из четырех случаев пневмонии неизвестной этиологии в Ухане (Китай), с этого времени новая коронавирусная инфекция, вызванная тяжелым коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), быстро распространилось по всему миру. Несмотря на все противоэпидемические мероприятия, проводимые правительствами многих стран, 12 марта 2020 года ВОЗ определила вспышку как пандемию [11, 53, 74, 103, 191].

Сам вирус был выявлен и идентифицирован, назван новым коронавирусом 2019 г., затем он был официально обозначен как вирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) на основании филогенетического анализа, проведенного Международным комитетом по таксономии вирусов [11, 53, 74, 103].

С этого времени новая коронавирусная инфекция волнует медиков разных стран. Во всем мире идет активное изучение патогенеза, возможных методов профилактики, диагностики и лечения НКИ [53, 66, 74, 77]. Особую важность эти исследования имеют для беременных женщин и новые данные о НКИ уже сегодня могут помочь еще нерожденным детям и их будущим матерям [11, 53, 66, 74, 77, 103]. Несмотря на то, что беременные женщины и новорожденные дети относятся к группе высокого риска, частота неблагоприятных исходов по некоторым данным является достаточно низкой [66, 77, 81, 137, 139]. По данным литературы данное обстоятельство может быть обусловлено тем, что беременные женщины нередко переносят НКИ практически без клинических симптомов, не подозревая о наличии новой коронавирусной инфекции и ее возможных последствиях для своего здоровья и здоровья их будущего ребенка [53, 74, 103, 137, 139].

При анализе литературных источников можно сделать вывод, что интерес большинства исследователей за прошедший период времени был смещен в пользу изучения тяжелого и среднетяжелого течения НКИ [53, 66, 74, 77, 103, 137, 177,

187]. Так, согласно данным Воропаевой Е. Е. и соавт. (2023), у женщин с новой коронавирусной инфекцией и критическим поражением лёгких в плацентах регистрируются слабовыраженные дистрофические процессы, лимфоцитарная инфильтрация децидуальной и плодной оболочек, признаки частичной сосудистой мальперфузии материнского отдела плаценты и фетальных стромально-сосудистых повреждений, явления острой плацентарной недостаточности (ПН) [77]. Авторы полагают, что отсутствие в плацентах этих пациенток выраженных воспалительных изменений и морфологических критериев декомпенсированной ПН обусловлено незамедлительным родоразрешением беременных с критическим поражением лёгких [53, 74, 77, 103]. В настоящее время пандемия коронавирусной инфекции закончилась, но люди продолжают заражаться и болеть коронавирусной инфекцией.

В современной литературе приводятся обзоры различных исследований у беременных после перенесенной НКИ [53, 69, 74, 80, 103]. Низяева Н. В. с соавторами указывают, что на сегодняшний день нет достоверных данных об увеличении частоты акушерской патологии. Они же указывают на вероятную связь коронавирусной инфекции с развитием дистресс-синдрома у плода, тромбоцитопенией и нарушением функции печени у новорожденного. А вот ученые из Германии отмечают, что НКИ способствует развитию системного воспаления в легких (в виде васкулита) с поражением многих органов и систем [185]. В связи с вышесказанным, возникает ряд логичных вопросов, которые мы задаем в своих ранее изданных статьях: «Безопасно ли легкое и бессимптомное течение коронавирусной инфекции? Какова гарантия благополучного исхода беременности после перенесенной НКИ? [53, 74, 103] Если беременность не прервалась вследствие перенесенной коронавирусной инфекции, можно ли это считать предиктором благоприятных перинатальных исходов? Какие структурные изменения плаценты возникают в случае дальнейшего пролонгирования беременности? Как эти изменения в плаценте влияют на акушерские и пренатальные исходы? Отличаются ли структурные изменения последов у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию на различных сроках

гестации? И как в подобном случае эти структурные изменения соотносятся с перинатальными исходами?» [53, 74, 103]. Только на некоторые из этих вопросов можно получить косвенный ответ по данным литературы. Так, ряд авторов отмечают, что при гистологическом анализе последов матерей, перенесших НКИ во время беременности, имеет место децидуальная васкулопатия, сосудистый тромбоз, хронический гистиоцитарный интервиллузит [74, 53, 103, 114, 187]. Указывают, что при легком течении новой коронавирусной инфекции в третьем триместре беременности плацентарные нарушения носят преимущественно компенсаторный характер (признаки сосудистой мальперфузии и нарушения кровообращения в материнской части плаценты), специфические же нарушения структуры вследствие вирусного поражения клеток отсутствуют [177, 187]. Поэтому остается невыясненным вопрос о роли срока гестации, на котором произошло инфицирование НКИ, в развитии структурных изменений плаценты и взаимосвязи гестационного срока с перинатальными исходами [53, 74, 103].

В доступной литературе не удалось найти результатов морфологического исследования плаценты в зависимости от гестационного срока, в котором беременная болела НКИ и взаимосвязи заболеваний новорожденных с этим гестационным сроком.

Пандемия закончилась, но актуальность данной темы остается, так как заболеваемость новой коронавирусной инфекцией сохраняется на достаточно высоком уровне среди населения, в том числе и у беременных женщин. В нашем учреждении, с начала 2025 года и по настоящий момент, родоразрешены 50 беременных, которые во время беременности переболели новой коронавирусной инфекцией в различные гестационные сроки.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время пандемия коронавирусной инфекции закончилась, но люди продолжают заражаться и болеть коронавирусной инфекцией.

В современной литературе приводятся обзоры различных исследований у беременных после перенесенной НКИ. В литературе представлены данные,

указывающие на вероятную связь коронавирусной инфекции с развитием дистресс-синдрома у плода, тромбоцитопенией и нарушением функции печени у новорожденного [67, 101]. В связи с вышесказанным, возникает ряд логичных вопросов, которые мы задаем в своих ранее изданных статьях: Безопасно ли легкое и бессимптомное течение коронавирусной инфекции? Какова гарантия благополучного исхода беременности после перенесенной НКИ? Если беременность не прервалась вследствие перенесенной коронавирусной инфекции, можно ли это считать предиктором благоприятных перинатальных исходов? Какие структурные изменения плаценты возникают в случае дальнейшего пролонгирования беременности? Как эти изменения в плаценте влияют на акушерские и пренатальные исходы? Отличаются ли структурные изменения последов у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию на различных сроках гестации? И как в подобном случае эти структурные изменения соотносятся с перинатальными исходами?

Только на некоторые из этих вопросов можно получить косвенный ответ по данным литературы. Так, ряд авторов отмечают, что при гистологическом анализе последов матерей, перенесших НКИ во время беременности, имеет место децидуальная васкулопатия, сосудистый тромбоз, хронический гистиоцитарный интервиллузит [177]. Указывают, что при легком течении Новой коронавирусной инфекции в третьем триместре беременности, плацентарные нарушения носят преимущественно компенсаторный характер (признаки сосудистой мальперфузии и нарушения кровообращения в материнской части плаценты), специфические же нарушения структуры вследствие вирусного поражения клеток отсутствуют [176, 195]. Поэтому остается невыясненным вопрос о роли срока гестации, на котором произошло инфицирование НКИ, в развитии структурных изменений плаценты и взаимосвязи гестационного срока с перинатальными исходами.

Цель исследования

Разработать персонифицированный подход к ведению беременности пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки беременности, для улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования

1. Определить, какие осложнения беременности и родов были у беременных женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки гестации, чья беременность закончилась родами, и определить риски этих осложнений.
2. Определить риски возникновения заболеваний и осложнений раннего неонатального периода у новорожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки гестации.
3. Разработать математическую модель прогнозирования заболеваний, которые наиболее часто осложняют течение раннего неонатального периода у детей, рожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки беременности.
4. При анализе структурных особенностей плацент женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки беременности, выявить специфические изменения.
5. Разработать алгоритм ведения беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки беременности.

Научная новизна

Установлено, что «при заболевании новой коронавирусной инфекцией до 34 недель гестации, независимо от тяжести заболевания, статистически значимо чаще, чем у не болевших, беременность осложняется преэклампсией и плацентарной недостаточностью (маловодием и задержкой роста плода)» [53,74]. Рассчитаны риски возникновения осложнений беременности в зависимости от гестационного срока, когда беременная перенесла коронавирусную инфекцию. Впервые показано, что если беременная перенесла новую коронавирусную инфекцию после 34 недель беременности, то частота возникновения преэклампсии и плацентарной недостаточности не отличается от тех беременных, которые не болели новой коронавирусной инфекцией.

Впервые было показано, что новорожденные от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию до 34 недель беременности, независимо от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции и гестационного срока родоразрешения, чаще имеют осложнения раннего неонатального периода в виде аспирационного синдрома и пневмонии некоронавирусной этиологии (у этих новорожденных был отрицательный тест на НКИ). Было расширено представление о причинах смертности плодов и детей у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Разработана нейронная сеть, позволяющая с точностью 98,2 % прогнозировать возникновение пневмонии у новорожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию и излеченных к моменту родоразрешения.

Впервые было показано, что в плацентах женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию до 34 недель беременности, статистически значимо чаще, чем у неболевших, встречается гистиоцитарный интервиллузит. Было впервые проведено определение корреляционных связей между результатами гистологического исследования последа и сроком гестации, на котором женщина перенесла НКИ – выявленная прямая умеренная корреляционная связь срока гестации наблюдается с объемной плотностью соединительной ткани ($\rho = 0,437$, $p < 0,001$), обратная слабая – с объемной плотностью капилляров ($\rho = -0,232$, $p = 0,013$), обратная умеренная – с процентом образования синцитиокапиллярных мембран от капилляров ($\rho = -0,429$, $p < 0,001$) и процентом ворсин, имеющих симпластические почки ($\rho = -0,372$, $p < 0,001$), обратная заметная – с объемной плотностью канализированного фибриноида ($\rho = -0,585$, $p < 0,001$). В группе сравнения и в 3 исследуемой группе частота проявлений ПН была сопоставима ($F_{к-3} \geq 0,29$, $p_{к-3} > 0,05$). Что позволяет предполагать, что при воздействии коронавирусной инфекции на зрелую плаценту повреждение минимально и ПН до родов, как правило, не развивается.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые на основе анализа течения беременности и родов, а также исходов

для новорожденных, исследования морфофункциональных и гистохимических особенностей плацент после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в зависимости от гестационного срока, когда воздействовал инфекционный агент, был разработан персонифицированный подход к ведению беременных женщин после перенесенной коронавирусной инфекции.

Математическая модель прогнозирования развития пневмонии у новорожденных детей от матерей, перенесших во время беременности НКИ, даст возможность планировать ведение и лечение таких новорожденных.

Разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ «Программа для прогнозирования пневмонии у новорожденных детей» от матерей, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию, позволяющая с точностью 98,2 % прогнозировать риск развития пневмонии у новорожденных женщин, перенесших НКИ в различные сроки беременности.

Методология и методы диссертационного исследования

В работе применена общенаучная методология, базирующаяся на совокупном подходе с использованием формально-логических, общенаучных и специальных методов.

Объект исследования – беременные женщины, перенесшие новую коронавирусную инфекцию в различные сроки беременности и их новорожденные дети в раннем неонатальном периоде.

Предмет исследования – плаценты беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки беременности, чьи беременности закончились родами, самопроизвольными или оперативными, в различные сроки беременности.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию до 34 недель беременности, течение беременности чаще, чем у неболевших, осложняется преэклампсией и плацентарной недостаточностью (в виде маловодия

и задержки роста плода). Частота оперативного родоразрешения в экстренном порядке в связи возникновением дистресса плода, как проявления снижения толерантности плода к родовому акту, выше среди женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию до 34 недель беременности, чем у неболевших.

2. Нейросетевой анализ данных анамнеза и результатов обследования беременной женщины (срок гестации, на котором беременная перенесла новую коронавирусную инфекцию; тяжесть течения перенесенной новой коронавирусной инфекции; наличие маловодия и задержки роста плода, характер околоплодных вод), с учетом срока гестации при родоразрешении, позволяет прогнозировать наиболее часто возникающее у данного контингента осложнение раннего неонатального периода в виде некоронавирусной пневмонии. Точность прогноза разработанной модели составила 98,2 % (чувствительность – 83,0 %, специфичность – 100,0 %).

3. При коронавирусной инфекции основную роль в возникновении патологии плода и новорожденного играет опосредованное воздействие на плод – возникновение хронической плацентарной недостаточности, морфологическим субстратом которой являются гистологические изменения типичные для плацентита при новой коронавирусной инфекции: сочетание гистиоцитарного интервиллезита со смешанным воспалительным инфильтратом и массивным отложением перивиллезного фибриноида.

Степень достоверности

В работе проведены методические приемы (клинический анализ течения беременности, родов и послеродового периода у матерей и новорожденных, проведен морфометрический анализ, образцы плацент исследовались гистологическими и иммуногистохимическими) и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам, что позволяет получить достоверные результаты. Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале (113 пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки беременности, и 65 женщин контрольной группы).

Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований, проанализированы с помощью адекватной статистической обработки и соответствуют поставленным цели и задачам диссертации.

Апробация работы

Основные положения научного исследования были доложены и обсуждены на: 6-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От классического акушерства и гинекологии до современных перинатальных и репродуктивных технологий» (Барнаул, 2023); Научно-практической конференции «Сложный пациент в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2023); Международной научной конференции «Перспективные исследования в психологии, спорте и здравоохранении» (Архангельск, 2024); Краевой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Акушерство, гинекология и репродукция – актуальные проблемы, доказательные решения» (Красноярск, 2024); 28-й Международной научно-практической конференции «Доказательное и сомнительное в акушерстве, гинекологии и неонатологии» (Кемерово, 2024).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Охрана здоровья детей и подростков ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2025).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Разработка и внедрение методов диагностики, лечения и реабилитации гинекологических заболеваний женщин в различные возрастные периоды и наблюдение беременных при осложнённом течении беременности», номер государственной регистрации 123121500001-2.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику акушерских стационаров города Новосибирска – ГБУЗ НСО «Новосибирский городской перинатальный центр», ГБУЗ НСО «Клинический родильный дом № 6».

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 5 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, главы с результатами собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 217 источниками, из которых 105 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 11 таблиц и 32 рисунков.

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе темы исследования, разработке цели и задач, в

обследовании и родоразрешении пациенток, заборе и подготовке к исследованию биологического материала. Автором самостоятельно произведена обработка полученных результатов, обобщение и статистический анализ полученных данных.

Полученные данные были использованы для разработки математической модели прогнозирования развития пневмонии у новорожденных детей от матерей, перенесших во время беременности НКИ, и зарегистрирована программа для ЭВМ в Федеральной службе по интеллектуальной собственности «Программа для прогнозирования пневмонии у новорожденных детей» 13.09.2024.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Новая коронавирусная инфекция во время беременности

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) – новый штамм коронавирусов, выявленный в декабре 2019 г., индуцирующий опасное инфекционное заболевание – Corona Virus Disease 2019 (COVID-19, НКИ). Начавшись с единичного случая заболевания на рынке морепродуктов в Ухани (КНР), инфекция стремительно распространилась по миру, охватив практически все государства, что представлено в статьях [11, 53, 66, 67, 74, 81, 100, 103]. По данным Ю. Э. Доброходова с соавторами, после глобального распространения SAR-SCoV-2, ВОЗ объявила НКИ чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, имеющей международное значение [66, 67, 74]. Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией растет среди беременных женщин. А влияние этой инфекции на систему мать-плацента-плод до конца не изучено [66, 67, 74]. В литературных данных отмечено, что беременные женщины, даже не имеющие хронических заболеваний, более подвержены вирусным и бактериальным инфекциям, что во многом обусловлено нарушением физиологической толерантности их организма, направленной на вынашивание аллоантигенного плода [11, 66, 67, 81, 167, 194]. По результатам ряда отечественных [11, 66, 67, 80, 194] и зарубежных исследований [119, 128, 144, 145, 166, 181, 183, 210], клинические характеристики течения заболевания, выявленные у беременных женщин с подтвержденной НКИ, аналогичны таковым в общей популяции. Согласно другим публикациям, у беременных достоверно чаще наблюдается более тяжелое течение заболевания [66, 67, 167, 172, 205]. Следует вспомнить об адаптационных возможностях организма во время беременности, которые могут способствовать у беременных женщин более тяжелому течению заболевания НКИ и ее осложнениям. В современной литературе представлены достаточно противоречивые данные о течение НКИ у беременных [33, 61, 62, 67, 71, 74, 53, 136, 194]. По данным Ю. Э. Доброходова с соавторами: у беременных с новой

коронавирусной инфекцией описывается возможность молниеносного развития критического состояния на фоне довольно стабильного течения заболевания; при этом наиболее высокий риск возникает у беременных, имеющих сопутствующую коморбидную патологию [66, 67, 71]. В ряде ранее выполненных исследований [1, 66, 67, 71, 101, 131] продемонстрировано отсутствие вертикального пути передачи НКИ от матери к плоду. Опыт предыдущих эпидемий SARS и MERS показал, что инфекционный процесс у беременных повышает риски материнской и перинатальной смертности, задержки роста плода и преждевременных родов [66, 67, 72, 142, 172]. С учетом полученных за это время данных, вполне закономерна постановка вопроса о возможном неблагоприятном влиянии новой коронавирусной инфекции на течение и исход беременности [66, 67, 131, 142, 172]. На текущий момент нет достоверных доказательств вертикальной передачи НКИ [1, 66, 67, 71, 101, 131], хотя имеются единичные сведения об идентификации вируса в грудном молоке методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [66, 67, 136, 142, 208]. По данным Chen H. et al. [133], у 2 % новорожденных диагностируется внутриутробная пневмония и у 20 % – церебральная ишемия. Другие работы, напротив, свидетельствуют об отсутствии ближайших отрицательных последствий НКИ для новорожденного. Так, в исследовании Liu D. et al. [142] показано, что все дети, рожденные при сроке гестации от 38 до 41 недели, были с высокой оценкой по шкале Апгар. В других, ранее выполненных исследованиях, отмечается, что респираторные инфекции способны оказывать как непосредственно эмбриотоксическое воздействие, так и приводить к нарушению маточно-плацентарного кровотока на фоне интоксикации и гипертермии [66, 67, 123, 180, 182, 184, 192, 202]. В исследовании авторы отмечают, что у 38,2 % беременных развилась преэклампсия, из них в 11,8 % случаев – тяжелая, в то время как риск развития тяжелой преэклампсии в общей популяции составляет 1–2 % [4, 66, 67, 184]. Также отмечены такие осложнения беременности, как преждевременный разрыв плодных оболочек в 23,5 % случаев. Отмеченная в исследовании Di Mascio D. et al. [172] высокая частота (41,1 %) преждевременных родов у беременных с НКИ, также отражена и в работе

Ю. Э. Доброхотова с соавторами [66, 67]. Кроме того, частота кесарева сечения этих беременных с НКИ была в 2,4 раза выше по сравнению с показателем частоты кесарева сечения в России (73,3 % против 30 %, $p = 0,034$) [66, 67].

Таким образом, из приведенного обзора литературы данные по течению беременности после перенесенной новой коронавирусной инфекции противоречивы и требуют дополнительного исследования и выявления определенных закономерностей.

1.1.1 Особенности течения новой коронавирусной инфекции у беременных женщин (эпидемиология, структура заболеваемости)

С 2019 г. по сегодняшний день в мире менялись представления о течении НКИ во время беременности, ее влияние на течение беременности, роды и перинатальные исходы.

Данное заболевание опасно для беременных, т. к. вероятность их заражения такая же, как у населения в целом. Существует два пути передачи новой коронавирусной инфекции – воздушно-капельный и контактно-бытовой. Для диагностики НКИ необходимо обнаружить РНК SARS-CoV-2 методом обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции. Основным биоматериалом для лабораторного исследования служат выделения из носоглотки и/или ротоглотки. Инкубационный период при НКИ длится от 2 до 14 дней, в среднем 4–5 дней [5, 9, 10, 15, 21, 29, 45, 57, 58, 97, 105]. Возбудителя новой коронавирусной инфекции можно обнаружить за 2 недели до появления симптомов заболевания и в течение почти 2 лет после появления клиники заболевания верхних дыхательных путей. Болезнь может протекать с легкой и средней степенью тяжести и проявляется как респираторная инфекция (насморк, боли в горле, невысокая температура, при этом отсутствует вирусная пневмония) [15, 42, 46, 57]. При тяжелом течении НКИ могут развиваться пневмония, респираторный дистресс-синдром, сепсис, септический шок, кардиомиопатия, аритмия, почечная недостаточность и другие осложнения вплоть до полиорганной недостаточности [5, 9, 10, 15, 29, 41, 46, 57,

58, 97, 105].

По мере мутации вируса и распространения высококонтагиозного дельта-штамма («индийского» штамма), характеризующегося коротким инкубационным периодом и среднетяжелым и тяжелым течением с молниеносным прогрессированием заболевания (до тотального поражения легких) в том числе и среди беременных и родильниц, большее число беременных и родильниц нуждалось в респираторной поддержке, а также наблюдалась резистентность к стандартной терапии, что привело к необходимости поиска других методов лечения. Также это спровоцировало рост неблагоприятных исходов для матери и плода [50, 57, 102, 111, 133, 150, 161, 165]. В этот период отмечены случаи материнской смертности, вызванные осложнениями новой коронавирусной инфекции [67, 135, 172, 194]. Одним из последних и до сих пор циркулирующих штаммов коронавируса в Миров и России является гибридный вариант «Омикрон», возглавивший пятую волну пандемии, в том числе и его разновидности – «Кракен» и «Артур», которые обладают высокой контагиозностью, но протекают в основном в легкой или средней степени тяжести [46, 102] и вызывают меньшую летальность. В 2024 г. был зафиксирован очередной виток развития коронавирусной инфекции. В разных странах с конца прошлого года стали фиксировать случаи заболевания новым штаммом НКИ, получившим название Flirt. Новый штамм коронавируса Flirt представляет собой очередной подвид уже известного всем штамма Омикрон. Штамм Flirt выделили в отдельную ветвь в связи с изменениями в геноме или белке. Это значит, что новый вирус в очередной раз мутировал, что позволило ему более успешно обходить иммунный ответ организма [40, 55, 70, 80, 81].

Новая коронавирусная инфекция у беременных женщин, как и среди небеременных, может проявляться абсолютно по-разному: от легкого течения до крайне тяжелого [5, 9, 10, 15, 29, 21, 66, 67, 97, 105, 134, 138]. И так же как у небеременных, вероятность неблагоприятного исхода зависит от объема поражения легочной ткани и сопутствующих заболеваний [42, 54, 56, 99]. Легкая форма НКИ характеризуется лихорадкой ниже 38 °С, кашлем, общей слабостью,

болью в горле; для среднетяжелого – лихорадка выше 38°C, частота дыхательных движений (ЧДД) более 22 дыханий в минуту, одышка при физической нагрузке, пневмония, сатурация менее 95 %, уровень С-реактивного белка более 10 г/л. Для тяжелого течения характерно: ЧДД более 30, сатурация менее 93 %, прогрессирование изменений в легких, снижение уровня сознания, возбуждение, оценка по шкале qSOFA более 2 баллов, нестабильная гемодинамика, снижение диуреза, лактат артериальной крови более 2 ммоль/л. Крайне тяжелое течение НКИ характеризуется полиорганной недостаточностью [5, 9, 10, 15, 29, 41, 97, 105, 125, 168].

Таким образом, из проведенного анализа литературы, можно сделать вывод, что усугубляют течение новой коронавирусной инфекции, возникшей во время беременности, физиологические адаптационно-приспособительные изменения в организме беременной женщины в различных органах и системах, гормональные и иммунологические особенности [5, 9, 10, 15, 29, 41, 97, 105, 200, 203].

1.1.2 Влияние новой коронавирусной инфекции на акушерские и перинатальные исходы

В настоящее время продолжается анализ последствий перенесенной во время беременности НКИ. В том числе представляется важным изучение перинатальных исходов у женщин с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от срока, когда воздействовал инфекционный агент. Однако, по данным научных публикаций, единого мнения о последствиях заболевания, перенесенного во время беременности, для матери и плода нет. Одни авторы представляют сведения о неблагоприятных исходах после перенесенной матерью НКИ во II триместре беременности. Так, имеются фрагментарные исследования о влиянии перенесенной матерью НКИ на состояние плода [42, 56, 105, 132, 158, 170, 173, 193, 196], опубликована информация о случаях позднего самопроизвольного аборта после перенесенной НКИ во II триместре беременности [13, 42, 54, 56]. В исследовании Белокрыницкой Т. Е. с соавторами

[42, 56, 105] отражены результаты, свидетельствующие, что новая коронавирусная инфекция у матерей в I и во II триместрах беременности является фактором риска развития ПР и мертворождения. Однако не констатируется повышенный риск развития таких осложнений беременности, как гестационный сахарный диабет (ГСД), гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) и преэклампсия (ПЭ), при которых отмечается повышенный риск дисфункции плаценты во втором триместре беременности, когда происходят рост основных органов плода, вторая волна инвазии трофобласта и завершение дифференцировки плаценты [13, 42, 54, 56, 93, 105, 190]. Есть данные, что антропометрические данные новорожденных от матерей, перенесших НКИ в I триместре, значимо меньше, чем у неболевших НКИ родильниц [13, 56, 184]. Тем не менее, другие авторы указывают, что связь НКИ и ЗРП не установлена [54, 64, 99, 120, 134].

Есть данные, что у беременных, перенесших НКИ до III триместра гестации, чаще развивается ГСД и рождаются дети с диабетической фетопатией или гипогликемией [54, 56, 60]. Даже описаны случаи манифестации СД на фоне инфицирования НКИ, что авторы рассматривают как результат прямого цитолитического действия вируса на β -клетки поджелудочной железы [37, 42, 143, 207]. Якубина А. А. с соавторами выявили, что наиболее часто ПН развивается после перенесенной новой коронавирусной инфекции в I и III триместрах беременности [185], что приводит к рождению детей с низкой массой тела, что они объяснили более высоким уровнем ко-экспрессии рецепторов SARS-CoV-2 в клетках плаценты в I триместре беременности. Также в исследовании выявили значимое увеличение частоты развития ГСД у женщин, которые переболели НКИ в I и II триместрах беременности [13, 54, 185]. В доступной литературе есть данные о роли НКИ в антенатальной гибели плода [21, 24, 41, 76, 93, 99, 158, 164].

Риск вертикальной передачи новой коронавирусной инфекции остается неизвестным. Сообщалось о положительных результатах теста полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на НКИ у новорожденных и

в плацентарной ткани, а также об обнаружении антител иммуноглобулина М у новорожденных, рожденных от матерей с НКИ[148, 215].

По времени и методам родоразрешения в большинстве публикаций показано, что беременные, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, чаще родоразрешаются путем операции кесарева сечения в экстренном порядке [13, 24, 76, 83, 121, 186, 213]. Следует отметить, что в оперативном родоразрешении высокая частота преждевременных оперативных родов, по мнению некоторых авторов, 100 % [13, 28, 64, 121, 186, 213].

У новорожденных от матерей перенесших НКИ в структуре ранней неонатальной заболеваемости встречается аспирационный синдром, респираторные нарушения, инфекционно-воспалительные осложнения (пневмонии, сепсис), поражения желудочно-кишечного тракта, неврологические нарушения (внутрижелудочковые кровоизлияния, церебральные кисты), что потребовало госпитализацию таких новорожденных в ОРИТН [14, 34, 69, 83, 95, 100, 115, 132, 195]. В исследуемой литературе есть данные, что частота перинатальных потерь связана с досрочным родоразрешением и развитием у таких новорожденных геморрагического синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, открытых фетальных коммуникаций [80, 81].

Таким образом, из проведенного анализа литературных источников можно заключить, что представленные данные по течению и исходам беременности после перенесенной новой коронавирусной инфекции противоречивы и требуют дополнительного исследования, нет четкого указания зависимости возникших осложнений беременности и срока, когда воздействовал инфекционный агент. Ранние неонатальные потери авторы связывают с досрочным родоразрешением [80].

1.1.3 Патоморфологические изменения плаценты при новой коронавирусной инфекции

В настоящее время инфекционная патология при заболевании новой коронавирусной инфекции протекает в мире в виде эпидемии и не может не оказывать неблагоприятное воздействие на течение беременности и пренатальные исходы. Инфицирование беременных вирусом при НКИ также диктует изучение патоморфологических изменений плаценты, так как такое исследование при любой инфекционной патологии является ценным дополнительным методом диагностики врожденных внутриутробных инфекций.

Выявленные структурные изменения плаценты помогают в понимании функциональных нарушений, как самой плаценты, так и пренатальной патологии плода, что необходимо для разработки методов диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

В научной литературе имеются сведения, что при морфологическом исследовании все плаценты соответствуют сроку гестации с изменениями в виде неравномерного полнокровия ворсин и межворсинчатого пространства. Сосудистые нарушения со стороны материнского организма проявлялись в виде увеличения количества вневорсинчатого трофобласта (синцитиальных почек), а со стороны плода хориоангиоза терминальных ворсин. [1, 50, 75, 78, 79, 91, 107, 125, 171, 214]. При микроскопическом исследовании в плацентах отмечается избыточное отложение фибрина в виде тромбов в межворсинчатом пространстве, псевдоинфаркты с замурованными ворсинами. [26, 36, 39, 53, 68, 74, 76, 93, 103, 125, 176, 189, 214].

В современных источниках представлены случаи васкулита в виде лимфоцитарной инфильтрации средней и наружной оболочки сосуда [136, 186, 187].

Хронический гистиоцитарный интервиллезит (ХИ) (также называемый ХИВ) – редкое, но тяжелое заболевание плаценты, характеризующееся наличием воспалительного мононуклеарного инфильтрата в межворсинчатом пространстве.

По оценкам ХИ поражает 6 из каждых 10 000 беременностей, срок беременности которых достигает 12 и более недель [113, 122, 129, 152, 203, 211], и этот термин впервые был введен Лабаррером и Малленом в 1987 году как массивный хронический интервиллезит [204]. С тех пор в литературе эта патология упоминается под несколькими названиями, включая хронический интервиллезит неизвестной этиологии (CIUE), массивный хронический интервиллезит, массивный перивиллезный гистиоцитоз и укороченные формы – хронический интервиллезит или интервиллит. Также расширилось понимание диагностики ХИ от других поражений плаценты благодаря его неинфекционному происхождению и минимальному вовлечению ворсинок или базальной пластинки [126, 129, 141, 156, 169, 203, 209]. Хотя поражение хорошо описано в литературе по патологии плаценты, нет согласованных стандартизированных диагностических критериев или системы оценки тяжести этого поражения [130, 171, 176, 204].

Свиридова А. В. с соавторами и зарубежные авторы Chen A. и Vallejo V. доложили, что у пациенток с НКИ наблюдается значительное увеличение количества межворсинчатых тромбов. Предполагается, что 85 % тромбов имеют эмбриональное происхождение [75, 127, 205]. Учитывая склонность к гиперкоагуляции при коронавирусной инфекции, вероятно, отложение тромбов происходит в ответ на вирусную инвазию [1, 2, 8, 19, 22, 23, 38, 43, 49, 73, 75, 96, 108, 110, 125, 129, 146, 160, 168, 179, 203, 204, 205, 208].

В зарубежной литературе был представлен ряд сообщений о случаях исследования плацент женщин с НКИ [149, 154, 188, 195, 213]. Плаценты были получены от матерей, родивших на сроках от 16 до 40 недель беременности, при этом 11 случаев заражения новой коронавирусной инфекцией у матерей диагностировали примерно во время родов, а у пяти – на более раннем этапе беременности. Сообщалось, что в двенадцати из 15 плацент в третьем триместре наблюдались признаки нарушения перфузии сосудов у матери (инфаркты ворсинок, агглютинация ворсинок или децидуальная артериопатия) [120, 195, 213].

Шейнс и др. изучили 16 плацент – 15 плацент были взяты от матерей,

родивших живых детей в третьем триместре, 1 плацента от родильницы, у которой имела антенатальная гибель плода во втором триместре беременности. Эти плаценты, по сравнению с контрольными образцами, показали повышенную распространенность децидуальной артериопатии и сосудистой мальперфузии и межворсинчатые тромбы. Кроме того, в плаценте с антенатальной гибелью плода наблюдался ворсинчатый отек и ретроплацентарная гематома [176].

Некоторые исследователи отрицают патоморфологические находки в плацентах. Утверждая, что в их выборке децидуальная васкулопатия не визуализировалась ни в одной из плацент пациентов с диагнозом коронавирусная инфекция [66, 77].

Из приведенного анализа литературы можно сделать выводы, что при НКИ в плацентах пациенток выявляются морфологические изменения как со стороны материнской, так и плодовой части плаценты в виде повреждения стромально-сосудистого компонента и воспалительно-иммунных процессов [6, 8, 20, 22, 30, 48, 49, 85, 195, 213], что требует дальнейшего изучения для прогнозирования и улучшения пренатальных исходов.

1.2 Плацента как орган

Плацента – внезародышевый орган, формирующийся во время беременности из двух компонентов:

- 1) плодного – ветвистого хориона и приросшим к нему амнионом;
- 2) материнского – deciduas basalis [43, 49].

При этом в плаценте нет нервов и лимфатических сосудов [43, 49].

С помощью плаценты устанавливается плацентарное кровообращение, позволяющее крови плода и крови матери обмениваться различными веществами [43, 49]. В числе этих веществ – кислород, т. к. оксигенация крови у плода происходит не в легких, а в плаценте [43, 49].

У человека плацента гемориального типа. Она состоит из двух частей [43, 49].

Стадии формирования плаценты

1 стадия – стадия формирования плаценты, включает в себя несколько этапов.

Формирование плаценты начинается, когда происходит контакт зародыша с эндометрием [44]. В этот момент начинает формироваться хорион из наружного слоя трофобласта и внутреннего слоя экстраэмбриональной мезодермы. Инвазия трофобласта, когда трофобласт мигрирует между клетками эндометрия, вызывая их некроз [44]. К 14-му дню начинается прелакунарный этап становления плаценты, в это время клетки трофобласта подразделяются на синцитиотрофобласт, ворсинчатый цитотрофобласт и вневорсинчатый трофобласт [44]. И к 8-й недели после оплодотворения происходит образование истинной плаценты. К концу I триместра завершается плацентация, устанавливаются маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки, но плацента остается незрелой в морфофункциональном отношении [44]. Процесс первичной плацентации завершается к 16-й недели беременности [44]. Также формируется фибриноид, который в первом триместре беременности играет скрепляющую роль для различных клеток [44].

2 стадия – зрелая плацента.

В этот период происходит вторая волна инвазии ворсин цитотрофобласта (с 16 по 20 неделю), затем с 20–28 неделю дифференциация и высокая синтетическая активность синцитиотрофобласта и до 34 недель формирование котиледонов, представленный стволовой ворсиной и ее разветвлениями [44]. Самая многочисленная разновидность ворсин – это терминальные ворсины. Их функция состоит в диффузии газов и питательных веществ от матери к плоду. По данным исследований Щеголева А. И. и соавторов, выявлено снижение и васкуляризации и уменьшения размера терминальных ворсин при преэклампсии [76]. После 20 недель беременности фибриноиду отводится барьерная роль [44].

3 стадия – старение плаценты.

Происходит замедление темпов прироста и инволютивные процессы [44]. После 35 недели беременности можно сказать, плацента сформирована и

доминирующим типом ворсин становятся терминальные. Очень важно отметить, что изменения, которые происходят при старении плаценты в норме, не оказывают отрицательного влияния на плод. А вот потеря способности ворсин к восстановлению может привести к гипоксии плода, т. к. он будет получать меньше питательных веществ из-за недостаточного количества терминальных ворсин [44].

Учитывая приведенные выше данные, мы разделили исследуемые группы на соответствующие срокам гестации до 16 недель беременности, когда воздействие инфекционного агента происходило на «незрелую» плаценту, с 17-й по 34-ю неделю беременности, когда НКИ воздействовала на «зрелую» плаценту и с 35-й по 42-ю неделю беременности инфекционный агент воздействовал на регрессирующую плаценту.

1.3 Патогенез осложнений беременности после перенесенной респираторной инфекции

Физиологическим состоянием в период гестации является снижение иммунной защиты [23, 24, 26, 35, 36, 107]. Как спрятать плод от иммунной защиты матери – иммуносупрессия, вот что выработал организм в процессе эволюции, это имеет важное биологическое значение, так как это основная защита плода от воздействия иммунной системы матери. Ведь давно известен факт, что плод на половину является чужеродным для женщины и иммунитетом воспринимается как антиген. Уменьшение бактерицидной активности плазмы, недостаточно адекватная реакция макроорганизма на проведение туберкулинового теста (например), снижение активности Т-клеточного ответа на воздействие инфекционных факторов является подтверждением снижения активности иммунной защиты беременных [2, 12, 24, 26, 89]. Также по данным из литературных источников известно, что у беременных отмечается снижение активности аутоиммунных заболеваний вплоть до их перехода в стадию ремиссии [2, 25, 26, 31, 37, 73, 88, 109]. Помимо естественной иммуносупрессии, в

организме беременных происходит существенная гормональная перестройка, которая также отчасти снижает способность макроорганизма к адаптации [2, 8, 22, 24, 26, 38, 151].

Известно, что во время гестации отмечается повышение концентрации прогестерона, α -фетопротейна и β -2-микроглобулина [23, 24, 26, 35]. Можно сделать вывод, так как у беременных происходит снижение защитного барьера организма, то они становятся более восприимчивыми к вирусам, вызывающим ОРВИ (аденовирусам), парагрипп, РС-вирус, грипп, а само заболевание может протекать тяжелее, чем у остальных групп пациентов, с формированием осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода [7, 24, 26, 35, 107]. Известно, что в организме беременных женщин происходят также и временные анатомические изменения: за счет роста плода, в третьем триместре беременности происходит углубление реберно-диафрагмального синуса и около половины беременных испытывают одышку, которая может быть выражена даже при обычных движениях [24, 26, 157]. Соответственно при минимальном изменении работы дыхательной системы, например на фоне вирусной инфекции, самочувствие беременных заметно ухудшается, что, скорее всего, обусловлено развитием гипоксического состояния [23, 24, 34, 35, 40, 51, 70, 90, 92, 106]. Как нам известно, при гипоксии запускается целый ряд патологических реакций, происходит образование большого количества свободных радикалов кислорода и, как следствие, молекулярной нестабильности, эти свободные радикалы существенно ухудшают основную функцию легких и плаценты – газообменную, что приводит к патологическим состояниям со стороны матери и плода [17, 24, 26, 30, 32]. В этой ситуации при возникновении вирусной инфекции формируется провоспалительная реакция [24, 26, 32, 47, 83, 104]. Как представлено в литературе, эта реакция обусловлена влиянием свободнорадикальных молекул кислорода на транскрипционные факторы, которые активируют гены, кодирующие синтез провоспалительных цитокинов [12, 21, 24, 26, 47, 104, 112]. Как итог, данное состояние, гипоксия, которая возникла при смещении анатомических структур в организме беременных, приводит к прогрессированию

на фоне присоединившейся вирусной инфекции, способствует развитию провоспалительной реакции вплоть до генерализованной формы [24, 26, 32, 63].

Хотя по данным некоторых авторов, несмотря на состояние физиологической иммуносупрессии, грипп и ОРВИ у беременных может протекать достаточно благоприятно [23, 24, 26]. Обычно, заболевание протекает в течение 2–5 дней и имеет доброкачественное течение. Клиническая картина может быть очень разнообразной, что, безусловно, определено определенными факторами: исходным состоянием иммунной системы беременной, серотипом вируса, а также наличием сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, заболеваний щитовидной железы, ожирения, сахарного диабета [14, 24, 26, 78, 84, 89, 95, 107, 108]. Учитывая скрытое течение инфекции на фоне иммуносупрессии, примечателен факт, что в развитии серьезных осложнений на фоне заболевания гриппом и ОРВИ имеет выраженное влияние позднее начало этиологической и патогенетической терапии. Т. е., осложнения и формирующаяся на этом фоне патология беременности могут значительно ухудшать состояние матери и плода [26, 107].

Вирусы, вызывающие ОРВИ и грипп, представляют опасность для беременных на всех этапах течения беременности. В современных источниках давно известен факт миграции вируса через плацентарный барьер, который должен защищать плод от внутриутробного инфицирования [26, 37, 83]. Попадая в кровь, вирус внедряется в межворсинчатое пространство, откуда мигрирует в ворсины хориона или плаценту [1, 26, 37, 110].

В I триместре беременности характерны, в частности для вируса гриппа, такие осложнения, как аномалии развития плода [26, 37, 83]. Пороки развития плода формируются на фоне выраженной вирусемии, которая особенно губительна в критические периоды беременности [7, 26]. Наиболее часто у новорожденных от матерей, перенесших грипп, выявляют хейлосхизис, который может быть изолированным или сочетающимся с волчьей пастью [26, 35]. Также вирус гриппа увеличивает частоту развития дефектов нервной трубки [24, 26]. В современной литературе найдены данные, что врожденные дефекты обусловлены

не самим влиянием вируса на процессы эмбриогенеза, а являются следствием гипертермии на фоне манифестации инфекции. Основой для данного утверждения стали результаты применения жаропонижающих средств у беременных во время заболевания: при проведении симптоматической терапии частота врожденных пороков была ниже, чем в группе, в которой препараты не принимались [25, 26, 88].

При возникновении заболевания беременных во II и III триместрах могут развиваться плацентарная недостаточность, маловодие, задержка роста плода, преэклампсия и другие состояния, нередко угрожающие жизни [18, 26, 37, 73, 78, 83, 121, 171, 213]. Наиболее часто встречающимся осложнением, возникающим в процессе гестации, является синдром потери плода, к которому относят его внутриутробную гибель, самопроизвольные аборты [26, 35, 64, 87, 168, 195]. Синдром потери плода обусловлен эмбриотоксическим влиянием вируса гриппа и нарушений маточно-плацентарного кровотока (очаговые кровоизлияния в пуповину и в базальную пластинку плаценты) [12, 26, 31, 35, 37, 73, 120].

Конечно, вероятность развития данных осложнений возможна и у неболевших беременных. Но после перенесенных ОРВИ или гриппа частота развития этих осложнений существенно выше, чем у остальных беременных [26, 110]. В современной литературе есть данные, что преждевременные роды у беременных с гриппом наступают в 3 раза чаще, а частота такого грозного осложнения, как антенатальная и перинатальная гибель плода, выше в 5 раз, чем в основной популяции [25, 26, 31, 176].

Таким образом, учитывая выраженные негативные влияния вируса гриппа на состояние здоровья беременных и исход беременности, ВОЗ включила беременных в группу риска развития тяжелого/осложненного течения инфекции [25, 26]. После проведенного анализа эпидемиологических данных было показано, что беременные в 4 раза чаще нуждаются в стационарном лечении, чем небеременные женщины. Кроме осложнений беременности во время или после заболевания у пациенток ухудшаются показатели соматического здоровья, особенно при наличииотягощенного анамнеза [26, 83, 89, 112, 127], что более чем

у 8 % беременных потребовало госпитализации по поводу гриппа в отделения интенсивной терапии [25, 26, 91].

Материалы данной главы отражены в следующих публикациях:

1. Оценка влияния COVID-19, перенесенной в различные сроки гестации, на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты /С. Ю. Боровая, А. В. Якимова, Т. А. Агеева, В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 3, № 1. – С. 17–28.
2. Новая коронавирусная инфекция беременных женщин: особенности течения беременности и возможности прогнозирования пневмонии новорожденных / С. Ю. Боровая, А. В. Якимова, В. А. Мудров, И. М. Поздняков // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 1. – С. 70–80.
3. Структурные изменения в плаценте женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию Covid-19(обзор литературы) / А. В. Якимова, С. Ю. Боровая, В. Р. Мухамедшина [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16, № 6. – С 732–743.

ГЛАВА 2 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведено наблюдательное описательное одномоментное исследование 113 беременных женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (с положительным тестом на SARS-CoV-2) в различные сроки гестации, чьи беременности закончились родами. В группу сравнения были включены 65 родильниц, имеющих отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 во время настоящей беременности.

Исследование проводили в период с 2021 по 2023 год на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор И. О. Маринкин) и ее клинических базах в ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» (главный врач, доктор медицинских наук, профессор И. М. Поздняков) и ГБУЗ НСО «Клинический родильный дом № 6» (главный врач, кандидат медицинских наук И. А. Геворкян).

Пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с законодательством РФ и этическими принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с изменениями, принятыми на 59-й Генеральной ассамблее WMA (Сеул, Южная Корея, 2008). Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 147 от 17.10.2022).

При обследовании и лечении беременных руководствовались приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (вступил в силу с 01.01.2021).

Всем женщинам проводилось общее и специальное акушерское

обследование в соответствии с действующими на момент исследования клиническими рекомендациями. Объем обследования и лечения при НКИ также соответствовал временным рекомендациями, действующим на момент диагностики НКИ у беременных (Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19»).

Диссертационное исследование включало эпидемиологический анализ, когортное исследование и рандомизированное клиническое исследование.

Исследование предполагало 2 этапа.

На 1 этапе было проведено эпидемиологическое исследование, в результате которого после сбора анамнеза и медицинской документации 6 548 беременных, которые родоразрешались в ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» и ГБУЗ НСО «Клинический родильный дом № 6» в период с октября 2021 г. по октябрь 2023 г., чьи роды закончились рождением живых детей.

Далее, учитывая минимальный объем общей выборки исследования, сформированной случайным образом из числа женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию за указанный период времени, был рассчитан с учетом уровня значимости (0,05), уровня мощности исследования (0,8), размера генеральной совокупности (40 000) и подтвержден при помощи номограммы Альтмана, а также путем использования методов Монте – Карло, в частности, модели подтверждающего факторного анализа. При определении объема выборки с помощью программы SPSS соблюдались три критерия:

- 1) остановка алгоритма происходила в случае отклонения значения более 10 % для любого параметра в модели;
- 2) стандартное смещение ошибки для параметра, для которого оценивалась мощность, не превышало 5 %;
- 3) оценка доверительных интервалов находилась в пределах от 0,91 до 0,98. При мощности исследования 0,8, стандартизированной разнице 0,5 для ординальных и 0,6 для непрерывных переменных, уровне значимости 0,05

минимальное число обследуемых составляет 130 человек. Минимальная численность исследуемых групп определена по формуле Лера и составила 25 человек.

Исследуемые группы сопоставимы по возрасту, антропометрическим параметрам и экстрагенитальной патологии. При проведении 1 скрининга и определения риска развития преэклампсии и ЗРП у всех исследуемых беременных, в том числе и в контрольной группе, риск был низкий.

На втором этапе исследования проведен сравнительный анализ:

- течения беременностей и родов;
- развития новорожденных;
- гистологического исследования плацент;
- иммуногистохимического исследования плацент.

Для проведения данного анализа было проведено деление на 3 группы по срокам гестации, когда беременная перенесла новую коронавирусную инфекцию (1 группа до 16 недель беременности, перенесли новую коронавирусную инфекцию – 25 пациенток; 2 группа 17–34 неделю беременности, болели новой коронавирусной инфекцией – 61 пациентка; 3 группа после 34 недели беременности, болели новой коронавирусной инфекцией 27 пациенток).

Критериями включения являлись:

- одноплодная спонтанно наступившая беременность;
- факт инфицирования новой коронавирусной инфекцией во время беременности, установленный путем идентификации антигена SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале;
- отсутствие заболевания коронавирусной инфекцией на момент родоразрешения;
- наличие доступной медицинской документации, включающей информацию в течение данной беременности, родов, состояние новорожденных, данных патологоанатомического и иммуногистохимического исследования последов;
- письменное информированное добровольное согласие на участие в

исследовании.

Критериями невключения явились:

- вероятный или сомнительный случай новой коронавирусной инфекции;
- отсутствие результата анализа на наличие новой коронавирусной инфекции во время настоящей беременности;
- предлежание и вращение плаценты;
- многоплодная беременность;
- самопроизвольный выкидыш;
- аномалии развития половых органов;
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- онкологические заболевания;
- аутоиммунные и ревматические болезни;
- туберкулез, ВИЧ-инфекция;
- психические заболевания;
- хронический алкоголизм;
- наркомания;
- наличие прочих инфекционных заболеваний на момент исследования;
- письменный отказ пациентки от участия в исследовании.

Метод выборки для 1-й, 2-й и 3-й групп был сплошной.

Для группы сравнения отобраны пациенты, не болевшие во время беременности новой коронавирусной инфекцией и имеющие отрицательный антиген SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале. Метод выборки для данной группы – случайный.

Критериями включения являлись:

- одноплодная спонтанно наступившая беременность;
- факт наличия отрицательного антигена SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале во время беременности;
- отсутствие заболевания коронавирусной инфекцией на момент родоразрешения;

- наличие доступной медицинской документации, включающей информацию течение данной беременности, родов, состояние новорожденных, данных патологоанатомического и иммуногистохимического исследования последов;
- письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения явились:

- вероятный или сомнительный случай новой коронавирусной инфекции;
- отсутствие результата анализа на наличие новой коронавирусной инфекции во время настоящей беременности;
- предлежание и вращение плаценты;
- многоплодная беременность;
- аномалии развития половых органов;
- самопроизвольный выкидыш;
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- онкологические заболевания;
- аутоиммунные и ревматические болезни;
- туберкулез, ВИЧ-инфекция;
- психические заболевания;
- хронический алкоголизм;
- наркомания;
- наличие прочих инфекционных заболеваний на момент исследования;
- письменный отказ пациентки от участия в исследовании.

Также на 2-м этапе разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ «Программа для прогнозирования пневмонии у новорожденных детей» и персонифицированные рекомендации по ведению беременных и новорожденных после перенесенного НКИ в зависимости от срока гестации, когда воздействовал инфекционный агент (Приложение А).

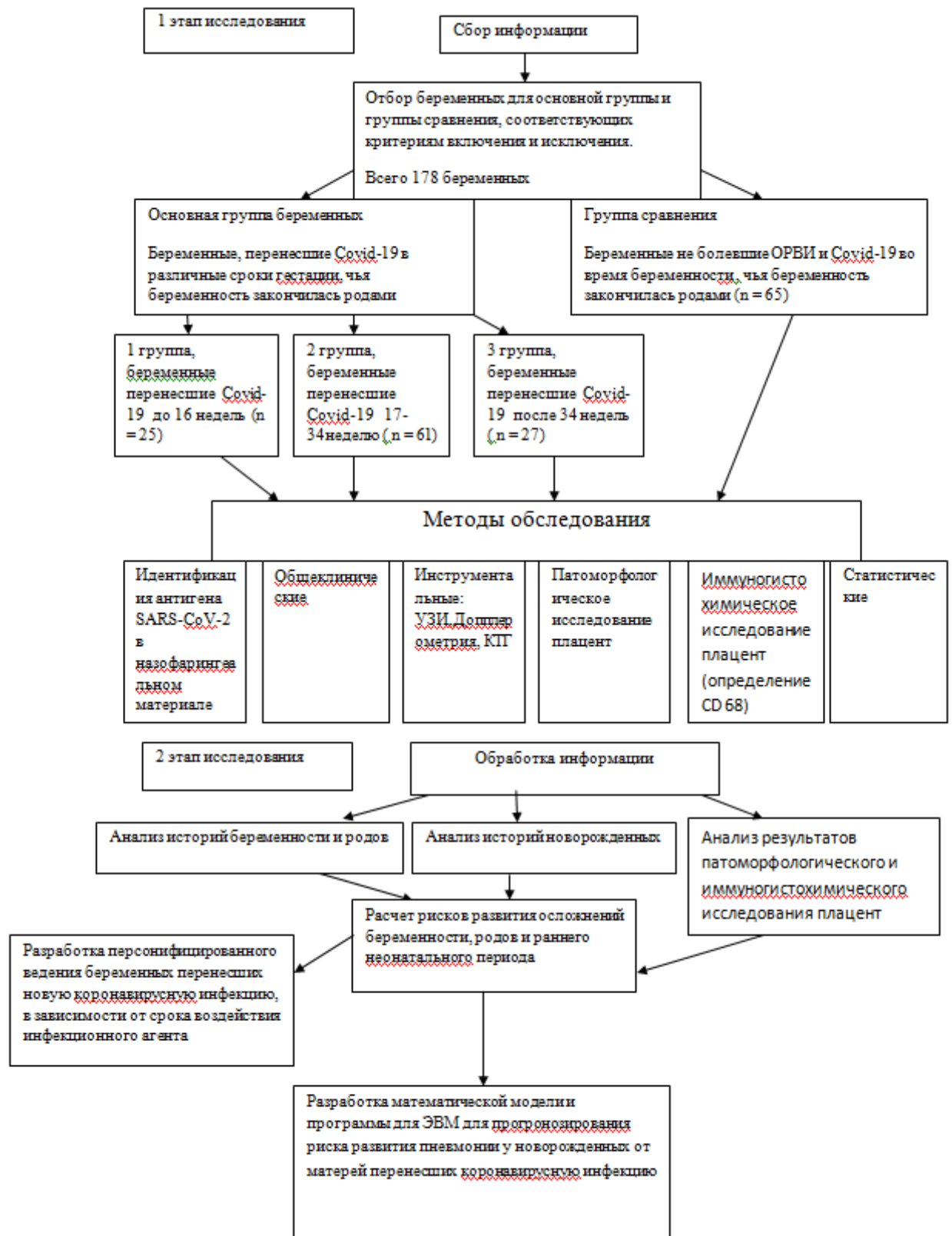


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Методы клинического обследования

Проведен анализ акушерско-гинекологический (гинекологического анамнеза, течения предыдущих беременностей, вес и состояние детей, рожденных в предыдущих беременностях, а также сопутствующей соматической патологии).

У обследуемых беременных был проведен анализ течения настоящей беременности, течения родов, осложнения течения беременности и родов, состояние новорожденного на 1-й и 5-й минутах жизни по шкале Апгар, состояние детей и исходы в раннем неонатальном периоде.

На каждую беременную заполняли разработанную автором исследовательскую карту (Приложение Б), которая включала данные анамнеза, объективного обследования, наружного акушерского исследования, результаты инструментальных, функциональных и общеклинических лабораторных исследований, а также результаты идентификации антигена SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале, данные макроскопического исследования последа морфометрического и гистохимического исследования плаценты, характеристики состояния новорожденных.

1) Семейный анамнез. Анамнез жизни.

В процессе детального изучения анамнеза пациенток учитывали соматические заболевания, аллергологический анамнез, перенесенные операции и травмы.

2) Антропометрия взята из медицинских документов.

3) Акушерское обследование.

В обменной карте при постановке на учет в женской консультации указано измерение основных и дополнительных размеров таза женщин. Далее по мере наблюдения в карте фиксировались ежедневные прибавки веса беременной, двигательная активность плода (у первобеременных с 20 недель гестации, у повторнобеременных с 16 недель гестации), окружность живота и высота дна матки в зависимости от срока беременности. С целью оценки микрофлоры влагалища брали мазок на флору согласно клиническим рекомендациям.

4) Акушерско-гинекологический анамнез.

При опросе беременной было записано становление менархе, особенности менструальной функции, число беременностей, исход беременностей, метод родоразрешения, здоровье детей от предыдущих родов.

Фиксировались вредные привычки, профессиональные вредности.

Также при сборе анамнеза устанавливали наличие бесплодия, мертворожденности в анамнезе, угрозы прерывания беременности, гинекологические заболевания, перенесенные оперативные вмешательства.

5) Течение настоящей беременности.

Тщательному анализу подвергалось течение беременности, учитывались все осложнения гестационного процесса. Определение срока беременности и предполагаемого срока родов осуществлялось по дате последней менструации, согласно данным ультразвукового исследования в 11 недель 0 дней – 13 недель 6 дней. Анализировали особенности течения беременности и родов у обследуемых женщин, при этом сравнивали показатели пациенток, перенесших НКИ в различные сроки гестации, оценивали частоту аномалий родовой деятельности, общую продолжительность родов, продолжительность безводного промежутка, характер и количество околоплодных вод, объем кровопотери, необходимость выполнения оперативных и акушерских пособий в родах, частоту осложнений раннего послеродового периода.

Фиксировали данные о наличии и частоте послеродовых осложнений (субинволюция матки, лохиометра, эндометрит, перитонит, расхождение швов на промежности либо на передней брюшной стенке).

6) Макроскопическое исследование плаценты.

Критериями оценки состояния компенсаторно-приспособительных характеристик плаценты являлись: масса плаценты (без оболочек и пуповины), вес плода, плодово-плацентарный коэффициент (ППК). В процессе исследования мы визуально оценивали наличие кальцинатов, инфарктов на плаценте. Рассчитывали ППК как отношение массы последа к массе плода, который в норме составляет 0,15–0,2; при ПН – 0,13–0,1; при воспалительном отеке плаценты > 0,2.

7) Состояние новорожденного.

Новорожденные сразу после рождения осмотрены неонатологом или детским реаниматологом, проведена оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте. При оценке новорожденных учитывали рост, вес, течение раннего неонатального периода. Акушерский травматизм: кефалогематома, перелом ключиц. Также анализировали течение раннего новорожденного периода: поступление в ОРИТН, осложнения раннего неонатального периода, такие как, аспирационный синдром, врожденная пневмония, ранние неонатальные судороги новорожденных, ранний неонатальный сепсис.

2.3 Морфологическое исследование плацент

На кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М. Я. Субботина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России под руководством профессора кафедры, д-ра мед. Наук Сажиной Т. В., проводили органомерию, макро- и микроскопическое исследование с оценкой соответствия структурных компонентов плаценты сроку гестации; акцентировали внимание на морфометрических маркерах плацентарной недостаточности, а также на степени их выраженности.

Исследование последов включало макро- и микроскопическое изучение тканевого материала [3, 84, 126, 156]. Для световой микроскопии забирали фрагменты центральной и парацентральной зон плацент, фиксировали в 10 %-ном растворе нейтрального формалина и проводили по стандартной методике, из парафиновых блоков на ротационном микротоме изготавливали срезы толщиной до 5 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином по стандартной методике [3, 53, 74, 84].

2.4 Иммуногистохимическое исследование плацент

Процедуру иммуногистохимического исследования проводили на базе лаборатории АНО «РЦ ВМТ» под руководством д-ра мед. наук, профессора, врача-патологоанатома Агеевой Т. А. Эта процедура адаптированную для данной лаборатории, выполняли в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководствах по иммуногистохимическим исследованиям [3, 126, 156], рекомендациями фирм-производителей. Перед проведением иммуногистохимического исследования приготовленные срезы депарафинировали и производили демаскировку антигенов тканей в PT Link модуле (Dako, Дания) в цитратном буфере (DewaxandHIERBufferH, pH 9.0) при температуре 95° в течение 60 минут. Затем блокировали эндогенную пероксидазу при помощи UV Hydrogen Peroxide Block (ThermoScientific, США), проводили протеиновый блок сывороткой UltraVisionProteinBlock (ThermoScientific, США). Для иммуногистохимической визуализации макрофагов использовали антиCD68-антитело (клон PG-M1 (Dako, Дания), полимерную систему детекции с пероксидазной меткой (ЭнВижн™ ФЛЕКС, ПХ, Dako). Последним этапом докрашивали ядра клеток гематоксилином [53, 74].

2.5 Статистический анализ

При проведении статистического анализа мы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (SAMPL) [216]. Минимальный объем общей выборки исследования, сформированной случайным образом из числа женщин, перенесших Новую коронавирусную инфекцию за указанный период времени, был рассчитан с учетом уровня значимости (0,05), уровня мощности исследования (0,8), размера генеральной совокупности (40 000) и подтвержден при помощи номограммы Альтмана, а также путем использования методов Монте-Карло, в частности,

модели подтверждающего факторного анализа. При определении объема выборки с помощью программы SPSS соблюдались три критерия: 1) остановка алгоритма происходила в случае отклонения значения более 10 % для любого параметра в модели; 2) стандартное смещение ошибки для параметра, для которого оценивалась мощность, не превышала 5 %; 3) оценка доверительных интервалов находилась в пределах от 0,91 до 0,98. При мощности исследования 0,8, стандартизованной разнице 0,5 для ординальных и 0,6 для непрерывных переменных, уровне значимости 0,05 минимальное число обследуемых составляет 130 человек. Минимальная численность исследуемых групп определена по формуле Лера и составила 25 человек.

Анализ нормальности распределения признаков, с учетом численности двух исследуемых групп равной менее 50 женщин, проводился путем оценки критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q_1 ; Q_3). Для сравнения четырех независимых групп по одному количественному признаку использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни с учетом поправки Бонферрони. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Сравнение независимых номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Учитывая наличие малых выборок, в ряде случаев применялась оценка критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие. При попарном сравнении независимых групп номинальных данных, учитывая количество ожидаемых наблюдений, в ряде случаев составляющее менее 5, использовали точный критерий Фишера (F). Для определения силы связи между номинальным признаком и исходом использовался критерий Крамера (V). Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистическая обработка результатов исследования

осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США)» [53, 74].

Для оценки риска развития пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ, применяли встроенный модуль NeuralNetworks программы SPSS Statistics Version 25,0 (IBM, США; лицензия № Z125-3301-14) [53, 74].

Материалы данной главы отражены в следующих публикациях:

1. Оценка влияния COVID-19, перенесенной в различные сроки гестации, на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты / С. Ю. Боровая, А. В. Якимова, Т. А. Агеева, В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 3, № 1. – С. 17–28.

2. Новая коронавирусная инфекция беременных женщин: особенности течения беременности и возможности прогнозирования пневмонии новорожденных / С. Ю. Боровая, А. В. Якимова, В. А. Мудров, И. М. Поздняков // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 1. – С. 70–80.

3. Структурные изменения в плаценте женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию Covid-19(обзор литературы) / А. В. Якимова, С. Ю. Боровая, В. Р. Мухамедшина [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16, № 6. – С 732–743.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп

3.1.1 Возрастная характеристика, характеристика по паритету беременностей и родов в исследуемых группах

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, паритету беременностей и родов (Таблица 1), что позволило считать правомочными сделанные впоследствии выводы.

В 1-й исследуемой группе возраст пациенток составлял 30,0 лет (30,0; 33,1), во 2-й исследуемой группе – 32,0 (30,3; 32,1) года, в 3-й исследуемой группе – 30,5 (29,3; 33,4) года, в группе сравнения – 30,0 (29,1; 30,8) лет ($H = 1,6$, $df = 3$, $p = 0,66$).

Данная беременность у пациенток 1-й исследуемой группы была 3,0 (2,0; 3,0), у 2-й исследуемой группы – 2,0 (2,0; 2,7), у 3-й исследуемой группы – 2,0 (2,0; 3,1), у группы сравнения – 2,0 (2,0; 2,9) ($H = 0,3$, $df = 3$, $p = 0,96$). У беременных 1-й исследуемой группы предстояли 2,0 (1,7; 2,1) роды, у 2-й исследуемой группы – 2,0 (1,9; 2,1) роды, у 3-й исследуемой группы – 2,0 (1,7; 2,0) роды, у группы сравнения – 2,0 (1,7; 2,0) роды ($H = 1,0$, $df = 3$, $p = 0,79$) [53, 74].

Таблица 1 – Возрастная характеристика, характеристика по паритету беременности и родов исследуемых групп [53, 74]

Параметры исследования	Группа контроля, n = 65	Исследуемые группы			Тестовая статистика Краскела – Уоллиса
		1	2	3	
		исследуемая группа, n = 25	исследуемая группа, n = 61	исследуемая группа, n = 27	
	к	1	2	3	
Возраст беременных, лет	30,00 (29,09; 30,78)	30,00 (30,00; 33,11)	32,00 (30,27; 32,05)	30,50 (29,26; 33,41)	H = 1,56, df = 3, p = 0,66
Текущая беременность по счету, абс. число	2,00 (2,00; 2,86)	3,00 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 2,72)	2,00 (2,00; 3,08)	H = 0,27, df = 3, p = 0,96
Текущие роды по счету, абс. число	2,00 (1,70; 2,00)	2,00 (1,68; 2,08)	2,00 (1,86; 2,14)	2,00 (1,69; 2,01)	H = 1,03, df = 3, p = 0,79

Как видно из Таблицы 1, исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, паритету родов [53, 74].

3.1.2 Срок гестации, когда беременные перенесли новую коронавирусную инфекцию, и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции в исследуемых группах

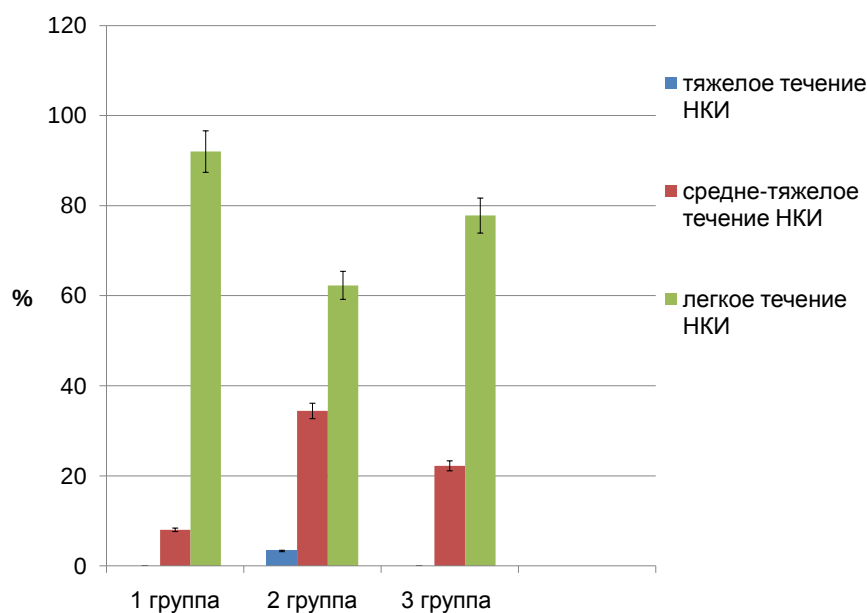
В 1-й исследуемой группе беременные перенесли НКИ в сроке гестации 14,0 (11,4; 14,0) недель, во 2-й исследуемой группе – 23,0 (22,5; 23,8) недель, в 3-й исследуемой группе – 36,0 (35,8; 36,5) недель (H = 91,9, df = 2, p < 0,001). Наличие статистически значимых различий при попарном сравнении срока гестации, в котором беременные исследуемых групп перенесли новую коронавирусную инфекцию, указывает на достаточную эффективность проведенного кластерного анализа.

На момент воздействия инфекционного агента SARS-CoV-2 срок гестации у пациенток 3-й исследуемой группы в 2,57 [2,56; 3,19] раза превышал таковой 1-й исследуемой группы ($U_{1-3} = 0,0$, $p_{1-3} < 0,001$) и в 1,57 [1,50; 1,62] раза – 2-й исследуемой группы ($U_{2-3} = 0,5$, $p_{2-3} < 0,001$); срок гестации у беременных 2-й исследуемой группы, тоже в 1,64 [1,60; 2,09] раза превышал таковой 1-й исследуемой группы ($U_{1-2} = 0,0$, $p_{1-2} < 0,001$) [53, 74].

Как видно из Таблицы 2, наличие значимости различий ($p < 0,001$) при попарном сравнении указанных средних сроков с помощью критерия Шеффе указывает на эффективность кластерного анализа, использованного на этапе планирования исследования с целью выделения групп исследования. [53,74].

Таблица 2 – Срок гестации, когда беременные перенесли НКИ, в исследуемых группах [53, 74]

Параметры исследования	Группа контроля, $n = 65$	Исследуемые группы			Тестовая статистика Краскела – Уоллиса
		1 исследуемая группа, $n = 25$	2 исследуемая группа, $n = 61$	3 исследуемая группа, $n = 27$	
	к	1	2	3	
Срок гестации, когда беременная болела НКИ, недель	—	14,00 (11,42; 14,00)	23,00 (22,46; 23,83)	36,00 (35,84; 36,46)	$H = 91,89$, $df = 2$, $p < 0,001$

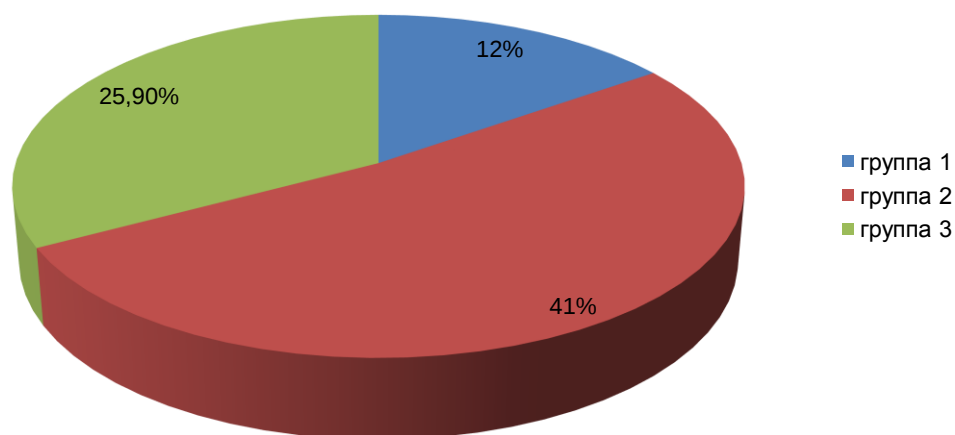


Примечание. * $-p = 0,03$.

Рисунок 2 – Степени тяжести НКИ в исследуемых группах

На Рисунке 2 и Таблице 3 представлено, что в 1-й исследуемой группе чаще НКИ протекало в легкой форме, а во 2-й и 3-й исследуемых группах, в сравнении с 1-й исследуемой группой, наиболее часто встречалось среднетяжелое течение НКИ ($V = 0,2$, $p = 0,03$), что, в свою очередь, косвенным образом указывает на снижение активности иммунного ответа по мере увеличения срока беременности, что отражено в Таблице 3 [53, 74].

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность.



Примечание: Значимость различий между группами по критерию Фишера: $p_{1-2} = 0,01$; $p_{1-3} = 0,3$; $p_{2-3} = 0,23$.

Рисунок 3 – Проведение антибактериальной терапии во время лечения НКИ в исследуемых группах

Как следует из Таблицы 3, статистически значимо чаще ДН возникала у беременных 1-й исследуемой группы, в сравнении с 3-й исследуемой группой. А различие между 1-й и 2-й исследуемыми группами по развитию ДН у беременных были незначимыми.

По частоте развития пневмонии можно отметить, что имеются статистически значимые различия между 1-й и 2-й исследуемыми группами, причем у беременных во 2-й исследуемой группе пневмония встречалась чаще (Таблица 3), как и проведение антибактериальной терапии (Рисунок 3). Также и применение НМГ статистически значимо чаще требовалось беременным во 2-й исследуемой группе.

В целом создается впечатление, что течение ковид-обусловленного инфекционного процесса у беременных во 2-й исследуемой группе

(17–34 неделю беременности) было более осложненным, в сравнении с беременными 1-й исследуемой группы.

Таким образом, в 1-й группе легкое течение новой коронавирусной инфекции имело место в 92,0 % (23 из 25) случаев, тогда как во 2-й и 3-й группах данный показатель был значимо ниже и составлял 62,3 % (38 из 61) и 77,8 % (21 из 27) случаев соответственно ($\chi^2 = 8,34$, $df = 2$, $p = 0,016$). Что касается среднетяжелого течения COVID-19, то оно наблюдалось у 8,0 % (2 из 25) пациентов 1-й группы, у 34,4 % (21 из 61) – 2-й группы и 22,2 % (6 из 27) – 3-й группы ($\chi^2 = 6,71$, $df = 2$, $p = 0,035$). Тяжелое течение заболевания не было зарегистрировано в 1-й и 3-й группах исследования, а во 2-й группе наблюдалось только в 3,3 % (2 из 61) случаев, что определило отсутствие статистически значимых различий исследуемых групп в отношении данного показателя ($\chi^2 = 1,68$, $df = 2$, $p = 0,43$). В отношении развития пневмонии у беременных определено, что 12,0 % (3 из 25) пациенток 1-й группы страдали от этого осложнения, что значительно меньше, чем во 2-й группе (37,7 %) и 3-й группе (22,2 %) ($\chi^2 = 6,9$, $df = 2$, $p = 0,03$). Следует отметить, что в 3-й группе, в отличие от 1-й и 2-й групп исследования, дыхательная недостаточность не развивалась даже на фоне пневмонии, что указывает на более благоприятное течение новой коронавирусной инфекции после 34 недель беременности.

3.1.3 Осложнения течения беременности после перенесенной новой коронавирусной инфекции в исследуемых группах

Учитывая представленные данные в Таблице 4, наиболее значимые различия имелись между 2-й исследуемой (беременные перенесли НКИ с 17 по 34 неделю беременности) группой и группой сравнения. Беременные, перенесшие НКИ до 34 недель беременности, а именно пациентки 1-й и 2-й исследуемых групп, наиболее часто имели такие осложнения беременности, как преэклампсия ($V = 0,29$, $p = 0,002$) и плацентарная недостаточность, проявляющаяся в виде маловодия ($V = 0,36$, $p < 0,001$) и задержки роста плода ($V = 0,24$, $p = 0,02$).

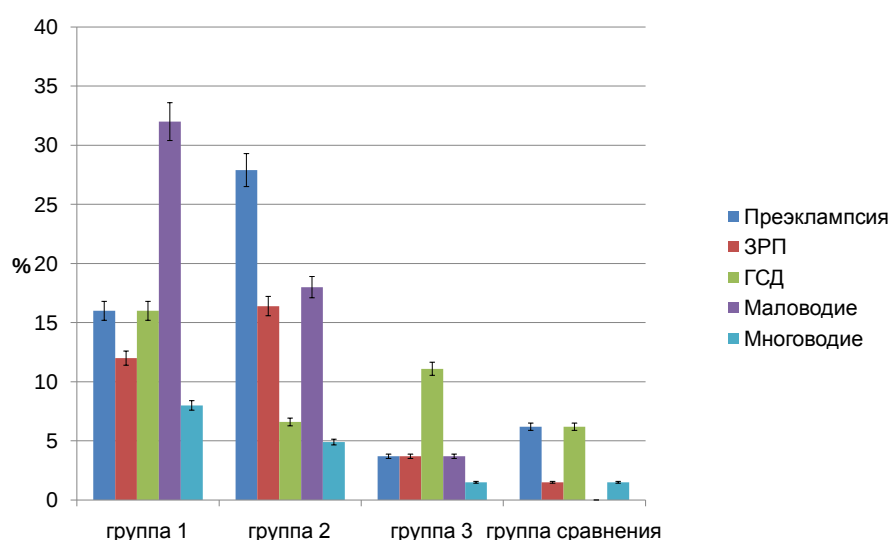
Влияние НКИ во время беременности обладает средней силой взаимосвязи с указанными осложнениями беременности, что, вероятно можно объяснить развитием эндотелиальной дисфункции [53, 74].

Таблица 4 – Сравнение структуры осложнений беременности у пациенток исследуемых групп [53, 74]

Осложнения текущей беременности	Исследуемые группы			Группа сравнения, n = 65	Тестовая статистика		
	1-я исследуемая группа, n = 25	2-я исследуемая группа, n = 61	3-я исследуемая группа, n = 27		χ^2 Пирсона	Фишера	
	1	2	3			0	*
Гестационный сахарный диабет	16,0 % (4/25)	6,6 % (4/61)	11,1 % (3/27)	6,2 % (4/65)	$\chi^2 = 2,5$, df = 3, p = 0,48.	p ₁₋₂ = 0,22; p ₁₋₃ = 0,7; p ₂₋₃ = 0,67.	p ₀₋₁ = 0,21; p ₀₋₂ = 1,0; p ₀₋₃ = 0,42.
Преэклампсия	16,0 % (4/25)	27,9 % (17/61)	3,7 % (1/27)	6,2 % (4/65)	$\chi^2 = 15,3$, df = 3, p = 0,002.	p ₁₋₂ = 0,28; p ₁₋₃ = 0,18; p ₂₋₃ = 0,01.	p ₀₋₁ = 0,21; p ₀₋₂ = 0,01; p ₀₋₃ = 1,0.
Маловодие	32,0 % (8/25)	18,0 % (11/61)	3,7 % (1/27)	0,0 % (0/65)	$\chi^2 = 27,6$, df = 3, p < 0,001.	p ₁₋₂ = 0,17; p ₁₋₃ = 0,01; p ₂₋₃ = 0,1.	p ₀₋₁ = 0,01; p ₀₋₂ = 0,001; p ₀₋₃ = 0,29.
Многоводие	8,0 % (2/25)	4,9 % (3/61)	0,0 % (0/27)	1,5 % (1/65)	$\chi^2 = 4,3$, df = 3, p = 0,23.	p ₁₋₂ = 0,63; p ₁₋₃ = 0,23; p ₂₋₃ = 0,55.	p ₀₋₁ = 0,19; p ₀₋₂ = 0,35; p ₀₋₃ = 1,0.
Задержка роста плода	12,0 % (3/25)	16,4 % (10/61)	3,7 % (1/27)	1,5 % (1/65)	$\chi^2 = 11,3$, df = 3, p = 0,01.	p ₁₋₂ = 0,75; p ₁₋₃ = 0,34; p ₂₋₃ = 0,16.	p ₀₋₁ = 0,06; p ₀₋₂ = 0,004; p ₀₋₃ = 0,5.
Примечание: * – попарное сравнение исследуемых групп, ** – попарное сравнение исследуемых групп с группой сравнения [74].							

Как видно из Таблицы 4, маловодие статистически значимо чаще развивалось в 1-й исследуемой группе по сравнению с 3-й исследуемой группой и группой сравнения, а ЗРП характерно и для 1-й и 2-й исследуемых групп.

Аналогичные результаты опубликованы Х. С. Рег с группой соавторов в 2021 г.: «у матерей с положительным результатом теста на SARS-CoV-2, чаще возникают такие осложнения, как задержка роста плода» [199]. Отечественные исследования также согласуются с выше приведенными данными. Коллеги из ФГБУ «Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества» в 2022 г. опубликовали исследование «Новая коронавирусная инфекция в I триместре беременности: перинатальные и материнские последствия», в котором показано, что у пациенток, перенесших НКИ в I триместре беременности, повышается риск гестационной артериальной гипертензии и «установлено снижение антропометрических показателей у плодов» [55].



Примечание: * – преэклампсия ($V = 0,29$, $p = 0,002$), маловодие ($V = 0,36$, $p < 0,001$) и задержка роста плода ($V = 0,24$, $p = 0,02$).

Рисунок 4 – Структура осложнений беременности у пациенток исследуемых групп

Как видно из Рисунка 4 и Таблицы 6, высокая вероятность развития преэклампсии и задержки роста плода после перенесенной НКИ наблюдалась только у пациенток 2-й группы исследования, а маловодия – как у пациенток 1-й группы, так и 2-й группы (Таблица 5).

Таблица 5 – Оценка вероятности развития осложнений беременности в группах исследования

Параметры оценки вероятности развития осложнений беременности	Сравнение группы сравнения с исследуемыми группами		
	1 группа	2 группа	3 группа
Вероятность развития преэклампсии			
Шанс найти фактор риска в исследуемой группе	0,190	0,354	0,038
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	0,066	0,066	0,066
Отношение шансов (OR)	2,905	5,401	0,587
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,751	0,588	1,142
Нижняя граница 95 % ДИ (CI)	0,667	1,705	0,063
Верхняя граница 95 % ДИ (CI)	12,658	17,109	5,504
Уровень значимости (p)	0,21	0,01	1,0
Вероятность развития задержки роста плода			
Шанс найти фактор риска в исследуемой группе	0,136	0,196	0,038
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	0,016	0,016	0,016
Отношение шансов (OR)	8,727	12,549	2,462
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,181	1,065	1,433
Нижняя граница 95 % ДИ (CI)	0,862	1,555	0,148
Верхняя граница 95 % ДИ (CI)	88,316	101,288	40,849
Уровень значимости (p)	0,06	0,004	0,5
Вероятность развития маловодия			
Шанс найти фактор риска в исследуемой группе	0,471	0,220	0,038
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Отношение шансов (OR)	> 47,1	> 22,0	> 3,800
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,095	1,061	1,433
Нижняя граница 95 % ДИ (CI)	3,520	1,758	0,148
Верхняя граница 95 % ДИ (CI)	257,673	112,738	40,849
Уровень значимости (p)	< 0,001	0,002	0,29

Влияние новой коронавирусной инфекции во время беременности обладает средней силой взаимосвязи с плацентарной недостаточностью, реализующееся ЗРП, что, вероятно, можно объяснить развитием эндотелиальной дисфункции на фоне НКИ, как представлено в литературных источниках [18, 34, 55, 74, 76, 102]. В группе сравнения и в 3-й исследуемой группе частота проявлений ПН была сопоставима ($F_{к-3} \geq 0,29$, $p_{к-3} > 0,05$). Что позволяет предполагать, что влияние на плод было опосредованным, через нарушение формирования и развития плаценты, а при воздействии коронавирусной инфекции на зрелую плаценту повреждение минимально и ПН до родов, как правило, не развивается [74]. Подобные наблюдения опубликованы и иностранными коллегами – Schawartz с соавторами в своих исследованиях 2021 г. доложили, что в связи с тем, что с ранних сроков беременности в развивающейся плаценте есть экспрессия ACE-2 рецепторов, то следует предполагать, что SARS-CoV-2 может проникать в плаценту и плод будет страдать опосредованно, в результате повреждения плаценты [191].

В научной литературе есть сведения об обнаружении SARS-CoV-2 в плаценте, а также признаков воспаления и хронического гистиоцитарного интервиллуизита, без уточнения гестационного срока, когда беременная перенесла новую коронавирусную инфекцию, что может быть морфологическим субстратом плацентарной недостаточности [147].

Результаты наших исследований показали, что уровень гестационного сахарного диабета в -й группе составил 16,0 % (4 из 25), во 2-й группе – 6,6 % (4 из 61), в 3-й группе – 11,1 % (3 из 27), а в группе сравнения – 6,2 % (4 из 65), что указывает на отсутствие статистически значимой разницы ($\chi^2 = 2,5$, $df = 3$, $p = 0,48$) между группами. По поводу преэклампсии, в 1-й группе данное состояние было зарегистрировано у 16,0 % (4 из 25), во 2-й группе – у 27,9 % (17 из 61), в 3-й группе – у 3,7 % (1 из 27), в группе сравнения – у 6,2 % (4 из 65), что свидетельствует о наличии статистически значимой разницы между группами ($\chi^2 = 15,3$, $df = 3$, $p = 0,002$). В отношении маловодия, в 1-й группе оно наблюдалось у 32,0 % (8 из 25), во 2-й группе – у 18,0 % (11 из 61), в 3-й группе –

у 3,7 % (1 из 27), а в группе сравнения – не наблюдалось, что указывает на наличие статистически значимой разницы ($\chi^2 = 27,6$, $df = 3$, $p < 0,001$). Что касается многоводия, то в 1-й группе оно было зарегистрировано у 8,0 % (2 из 25), во 2-й группе – у 4,9 % (3 из 61), в 3-й группе не было диагностировано, при этом в группе сравнения данный показатель составил 1,5 % (1 из 65), что указывает на отсутствие статистически значимой разницы ($\chi^2 = 4,3$, $df = 3$, $p = 0,23$). Задержка роста плода наблюдалась в 1-й группе в 12,0 % (3 из 25), во 2-й группе – в 16,4 % (10 из 61), в 3-й группе – в 3,7 % (1 из 27), в группе сравнения – в 1,5 % (1 из 65) случаев ($\chi^2 = 11,3$, $df = 3$, $p = 0,01$), что свидетельствует о наличии статистически значимой разницы между группами.

Высокая вероятность развития преэклампсии и задержки роста плода после инфицирования НКИ наблюдалась только у пациенток 2-й группы исследования, а маловодия – как у пациенток 1-й группы, так и 2-й группы (Таблица 6).

3.1.4 Особенности времени и методов родоразрешения в исследуемых группах

Как видно из данных Таблицы 6, можно сказать, что исследуемые группы в основном были сопоставимы между собой в рамках изучения особенностей методов родоразрешения. Но необходимо отметить, что у пациенток в 1-й исследуемой группе была выше частота экстренного оперативного родоразрешения в сравнении с 3-й исследуемой группой, которая, в свою очередь, в отличие от прочих групп исследования ($V = 0,3$, $p = 0,002$), сопоставима с группой сравнения ($p > 0,05$). Также беременные, перенесшие НКИ до 34 недель беременности, а это пациентки 1-й и 2-й исследуемых групп, имели выше частоту преждевременных родов ($V = 0,22$, $p = 0,03$) в отличие от 3-й исследуемой группы и группы сравнения [53,74], что тоже представлено в Таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение особенностей родоразрешения пациенток исследуемых групп [53, 74]

Особенности родоразрешения	Исследуемые группы			Группа сравнения, n = 65	Тестовая статистика		
	1 исследуемая группа, n = 25	2 исследуемая группа, n = 61	3 исследуемая группа, n = 27		χ^2 Пирсона	Фишера	
	1	2	3			*	**
Преждевременное родоразрешение	16,0 % (4/25)	16,4 % (10/61)	3,7 % (1/27)	3,1 % (2/65)	$\chi^2 = 9,3$, df = 3 , p = 0,03.	p ₁₋₂ = 1,0; p ₁₋₃ = 0,18; p ₂₋₃ = 0,16.	p₀₋₁ = 0,048; p₀₋₂ = 0,014; p ₀₋₃ = 1,0.
Самопроизвольные преждевременные роды	0,0 % (0/25)	3,3 % (2/61)	3,7 % (1/27)	3,1 % (2/65)	$\chi^2 = 1,6$, df = 3, p = 0,07.	p ₁₋₂ = 1,0; p ₁₋₃ = 1,0; p ₂₋₃ = 1,0.	p ₀₋₁ = 1,0 p ₀₋₂ = 1,0; p ₀₋₃ = 1,0.
Плановое оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение	16,0 % (4/25)	27,9 % (17/61)	22,2 % (6/27)	23,1 % (15/65)	$\chi^2 = 1,5$, df = 3, p = 0,68.	p ₁₋₂ = 0,19; p ₁₋₃ = 0,5; p ₂₋₃ = 0,79.	p ₀₋₁ = 0,57; p ₀₋₂ = 0,55; p ₀₋₃ = 1,0.
Экстренное оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение	32,0 % (8/25)	18,0 % (11/61)	3,7 % (1/27)	4,6 % (3/65)	$\chi^2 = 15,2$, df = 3 , p = 0,002.	p ₁₋₂ = 0,17; p₁₋₃ = 0,01; p ₂₋₃ = 0,1.	p₀₋₁ = 0,001; p₀₋₂ = 0,02; p ₀₋₃ = 1,0.
Экстренное оперативное влагалищное родоразрешение путем наложение Вакуум- экстрактора	8,0 % (2/25)	3,3 % (2/61)	0,0 % (0/27)	1,5 % (1/65)	$\chi^2 = 3,7$, df = 3, p = 0,3.	p ₁₋₂ = 0,58; p ₁₋₃ = 0,23; p ₂₋₃ = 1,0.	p ₀₋₁ = 0,19; p ₀₋₂ = 0,61; p ₀₋₃ = 1,0.

Примечание: * – попарное сравнение исследуемых групп, ** – попарное сравнение исследуемых групп с группой сравнения.

Показанием для экстренного оперативного родоразрешения в большинстве случаев явился дистресс плода, это осложнение родов чаще встречалось у пациенток 1-й и 2-й исследуемых групп ($V = 0,3$, $p = 0,002$): 32,0 % (8/25) и 18,0 % (11/61) соответственно ($\chi^2 = 15,24$, $df = 3$, $p = 0,002$). Частота развития дистресса плода у беременных, перенесших НКИ до 34 недель беременности (пациентки 1-й и 2-й исследуемых групп), при этом была сопоставима ($F_{1-2} = 0,17$, $p_{1-2} > 0,05$) [53, 74]. Следует отметить, что частота оперативного родоразрешения по поводу дистресса плода в группе сравнения (4/65) была меньше, чем у пациентов 1-й группы ($F_{к-1} = 0,001$, $p_{к-1} < 0,05$), но не отличалась статистически значимо от 3-й исследуемой группы, где был зарегистрирован только один случай дистресса ($F_{к-3} = 1,0$, $p_{к-3} > 0,05$). Частота экстренного кесарева сечения по поводу дистресса плода во 2-й исследуемой группе также превышала таковую контрольной группы ($F_{к-2} = 0,02$, $p_{к-2} < 0,05$) и не отличалась статистически значимо от 3-й группы ($F_{2-3} = 0,1$, $p_{2-3} > 0,05$) [53, 74]. Из чего можно сделать вывод, что при заболевании НКИ до 34 недель беременности, влияние инфекции на фето-плацентарный комплекс может проявиться отсрочено, в виде снижения толерантности плода к родовому акту [53, 74]. Влияние НКИ обладает средней силой взаимосвязи с частотой преждевременных родов ($V = 0,22$, $p = 0,03$), которая в группе контроля составляла 3,1 % (2/65), в 1-й группе – 16,0 % (4/25), во 2-й группе – 16,4 % (10/61), в 3-й группе – 3,7 % (1/27) от общего числа случаев родов ($\chi^2 = 9,34$, $df = 3$, $p = 0,03$) [53, 74]. Но необходимо понимать, что в большинстве случаев преждевременные роды были неспонтанные и связаны с необходимостью досрочного родоразрешения в связи с развитием осложнений беременности в виде декомпенсированной ПН и тяжелой преэклампсии. Самопроизвольные преждевременные роды имели место у 2 пациенток контрольной группы, 2 женщин 2-й группы и 1 пациентки, входящей в 3-ю группу исследования ($\chi^2 = 1,56$, $df = 3$, $p = 0,07$) [53, 74]. Учитывая, что осложненное течение беременности, наблюдали чаще у беременных женщин, перенесших НКИ, чем в группе сравнения, была рассчитана вероятность возникновения этих осложнений.

Пациентки 1-й группы были родоразрешены в экстренном порядке в 40,0 % (10 из 25), 2-й группы – в 21,3 % (13 из 61), 3-й группы – в 3,7 % (1 из 27), группы сравнения – в 6,1 % (4 из 65) случаев ($\chi^2 = 20,0$, $df = 3$, $p < 0,001$).

Высокая вероятность преждевременных родов и экстренного родоразрешения пациенток, после НКИ во время беременности, наблюдалась у пациенток 1-й и 2-й групп исследования (Таблица 7).

Таблица 7 – Оценка вероятности осложненного течения родов в группах исследования

Параметры оценки вероятности осложненного течения родов	Сравнение группы сравнения с исследуемыми группами		
	1 группа	2 группа	3 группа
Вероятность преждевременных родов			
Шанс найти фактор риска в исследуемой группе	0,190	0,196	0,038
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	0,032	0,032	0,032
Отношение шансов (OR)	6,000	6,176	1,212
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,902	0,797	1,247
Нижняя граница 95 % ДИ (CI)	1,024	1,295	0,105
Верхняя граница 95 % ДИ (CI)	35,148	29,465	13,950
Уровень значимости (p)	0,048	0,014	1,0
Вероятность экстренного оперативного родоразрешения			
Шанс найти фактор риска в исследуемой группе	0,667	0,271	0,038
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	0,066	0,066	0,066
Отношение шансов (OR)	10,167	4,130	0,587
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,658	0,603	1,142
Нижняя граница 95 % ДИ (CI)	2,799	1,266	0,063
Верхняя граница 95 % ДИ (CI)	36,927	13,478	5,504
Уровень значимости (p)	< 0,001	0,026	1,0

Из приведенных результатов в Таблице 7 видно, что уровень преждевременных родов составил 16,0 % (4 из 25) в 1-й группе, 16,4 % (10 из 61) во 2-й группе, 3,7 % (1 из 27) в 3-й группе, 3,1 % (2 из 65) в группе сравнения

($\chi^2 = 9,3$, $df = 3$, $p = 0,03$). Пациентки 1-й группы были родоразрешены в экстренном порядке в 40,0 % (10 из 25), 2-й группы – в 21,3 % (13 из 61), 3-й группы – в 3,7 % (1 из 27), группы сравнения – в 6,1 % (4 из 65) случаев ($\chi^2 = 20,0$, $df = 3$, $p < 0,001$).

Из вышесказанного следует, что при инфицировании НКИ в сроке беременности до 34 недель и возникновения впоследствии акушерских осложнений, увеличивается вероятность досрочного оперативного родоразрешения по абсолютным показаниям со стороны матери и плода (OR = 5,77 [95 % ДИ 1,6–20,85], $p = 0,007$) (течение тяжелой преэклампсии (OR = 5,71 [95 % ДИ 2,04–15,95], $p < 0,001$) и декомпенсация ПН (OR = 8,01 [95 % ДИ 1,75–36,65], $p = 0,005$) [53, 74]. А также, что частота экстренного оперативного родоразрешения (OR = 6,35 [95 % ДИ 2,29–17,62], $p < 0,001$) в родах по поводу дистресса плода выше у пациентов, перенесших НКИ до 34 недель беременности, что мы объяснили снижением толерантности плода к родовому акту [53, 74].

3.2 Характеристика новорожденных исследуемых групп

Течение раннего неонатального периода в сравниваемых группах имело некоторые отличия.

Таблица 8 – Весо-ростовые показатели и оценка по Апгар в исследуемых группах
(Данная Таблица опубликована в наших статьях [53, 74])

Параметры исследования	Группа контроля, n = 65	Исследуемые группы			Тестовая статистика Краскела – Уолиса
		1 исследуемая группа, n = 25	2 исследуемая группа, n = 61	3 исследуемая группа, n = 27	
	к	1	2	3	
Срок родоразрешения, недели	39,85 (39,27;39,85)	39,80 (37,61; 39,85)	39,14 (38,24; 39,15)	39,42 (38,91; 39,64)	H = 6,03, df = 3, p = 0,11
Вес новорожденного, г	3 400,00 (3 354,98; 3 502,95)	3 500,00 (2 991,96; 3 500,84)	3 410,00 (3 103,21; 3 410,43)	3 300,00 (3 223,53; 3 432,77)	H = 1,88, df = 3, p = 0,6.
Рост новорожденного, см	52,00 (51,68; 52,45)	52,00 (48,76; 51,72)	51,00 (49,57; 50,93)	52,00 (50,87; 52,01)	H = 4,27, df = 3, p = 0,22
Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты, баллы	8,00 (7,67; 8,00)	8,00 (6,97; 8,00)	8,00 (7,34; 8,00)	8,00 (7,34; 8,00)	H = 8,38, df = 3, p = 0,05.
Оценка по шкале Апгар в конце 5 минуты, баллы	8,00 (7,95; 8,02)	8,00 (7,75; 8,25)	8,00 (8,00; 8,31)	8,00 (8,00; 8,23)	H = 7,3, df = 3, p = 0,06

Если рассматривать группы по сроку гестации во время родоразрешения (Таблица 8), то он у пациенток 1-й исследуемой группы составил 39,8 (37,6; 39,9) недели, 2-й исследуемой группы – 39,1 (38,2; 39,2) недели, 3-й исследуемой группы – 39,4 (38,9; 39,6) недели, группы сравнения – 39,8 (39,3; 39,9) недели (H = 6,0, df = 3, p = 0,11). Вес при рождении у новорожденных в 1-й исследуемой группе, по факту взвешивания, был равен 3 500,0 (2 990,0; 3 500,0) г, во 2-й исследуемой группе – 3 410,0 (3 100,0; 3 410,0) г, в 3-й исследуемой группе – 3 300,0 (3 220,0; 3 430,0) г, в группе сравнения – 3 400,0 (3 355,0; 3 500,0) г (H = 1,9, df = 3, p = 0,6.); рост новорожденных, по факту измерения на момент

рождения, составлял 52,0 (48,8; 51,7) см, 51,0 (49,6; 50,9) см, 52,0 (50,9; 52,0) см и 52,0 (51,7; 52,4) см соответственно ($H = 4,3$, $df = 3$, $p = 0,22$), что тоже представлено в Таблице 8. Из приведенных данных в Таблице 8, создается впечатление, что отсутствовали дети с задержкой роста плода. Но при поквартильном подсчете в исследуемых группах, отмечается тенденция к замедлению роста и появление такого понятия, как маловесный плод к сроку гестации. Именно такой поквартильный подсчет и рекомендуется в клиническом протоколе «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)».

Новорожденные оценены по шкале Апгар в конце первой минуты следующим образом: в 1-й исследуемой группе оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 8,0 (7,0; 8,0) баллов, во 2-й исследуемой группе – 8,0 (7,3; 8,0) баллов, в 3-й исследуемой группе – 8,0 (7,7; 8,0) баллов, в группе сравнения – 8,0 (7,7; 8,0) баллов ($H = 8,4$, $df = 3$, $p = 0,05$); в конце 5-й минуты – 8,0 (7,8; 8,2) баллов, 8,0 (8,0; 8,1) баллов, 8,0 (8,0; 8,2) баллов и 8,0 (7,9; 8,0) баллов соответственно ($H = 7,3$, $df = 3$, $p = 0,06$).

Отсутствие статистически значимых различий между группами в оценке состояния новорожденного по шкале Апгар обусловлено низкой численностью исследуемых групп. Однако, при анализе корреляционных зависимостей между оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар в конце 1-й и 5-й минут и сроком гестации, на котором женщина перенесла НКИ нами не получено статистически значимых результатов: коэффициенты корреляции равны 0,159 (95 % ДИ 0,156; 0,162, $p = 0,09$) и $-0,028$ (95 % ДИ $-0,029$; $-0,027$, $p = 0,77$) соответственно. Данный факт объясняется тем, что оценка по шкале Апгар отражает лишь базовые показатели реактивности ребенка на момент рождения, но не в полной мере отражает его состояние [53, 74, 179].

Мекониальная аспирация наблюдалась у 16,0 % (4 из 25) новорожденных в 1-й группе, что говорит «о значимой роли НКИ, перенесенной в сроке гестации менее 16 недель в нарушении толерантности плода к родовому акту [53, 74].у

3,3 % (2 из 61) – во 2-й группе и не имела места в 3-й группе и группе сравнения ($\chi^2 = 12,9$, $df = 3$, $p = 0,005$).

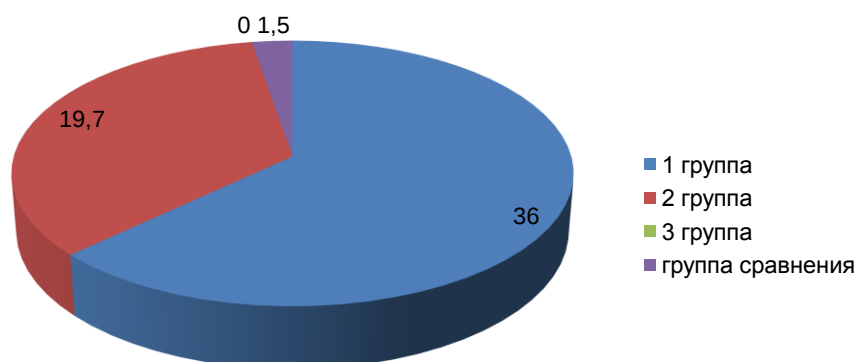
Пневмония некоронавирусной этиологии была наиболее распространенной патологией у новорожденных 1-й группы, где её частота составила 28,0 % (7 из 25), в то время как во 2-й группе этот показатель составил 8,2 % (5 из 61), в 3-й группе и группе сравнения пневмония у новорожденных не развивалась. Различия оказались статистически значимыми ($\chi^2 = 23,7$, $df = 3$, $p < 0,001$).

Поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) в 1-й группе имело место в 36,0 % (9 из 25), во 2-й группе – в 19,7 % (12 из 61), в 3-й группе случаи поступления не наблюдались, в группе сравнения – в 1,5 % (1 из 65) случаев ($\chi^2 = 29,7$, $df = 3$, $p < 0,001$). Новорожденные от матерей, перенесших НКИ до 34 недель беременности (пациентки 1-й и 2-й исследуемых групп), как видно на Рисунке 5, поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии, по сумме показаний составили 36,0 % (9/25) и 19,7 % (12/61) соответственно ($\chi^2 = 29,66$, $df = 3$, $p < 0,001$). Также показаниями для поступления новорожденных в ОРИТН явились: дыхательная недостаточность, обусловленная врожденной пневмонией, аспирационный синдром, недоношенность, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела, течение раннего неонатального сепсиса.

В отношении ранней неонатальной смертности статистически значимых различий обнаружено не было: в 1-й группе она встречалась в 8,0 % (2 из 25), во 2-й группе – в 3,3 % (2 из 61), в 3-й группе и группе сравнения случаев ранней неонатальной смертности не было зафиксировано ($\chi^2 = 6,7$, $df = 3$, $p = 0,08$).

Высокая вероятность меконияльной аспирации и развития пневмонии наблюдалась у новорожденных только 1-й группы исследования, а поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных – как в 1-й группе, так и во 2-й группе исследования (Таблица 9).

Кефалогематомы чаще встречались у новорожденных 1-й исследуемой группы после самопроизвольных родов.



Примечание: * Вероятность поступления в ОРИТН для новорожденных 1,2 исследуемых групп в сравнении с группой сравнения выше (OR 36,0 и 15,67 соответственно и $p < 0,001$).

Рисунок 5 – Частота госпитализации новорожденных исследуемых групп в
ОРИТН

Следует отметить, что группа сравнения и 3-я исследуемая группа были сопоставимы по течению раннего неонатального периода, что подтверждает предположение о незначительном влиянии НКИ на плацентарную систему после 34 недель беременности (Таблица 9) [53].

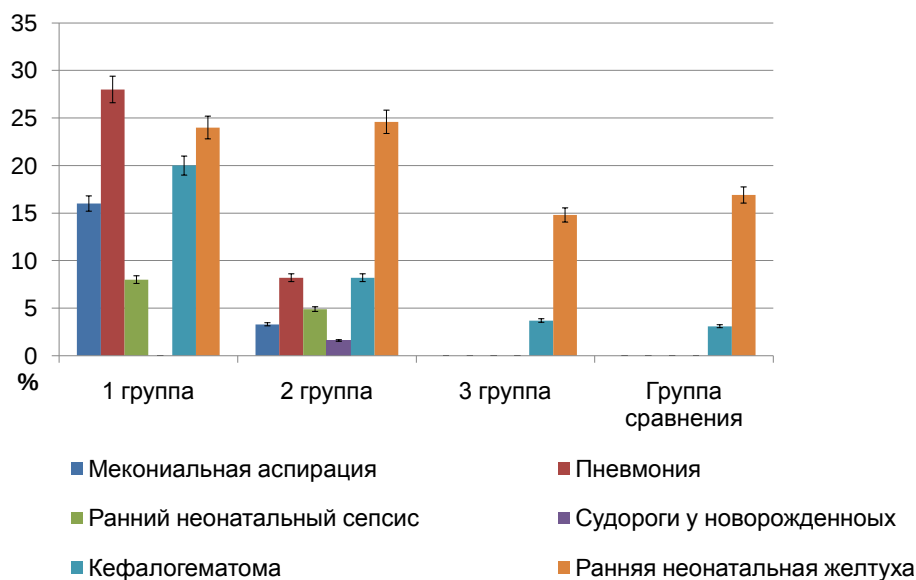
Таблица 9 – Сравнение особенностей течения раннего неонатального периода в исследуемых группах [53]

Особенности течения раннего неонатального периода	Исследуемые группы			Группа сравнения, n = 65	Тестовая статистика		
	1 исследуемая группа, n = 25	2 исследуемая группа, n = 61	3 исследуемая группа, n = 27		χ^2 Пирсона	Фишера	
	1	2	3			*	**
Аспирационный синдром	16,0 % (4/25)	3,3 % (2/61)	0,0 % (0/27)	0,0 % (0/65)	$\chi^2 = 12,9$, df = 3, p = 0,005.	p ₁₋₂ = 0,06; p ₁₋₃ = 0,05; p ₂₋₃ = 1,0.	p ₀₋₁ = 0,005 ; p ₀₋₂ = 0,23; p ₀₋₃ = 1,0.
Ранняя неонатальная желтуха	24,0 % (6/25)	24,6 % (15/61)	14,8 % (4/27)	16,9 % (11/65)	$\chi^2 = 1,9$, df = 3, p = 0,6.	p ₁₋₂ = 1,0; p ₁₋₃ = 0,49; p ₂₋₃ = 0,4.	p ₀₋₁ = 0,55; p ₀₋₂ = 0,38; p ₀₋₃ = 1,0.
Судороги у новорожденных	0,0 % (0/25)	1,6 % (1/61)	0,0 % (0/27)	0,0 % (0/65)	$\chi^2 = 2,1$, df = 3, p = 0,54.	p ₁₋₂ = 1,0; p ₁₋₃ = 1,0; p ₂₋₃ = 1,0.	p ₀₋₁ = 1,0; p ₀₋₂ = 0,48; p ₀₋₃ = 1,0.
Кефалогематома	20,0 % (5/25)	8,2 % (5/61)	3,7 % (1/27)	3,1 % (2/65)	$\chi^2 = 7,0$, df = 3, p = 0,07.	p ₁₋₂ = 0,15; p ₁₋₃ = 0,09; p ₂₋₃ = 0,66.	p₀₋₁ = 0,02 ; p ₀₋₂ = 0,26; p ₀₋₃ = 1,0.

Продолжение Таблицы 9

[illegible]

Как видно из Таблицы 9 и Рисунка 6, у новорожденных из 1-й и 2-й исследуемых групп статистически значимо чаще выявлена пневмония в раннем неонатальном периоде, что потребовало госпитализации таких новорожденных в ОРИТН.



Примечание: Мекониальная аспирация у новорожденных 1-й исследуемой группы ($V = 0,29$, $p = 0,001$), пневмония у новорожденных 1-й и 2-й исследуемых групп ($V = 0,37$, $p < 0,001$).

Рисунок 6 – Особенности течения раннего неонатального периода в исследуемых группах

Таблица 10 – Оценка вероятности осложненного течения раннего неонатального периода в группах исследования

Параметры оценки вероятности осложненного течения раннего неонатального периода	Сравнение группы сравнения с исследуемыми группами		
	1 группа	2 группа	3 группа
Вероятность мекониальной аспирации у новорожденных			
Шанс найти фактор риска в исследуемой группе	0,190	0,034	< 0,001
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Отношение шансов (OR)	> 19,000	> 3,400	NaN
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,146	0,885	Infinity
Вероятность мекониальной аспирации у новорожденных			
Нижняя граница 95 % ДИ (CI)	1,290	0,091	NaN
Верхняя граница 95 % ДИ (CI)	115,210	2,930	NaN
Уровень значимости (p)	0,005	0,23	1,0
Вероятность развития пневмонии у новорожденных			
Шанс найти фактор риска в исследуемой группе	0,389	0,089	< 0,001
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Отношение шансов (OR)	> 38,9	> 8,9	NaN
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,102	1,111	Infinity
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2,871	0,648	NaN
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	215,727	50,390	NaN
Уровень значимости (p)	0,001	0,176	1,0
Вероятность поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных			
Шанс найти фактор риска в исследуемой группе	0,563	0,245	< 0,001
Шанс найти фактор риска в группе сравнения	0,016	0,016	0,016
Отношение шансов (OR)	36,000	15,673	> 2,462
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	1,091	1,058	1,433
Нижняя граница 95 % ДИ (CI)	4,247	1,970	0,148
Верхняя граница 95 % ДИ (CI)	305,192	124,668	40,849
Уровень значимости (p)	0,001	0,001	1,0
Примечание: Где NaN- notanumber – специальное значение, которое относится к числовому типу данных и возвращается, когда функция не может вернуть результат вычисления.			

Касательно других осложнений течения раннего неонатального периода (Рисунок 6) статистически значимых различий выявлено не было. Третья исследуемая группа и группа контроля мало отличаются по течению раннего неонатального периода.

С учетом полученных результатов можно сделать вывод, что порогом гестации, при котором нивелируется как прямое, так и опосредованное влияние новой коронавирусной инфекции на фетоплацентарный комплекс, является срок равный 34 неделям.

Таким образом, при сравнении особенностей течения раннего неонатального периода между исследуемыми группами, в ходе настоящего исследования было показано, что у новорожденных, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию до 34 недель беременности, статистически значимо увеличивается вероятность развития меконияльной аспирации (OR = 6,9 [95 % ДИ 1,01–58,54], $p = 0,03$), некоронавирусной пневмонии (OR = 14,76 [95 % ДИ 1,88–116,13], $p < 0,001$), а также необходимость лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (OR = 29,4 [95 % ДИ 3,86–224,13], $p < 0,001$), что, между тем, статистически значимо не сказывалось на вероятности ранней неонатальной смертности (OR = 4,44 [95 % ДИ 0,49–40,53], $p = 0,11$). Именно пневмония некоронавирусной этиологии и ее осложнения являлись основной причиной смерти новорожденных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (4 случая).

3.2.1 Оценка риска развития пневмонии у новорожденных исследуемых групп

Учитывая отсутствие различий частоты ранней неонатальной смертности в исследуемых группах, этот показатель является основным для оценки качества как акушерской, так и неонатологической помощи. Следует отметить, что ранняя неонатальная смертность наблюдалась только у новорожденных, имеющих пневмонию и находящихся в ОРИТН. Однако между ранней неонатальной

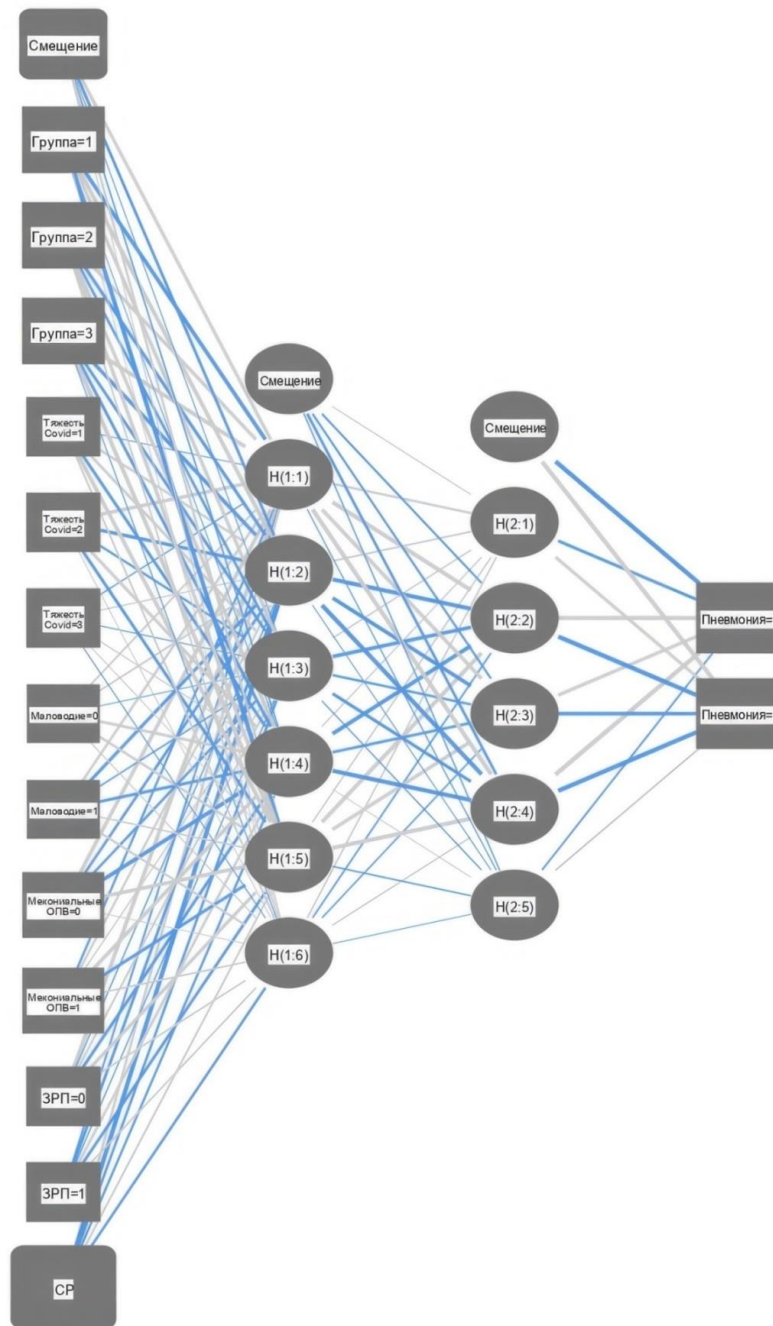
смертностью и поступлением новорожденного в ОРИТН имеется более слабая сила взаимосвязи в сравнении с фактом развития пневмонии и смертью новорожденного (0,4 vs 0,56 соответственно [53]). Значит для предотвращения смертности новорожденных у матерей, перенесших во время беременности НКИ, необходимо разработать технологию, позволяющую прогнозировать развитие пневмонии у новорожденных [53].

В нашем исследовании для оценки риска развития пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ, применяли встроенный модуль NeuralNetworks программы SPSS Statistics Version 25,0 (IBM, США; лицензия № Z125-3301-14). Наиболее статистически значимые особенности течения беременности и родов были включены в качестве входных нейронов в архитектуру многослойного персептрона, обучение которого позволило прогнозировать развитие пневмонии у новорожденных детей от матерей, перенесших во время беременности НКИ [53].

Для создания модели прогноза была выбрана процедура многослойного персептрона. Число входных нейронов составило 13 единиц, в качестве входных нейронов выступали параметры исследования (срок гестации, на котором беременная перенесла НКИ; тяжесть течения перенесенной НКИ; наличие маловодия и задержки роста плода, характер околоплодных вод; срок гестации при родоразрешении), тк эти показатели имели статистически значимые различия при сравнении изучаемых групп новорожденных. Учитывая число входных нейронов, было решено включить в архитектуру многослойного персептрона 2 скрытых слоя. Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 7 и 6 соответственно, и позволяющее при этом максимально эффективно прогнозировать интересующий исход (наличие или отсутствие пневмонии у новорожденных детей) [53].

Для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов с последующим слоем значений данных объектов в обоих скрытых слоях использовалась сигмоидная функция активации. В качестве функции активации в выходном слое

также выступал сигмоид, так как данная функция определена для действительных переменных и переводит их в диапазон $(0; 1)$, что соответствует дизайну исследования (определение вероятности развития пневмонии у новорожденного). В качестве функции ошибки выступала сумма квадратов. Выходной слой содержал 2 целевые (зависимые) переменные (наличие или отсутствие пневмонии у новорожденного). Архитектура разработанной нейронной сети представлена на Рисунке 7 [53].



Примечание: Группа = 1 – пациентка относится к группе женщин, перенесших НКИ на сроке гестации до 16 недель, Группа = 2 – на сроке гестации от 17 до 34 недель, Группа = 3 – на сроке после 34 недель беременности; Тяжесть НКИ 1 – у пациентки имело место легкое течение НКИ, Тяжесть НКИ = 2 – среднетяжелое течение НКИ, Тяжесть НКИ = 3 – тяжелое течение НКИ; Мекониальные ОПВ – выход мекония в околоплодные воды; ЗРП – задержка роста плода; СР – срок родоразрешения, Н – нейроны, входящие в скрытые слои [53].

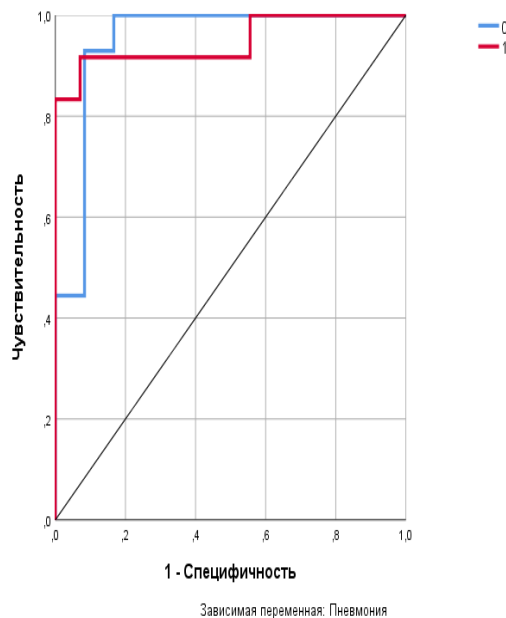
Рисунок 7 – Структура многослойного персептрона, позволяющего прогнозировать развитие пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ [53]

3.2.2 Результаты прогноза пневмонии у новорожденных детей

Точность прогноза разработанной модели составила 98,2 % (чувствительность – 83,0 %, специфичность – 100,0 %; площадь под кривой (ROC-AUC) = 0,92 (95 %CI = 0,79–1,00; $p < 0,001$). Учитывая точность прогноза близкую к 100 %, можно сделать вывод, что разработанная нейронная сеть обладает достаточным функционалом [53].

В нормированном пространстве площадь под ROC-кривой эквивалентна вероятности, что нейронная сеть присвоит больший вес случайно выбранной положительной сущности, чем случайно выбранной отрицательной, поэтому наглядная оценка площади под соответствующими ROC-кривыми также представляет практический интерес (Рисунок 8) [53].

Информативность нейросетевого анализа данных в прогнозировании пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ, представлена ROC-анализом (Рисунок 8) [53].



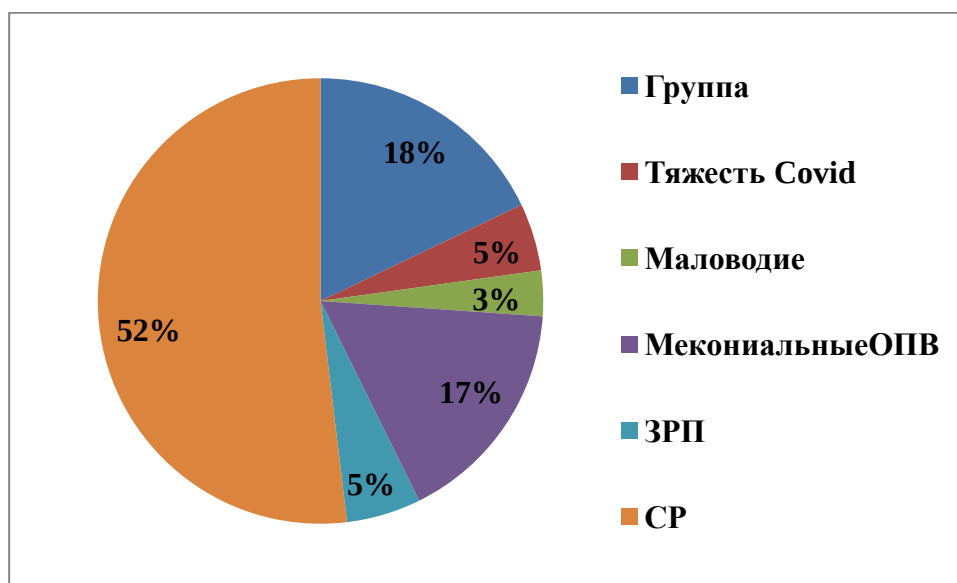
Примечание: Пневмония – пневмония у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ; площадь под кривой (AUC) = 0,92 [95 %CI = 0,79–1,00] [53].

Рисунок 8 – ROC-анализ вероятности развития пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ [53]

Проведено тестирование нейронной сети на выборке, состоящей из 29 новорожденных у матерей, перенесших во время беременности НКИ, процент неверных предсказаний составил 6,9 % (2/29), что превышает погрешность обучаемой нейронной сети. Возможно, такие результаты связаны, с низкой численностью тестируемой выборки (29 новорожденных) [53].

Тестовая выборка являлась подмножеством общей выборки и была сформирована с целью оценки производительности модели машинного обучения. В данном случае, тестовая выборка была сформирована из общей выборки методом RandomSplit. Этот метод подразумевает случайное распределение объектов (например, наблюдений или примеров) из общей выборки в тестовую и обучающую выборки, что позволяет избежать систематических ошибок и обеспечивает репрезентативность тестовой выборки.

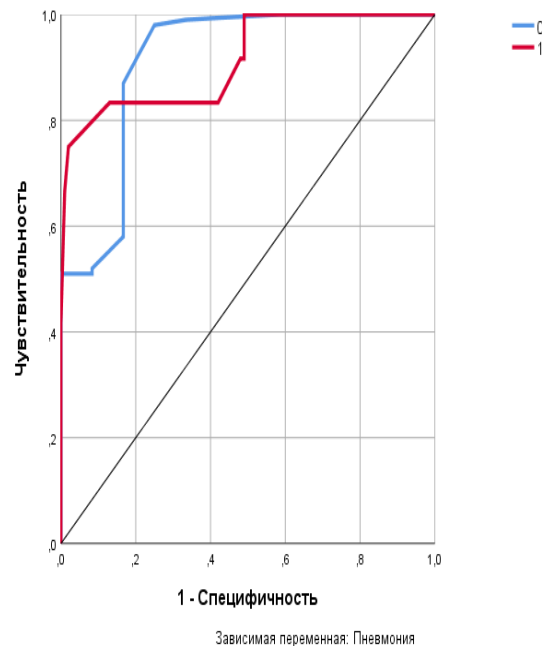
Важность изучаемых параметров в структуре разработанной нейронной сети, позволяющей прогнозировать развития пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ, отражена на Рисунке 9 [53].



Примечание: Группа – группы исследуемых в зависимости от срока гестации, на котором беременная перенесла НКИ; Тяжесть НКИ – тяжесть течения НКИ у беременной; Меконияльные ОПВ – меконияльное окрашивание околоплодных вод; ЗРП – задержка роста плода; CP – срок родоразрешения женщины. [53].

Рисунок 9 – Важность изучаемых параметров в структуре разработанной нейронной сети [53]

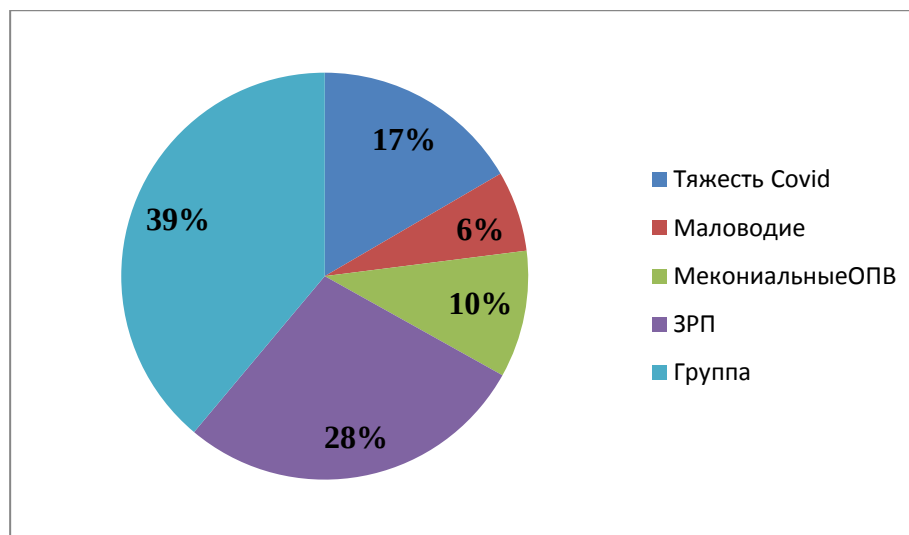
Необходимо отметить тот факт, что при удалении из структуры нейронной сети срока родоразрешения женщины, точность прогноза снижается только до 95,5 %, что указывает на не менее значимую роль НКИ и осложненного течения беременности в генезе пневмонии у новорожденных. Для наглядности снижения информативности нейронной сети проведен ROC-анализ (Рисунок 10) [53].



Примечание: Пневмония – пневмония у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ; площадь под кривой (AUC) = 0,83 [95 %CI = 0,66–0,99] [53].

Рисунок 10 – ROC-анализ вероятности развития пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ (без учета срока родоразрешения женщины) [53]

А вот при исключении срока родоразрешения, наиболее важным нейроном в структуре нейронной сети становится срок гестации, на котором беременная перенесла НКИ (Рисунок 11) [53].



Примечание: Группа – группы исследуемых в зависимости от срока гестации, на котором беременная перенесла НКИ; Тяжесть НКИ – тяжесть течения НКИ у беременной; Мекониальные ОПВ – мекониальное окрашивание околоплодных вод; ЗРП – задержка роста плода [53].

Рисунок 11 – Важность изучаемых параметров в структуре нейронной сети, не учитывающей срок родоразрешения женщины [53]

На сегодняшний день в литературных источниках представлено большое количество исследований разного качества, направленных на изучение особенностей течения беременности и перинатальных исходов после перенесенной НКИ. Однако, количество научных изысканий, посвященных изучению вероятности развития пневмонии у детей, рожденных матерями, перенесшими во время беременности новую коронавирусную инфекцию, представлено очень мало. В некоторых исследованиях авторы не исключают возможности передачи инфекции от матери к плоду, другие – указывают на невозможность такой передачи [150, 161, 197]. Результаты систематического обзора, включающего 324 случая НКИ во время беременности, свидетельствуют об отсутствии достаточного количества данных, позволяющего сделать объективные выводы в отношении тяжести заболевания или специфических осложнений НКИ у беременных женщин, а также вертикальной передачи, перинатальных и неонатальных осложнений [53, 74]. «Однако, согласно

результатам исследования Doratt B. M. et al. (2023), даже легкое или бессимптомное течение НКИ, вне зависимости от возможности вертикальной передачи, приводит к изменению транскрипционного и функционального состояния иммунных клеток, циркулирующих как в кровотоке плода, так и в плаценте» [116]. Данный факт может объяснять повышенную восприимчивость легочной ткани новорожденного или плода к некоторым инфекционным агентам. Инфицирование беременной НКИ сопряжено с увеличением количества Т- и В-клеток памяти и неклассических форм моноцитов в пуповинной крови. Однако иммунный ответ Т- и В-клеток памяти *Ex vivo* на стимуляцию был ослаблен, что свидетельствует о толерантном состоянии [53, 209]. Безусловно, данные патологические изменения усугубляет недоношенность новорожденного за счет незрелости морфо-функциональных систем [50, 53, 79].

Нейросетевой анализ данных – метод, позволяющий на основании комплексной оценки срока гестации, на котором беременная перенесла новую коронавирусную инфекцию, тяжести течения перенесенного заболевания, развития маловодия и задержки роста плода, характера околоплодных вод, а также срок гестации при родоразрешении, прогнозировать развитие некоронавирусной пневмонии у новорожденного с точностью 98,2 %.

Точность прогноза разработанной модели составила 98,2 % (чувствительность – 83,0 %, специфичность – 100,0 %; площадь под кривой (ROC-AUC) = 0,92 (95 %CI = 0,79–1,00; $p < 0,001$). Учитывая точность прогноза близкую к 100 %, можно сделать вывод, что разработанная нейронная сеть обладает достаточным функционалом [53].

В зарубежной литературе опубликовано исследование, проведенное 2021 г. с участием 17 беременных женщин, которое тоже показало, что НКИ потенциально может привести к преждевременным родам и пневмонии у новорожденных [118]. Общеизвестным фактом можно считать зависимость между патологическими изменениями плаценты, приводящими к нарушению ее функций и некоторыми заболеваниями плода – например ЗРП, дистрессом. В связи с этим было запланировано и проведено морфологическое и иммуногистохимическое

исследование плацент с целью выявления характерных изменений структуры плаценты, которые могли прямо или косвенно быть причиной перинатальных осложнений.

3.3 Морфологические особенности плацент женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки гестации и в группе контроля

Как было доложено в нашей статье, результаты гистологического исследования последов свидетельствуют о большей тропности коронавируса SARS-CoV-2 к плаценте в сравнении с плодом, при этом наиболее выраженные структурные изменения определялись при гистологическом исследовании последов у пациенток 1-й и 2-й исследуемых групп (Таблица 11) [74].

Таблица 11 – Результаты гистологического анализа последов в исследуемых группах, результаты данной Таблицы опубликованы в нашей статье [74]

Параметры исследования	Группа контроля, n = 65	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
	К	1 исследуемая группа, n = 25	2 исследуемая группа 2, n = 61	3 исследуемая группа 3, n = 27	Краскела – Уоллиса	Манна – Уитни	
		1	2	3		сравнение с группой контроля	сравнение исследуемых групп
Объемная плотность капилляров, %	15,10 (14,81; 15,10)	17,50 (16,98; 18,15)	13,80 (13,61; 13,99)	14,50 (14,37; 14,79)	H = 68,1, df = 3, p < 0,001	U_{к-1} = 256,0, p_{к-1} < 0,001 U_{к-2} = 709,5, p_{к-2} < 0,001 U_{к-3} = 506,5, p_{к-3} = 0,001	U₁₋₂ = 174,5, p₁₋₂ < 0,001 U₁₋₃ = 102,0, p₁₋₃ < 0,001 U₂₋₃ = 413,5, p₂₋₃ < 0,003
Объемная плотность соединительной ткани, %	32,10 (31,50; 32,42)	24,20 (22,88; 24,20)	25,40 (25,19; 25,56)	26,40 (25,75; 26,94)	H = 121,18, df = 3, p < 0,001	U_{к-1} = 15,0, p_{к-1} < 0,001 U_{к-2} = 63,0, p_{к-2} < 0,001 U_{к-3} = 122,0, p_{к-3} < 0,001	U₁₋₂ = 392,0, p₁₋₂ < 0,001 U₁₋₃ = 118,5, p₁₋₃ < 0,001 U₂₋₃ = 501,0, p₂₋₃ = 0,003

Продолжение Таблицы 11

Параметры исследования	Группа контроля, n = 65	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		1 исследуемая группа, n = 25	2 исследуемая группа 2, n = 61	3 исследуемая группа 3, n = 27	Краскела – Уоллиса	Манна – Уитни	
	К	1	2	3		сравнение с группой контроля	сравнение исследуемых групп
Объемная плотность синцитиотрофобласта, %	25,10 (24,70; 25,30)	24,60 (24,20; 25,72)	22,80 (22,53; 23,07)	24,80 (23,80; 24,85)	H = 36,6, df = 3, p < 0,001	U _{к-1} = 804,5, p _{к-1} = 0,94; U_{к-2} = 806,0, p_{к-2} < 0,001 U _{к-3} = 709,0, p _{к-3} = 0,15	U₁₋₂ = 391,5, p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 284,5, p ₁₋₃ = 0,33 U₂₋₃ = 441,0, p₂₋₃ = 0,001
Объемная плотность межворсиначатого пространства, %	22,30 (21,43; 22,55)	33,50 (32,71; 34,56)	34,80 (34,40; 35,20)	33,10 (32,49; 33,77)	H = 124,04, df = 3, p < 0,001	U_{к-1} = 34,0, p_{к-1} < 0,001 U_{к-2} = 13,5, p_{к-2} < 0,001 U_{к-3} = 20,5, p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 607,5, p ₁₋₂ = 0,14 U ₁₋₃ = 275,0, p ₁₋₃ = 0,25 U₂₋₃ = 457,0, p₂₋₃ = 0,001

Продолжение Таблицы 11

Параметры исследования	Группа контроля, n = 65	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		1 исследуемая группа, n = 25	2 исследуемая группа 2, n = 61	3 исследуемая группа 3, n = 27	Краскела – Уоллиса	Манна – Уитни	
	К	1	2	3		сравнение с группой контроля	сравнение исследуемых групп
Объемная плотность межворсинчатого фибри- ноида (Ф), %	0,20 (0,20; 0,25)	4,10 (4,07; 4,81)	1,80 (1,80; 2,17)	1,20 (1,20; 1,60)	H = 140,83, df = 3, p < 0,001	U_{к-1} = 0,0, p_{к-1} < 0,001 U_{к-2} = 49,5, p_{к-2} < 0,001 U_{к-3} = 0,0, p_{к-3} < 0,001	U₁₋₂ = 114,0, p₁₋₂ < 0,001 U₁₋₃ = 6,0, p₁₋₃ < 0,001 U₂₋₃ = 529,5, p₂₋₃ = 0,008
Количество капилляров в ворсине, абс. число	3,81 (3,75; 3,81)	3,10 (3,08; 3,63)	3,80 (3,71; 3,86)	3,80 (3,53; 3,98)	H = 8,05, df = 3, p = 0,045	U_{к-1} = 508,5, p_{к-1} = 0,006 U _{к-2} = 1812,0, p _{к-2} = 0,41 U _{к-3} = 860,0, p _{к-3} = 0,88.	U₁₋₂ = 498,0, p₁₋₂ = 0,012 U ₁₋₃ = 242,5, p ₁₋₃ = 0,08 U ₂₋₃ = 816,5, p ₂₋₃ = 0,95

Продолжение Таблицы 11

Параметры исследования	Группа контроля, n = 65	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		1 исследуемая группа, n = 25	2 исследуемая группа 2, n = 61	3 исследуемая группа 3, n = 27	Краскела – Уоллиса	Манна – Уитни	
	К	1	2	3		сравнение с группой контроля	сравнение исследуемых групп
Количество синцитиокапиллярных мембран (СКМ), абс. число	3,06 (3,04; 3,08)	1,40 (1,20; 1,52)	0,90 (0,83; 0,94)	1,60 (1,44; 1,65)	H = 136,42, df = 3, p < 0,001	U_{к-1} = 0,0, p_{к-1} < 0,001 U_{к-2} = 0,0, p_{к-2} < 0,001 U_{к-3} = 0,0, p_{к-3} < 0,001	U₁₋₂ = 440,5, p₁₋₂ = 0,002 U ₁₋₃ = 278,0, p ₁₋₃ = 0,27 U₂₋₃ = 198,5, p₂₋₃ < 0,001
Процент образования СКМ от капилляров, %	82,80 (82,36; 82,89)	36,00 (35,06; 36,00)	24,60 (24,39; 24,81)	25,40 (24,92; 25,81)	H = 147,63, df = 3, p < 0,001	U_{к-1} = 0,0, p_{к-1} < 0,001 U_{к-2} = 0,0, p_{к-2} < 0,001 U_{к-3} = 0,0, p_{к-3} < 0,001	U₁₋₂ = 0,0, p₁₋₂ < 0,001 U₁₋₃ = 0,0, p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 9,5, p ₂₋₃ = 0,04

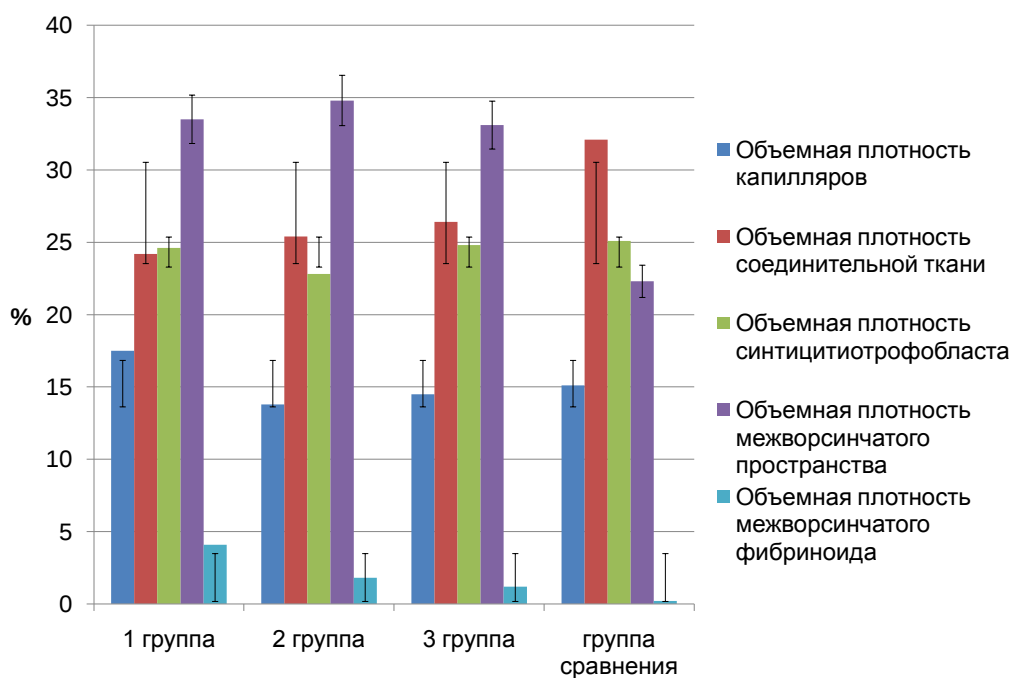
Продолжение Таблицы 11

Параметры исследования	Группа контроля, n = 65	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		1 исследуемая группа, n = 25	2 исследуемая группа 2, n = 61	3 исследуемая группа 3, n = 27	Краскела – Уоллиса	Манна – Уитни	
	К	1	2	3		сравнение с группой контроля	сравнение исследуемых групп
Количество СП (симпластических почек), абс. число	0,35 (0,35; 0,40)	0,60 (0,54; 0,66)	0,50 (0,48; 0,52)	0,50 (0,49; 0,55)	H = 38,49, df = 3, p < 0,001.	U_{к-1} = 325,0, p_{к-1} < 0,001 U_{к-2} = 965,0, p_{к-2} < 0,001 U_{к-3} = 393,0, p_{к-3} < 0,001	U₁₋₂ = 577,5, p₁₋₂ = 0,07 U₁₋₃ = 289,5, p₁₋₃ = 0,37 U₂₋₃ = 729,5, p₂₋₃ = 0,38
Процент ворсин, имеющих СП, %	38,20 (37,95; 38,45)	,20 (57,96; 61,64)	54,90 (54,17; 55,83)	52,50 (51,; 53,93)	H = 129,26, df = 3, p < 0,001	U_{к-1} = 3,0, p_{к-1} < 0,001 U_{к-2} = 2,5, p_{к-2} < 0,001 U_{к-3} = 1,0, p_{к-3} < 0,001	U₁₋₂ = 440,5, p₁₋₂ = 0,002 U₁₋₃ = 138,0, p₁₋₃ < 0,001 U₂₋₃ = 610,0, p₂₋₃ = 0,05

Окончание Таблицы 11

Параметры исследования	Группа контроля, n = 65	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		1 исследуемая группа, n = 25	2 исследуемая группа 2, n = 61	3 исследуемая группа 3, n = 27	Краскела – Уоллиса	Манна – Уитни	
	К	1	2	3		сравнение с группой контроля	сравнение исследуемых групп
Диаметр ворсин, мкм	38,90 (38,80; 39,00)	31,40 (29,22; 31,82)	26,30 (24,60; 26,34)	28,50 (27,89; 29,10)	H = 129,83, df = 3, p < 0,001	U_{к-1} = 76,0, p_{к-1} < 0,001 U_{к-2} = 0,0, p_{к-2} < 0,001 U_{к-3} = 0,0, p_{к-3} < 0,001	U₁₋₂ = 307,0, p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 219,0, p 1-3 = 0,03 U₂₋₃ = 437,5, p₂₋₃ < 0,001
Толщина СТФ, мкм	3,21 (3,19; 3,21)	4,10 (3,60; 4,10)	3,70 (3,68; 3,72)	3,80 (3,71; 4,06)	H = 74,45, df = 3, p < 0,001	U_{к-1} = 492,5, p_{к-1} = 0,004 U_{к-2} = 0,0, p_{к-2} < 0,001 U_{к-3} = 356,0, p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 716,0, p ₁₋₂ = 0,65 U ₁₋₃ = 327,0, p ₁₋₃ = 0,85 U ₂₋₃ = 637,0, p ₂₋₃ = 0,09

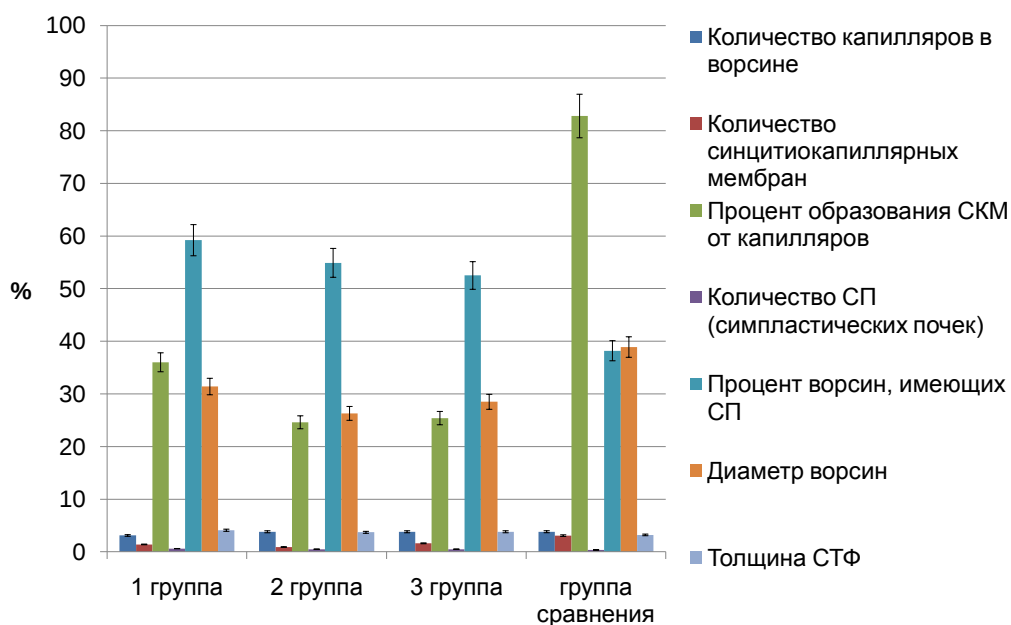
Как видно из Таблицы 11, исследуемые группы отличались от группы контроля по всем параметрам гистологического исследования последов ($p < 0,001$), кроме объемной плотности синцитиотрофобласта и количества капилляров терминальных ворсин, что также представлено на Рисунке 12 [74].



Примечание: * исследуемые группы отличались от группы контроля по всем параметрам гистологического исследования последов ($p < 0,001$).

Рисунок 12 – Результаты морфологического исследования последов [74]

Для плацент пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию, было характерно наличие интервиллита, по этому показателю различия были статистически значимы для всех групп в сравнении с контрольной ($p < 0,001$) [74]. Такое наблюдение согласуется с результатами исследований иностранных коллег: микроскопическое исследование показало массивное отложение фибрина в периворсинчатом пространстве, хронический гистиоцитарный интервиллезный васкулит и некроз трофобласта [198].



Примечание: * исследуемые группы отличались от группы контроля по всем параметрам гистологического исследования последов ($p < 0,001$).

Рисунок 13 – Результаты морфологического исследования последов [74]

На Рисунках 12 и 13 представлено, что между «группам статистически значимы различия были между 1-й и 2-й группами ($p < 0,001$). Объемная плотность синцитиотрофобласта группы контроля статистически значимо отличалась только от 2-й группы исследования ($p_{к-2} < 0,001$): в группе контроля она была выше в 1,10 [1,07; 1,12] раза. Данное обстоятельство может быть связано с большей частотой развития пневмонии во 2-й исследуемой группе: 37,7 % (23/61) vs 12,0 % (3/25) в 1-й группе и 22,2 % (6/27) в 3-й группе ($\chi^2 = 6,89$, $df = 2$, $p = 0,03$) [74]. Количество капилляров в терминальных ворсинах плацент группы контроля статистически значимо отличалось только от 1-й группы исследования ($p_{к-1} = 0,006$): в 1-й группе она была ниже в 1,23 [1,03; 1,24] раза, что может говорить о том, что НКИ, перенесенная до 16 недель беременности, способствует возникновению нарушения ангиогенеза и первичной ПН [74]. Между тем, следует отметить, что объемная плотность капилляров в 1-й группе, в отличие от 2-й и

3-й групп исследования, превышала таковую контрольной группы в 1,16 [1,12; 1,23] раза ($p_{к-1} < 0,001$), что свидетельствует об активизации механизмов в организме женщины, направленных на компенсацию первичной плацентарной недостаточности (сосудистый тип компенсации) [74, 209]. Кроме того, данное обстоятельство может быть связано с высокой частотой развития дыхательной недостаточности у пациенток 1-й группы: 36,0 % (9/25) vs 21,3 % (13/61) во 2-й группе и 0,0 % (0/27) в 3-й группе ($\chi^2 = 15,53$, $df = 2$, $p < 0,001$) [74]. По мнению Щеголева А. И. и соавторов, увеличение плотности синцитиотрофобласта наряду с увеличением количества синцитиальных узлов в концевых ворсинках плацент указывает на наличие предплацентарной гипоксии у пациенток, перенесших НКИ [74, 200]. Между тем, авторы указывают, что для беременных с НКИ характерно увеличение количества капилляров в ворсинках плацент в сравнении с группой контроля, что не согласуется с результатами нашего исследования [74, 200].

В исследовании, в еще «доковидное» время, было задокументировано повышенное содержание субхориального и межворсинчатого фибриноида в плаценте, связанное с гипоксией матери [201]. Сосудистые изменения плаценты в сочетании с воспалительным процессом, вызванным НКИ в плаценте, могут привести к тяжелым последствиям. НКИ часто приводит к тяжелой гипоксемии во время беременности, что влияет на распределение кислорода в плаценте, поскольку оно зависит от кровотока в матке, фетоплацентарной системы и насыщения кислородом матери [163]. Гипоксию и ишемию в плаценте можно выявить по увеличению количества синцитиальных узелков. Гипоксия, вызванная НКИ, может привести к нарушению развития кровеносных сосудов, кровоснабжения, а также развития плаценты, что может иметь пагубные последствия для растущего плода [178]. Такое нарушение кровоснабжения и оксигенации из-за НКИ представляет особый интерес, поскольку во время беременности потребность в кислороде значительно возрастает, поэтому при таком комплексном воздействии неизбежно нарушение снабжения плаценты кислородом [116].

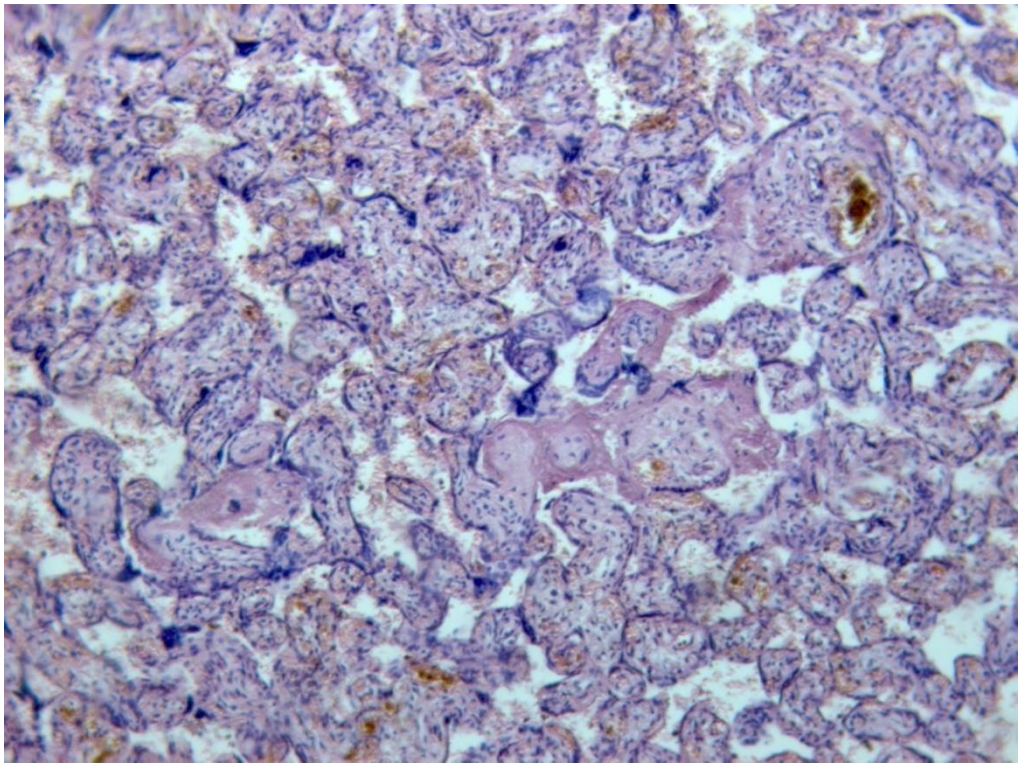


Рисунок 14 – Плацента рожениц группы 1. Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 100

Толщина синцитиотрофобласта выше, чем в группе контроля.

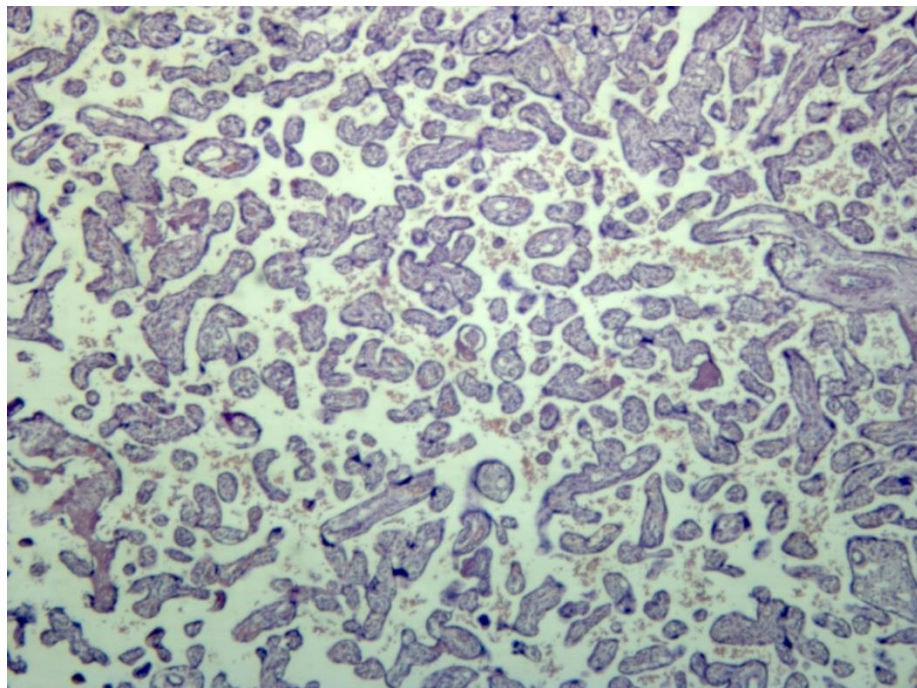


Рисунок 15 – Плацента рожениц группы 1. Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 100

Толщина синцитиотрофобласта выше, чем в группе контроля.

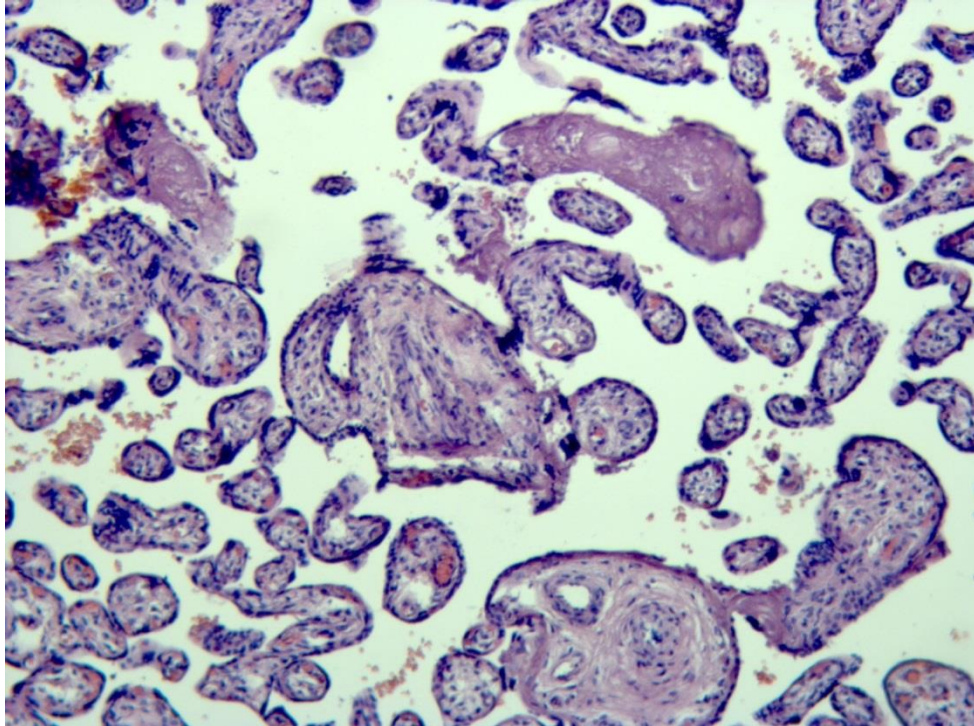


Рисунок 16 – Плацента рожениц группы 2. Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 100

Количество симпластических почек выше, чем в группе контроля.
Увеличенное количество капилляров в ворсинах.

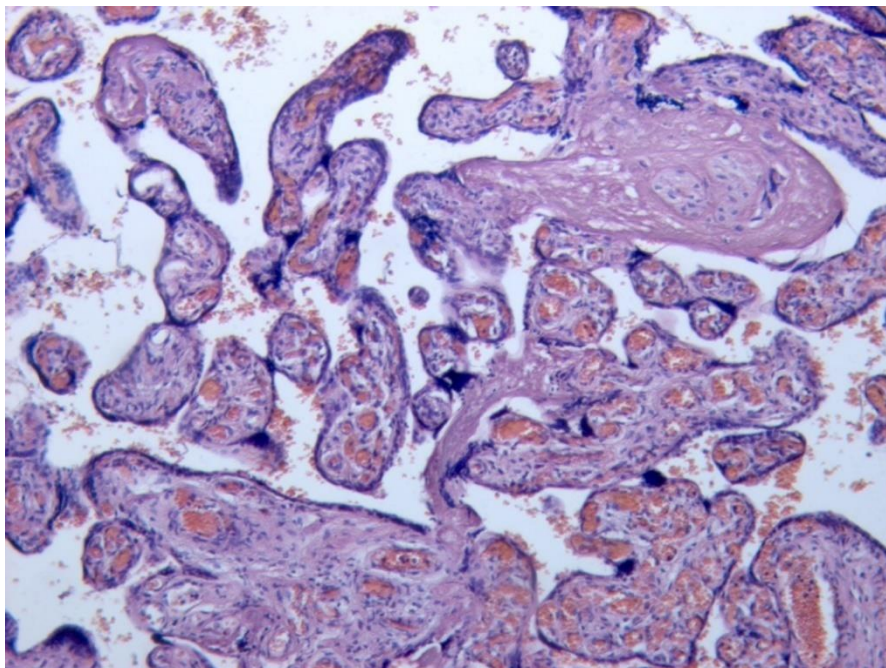


Рисунок 17 – Плацента рожениц группы 2.Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 40

Канализированный фибриноид.

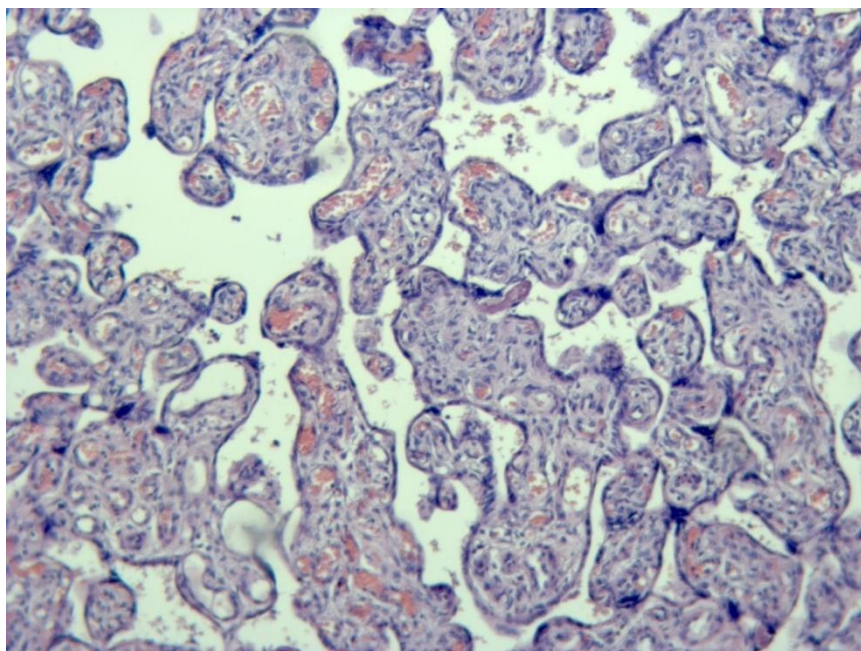


Рисунок 18 – Плацента рожениц группы 2.Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 100

Увеличенное количество капилляров в ворсинах.

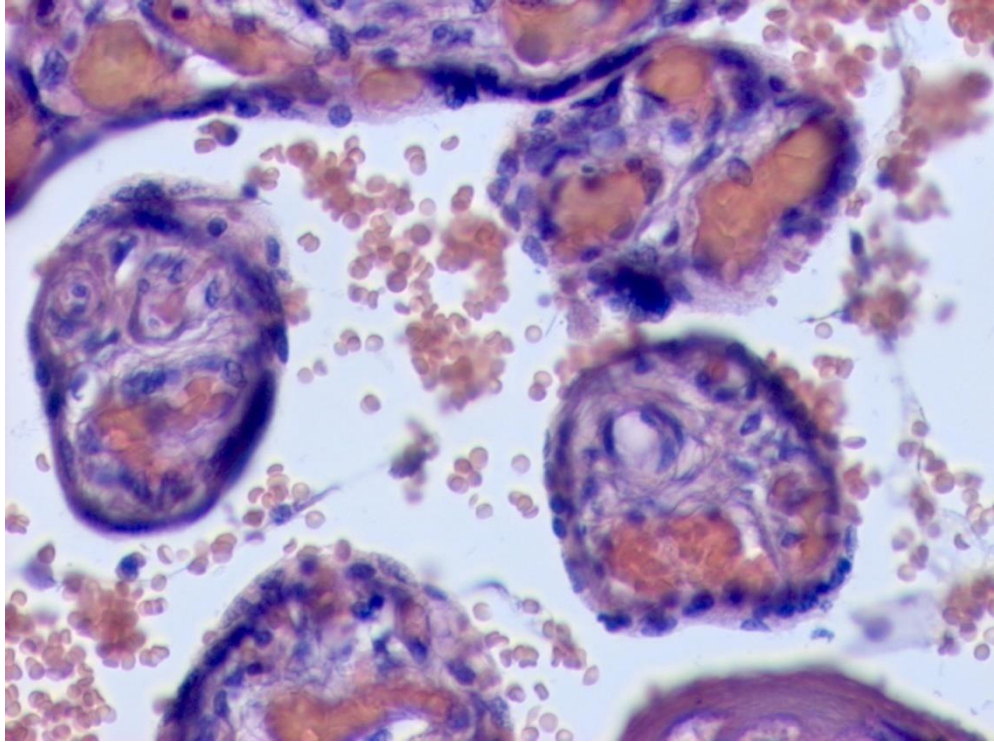


Рисунок 19 – Плацента рожениц группы 2. Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 100

Канализированный фибриноид расплагается на нижней поверхности хориальной мембраны. Замедление кровотока в межворсинчатом пространстве [74].

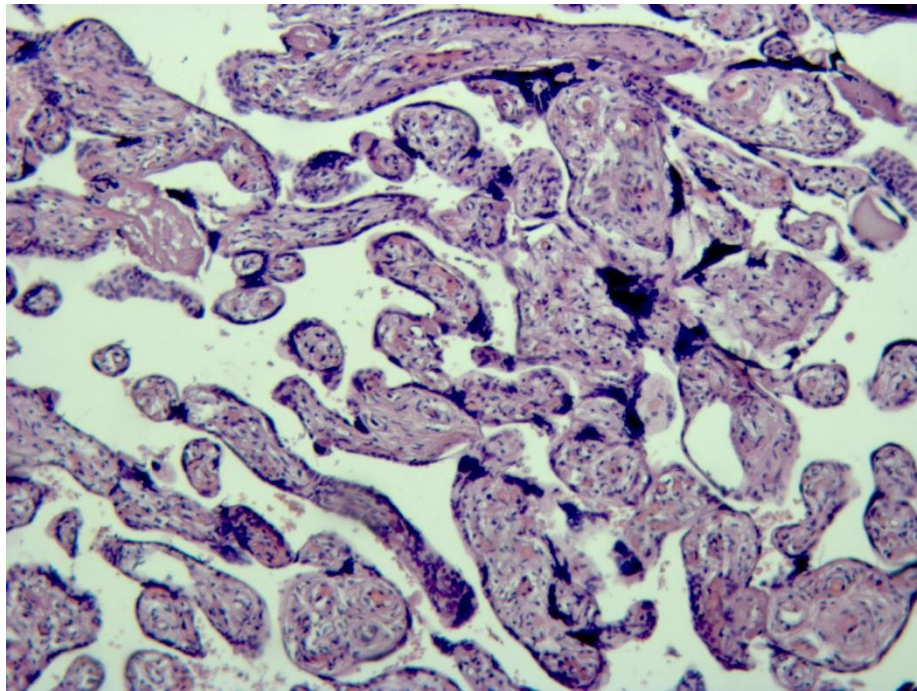


Рисунок 20 – Плацента рожениц группы 2. Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 100

Канализированный фибриноид, увеличенное количество капилляров в ворсинах.

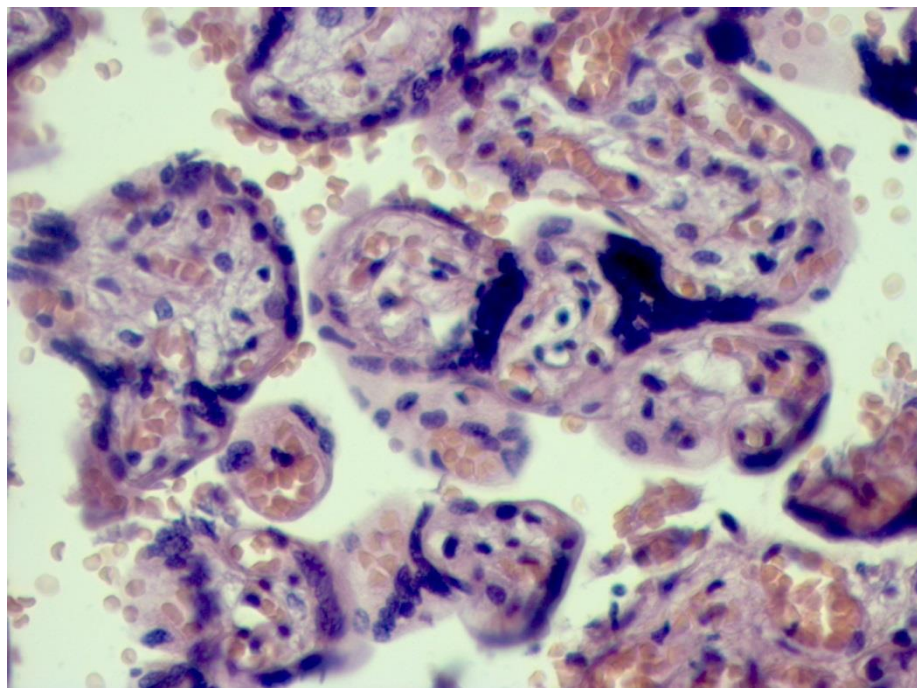


Рисунок 21 – Плацента рожениц группы 2. Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 400

Увеличенное количество сицитиокапиллярных мембран.

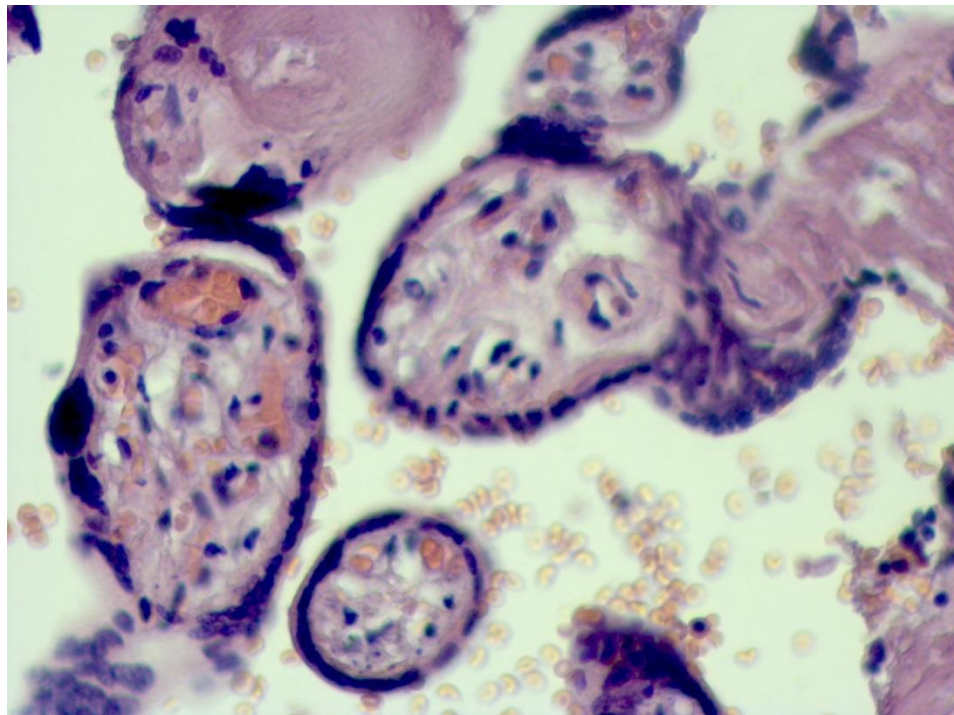


Рисунок 22 – Плацента рожениц группы 2. Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 100

Межворсинчатый фибриноид.

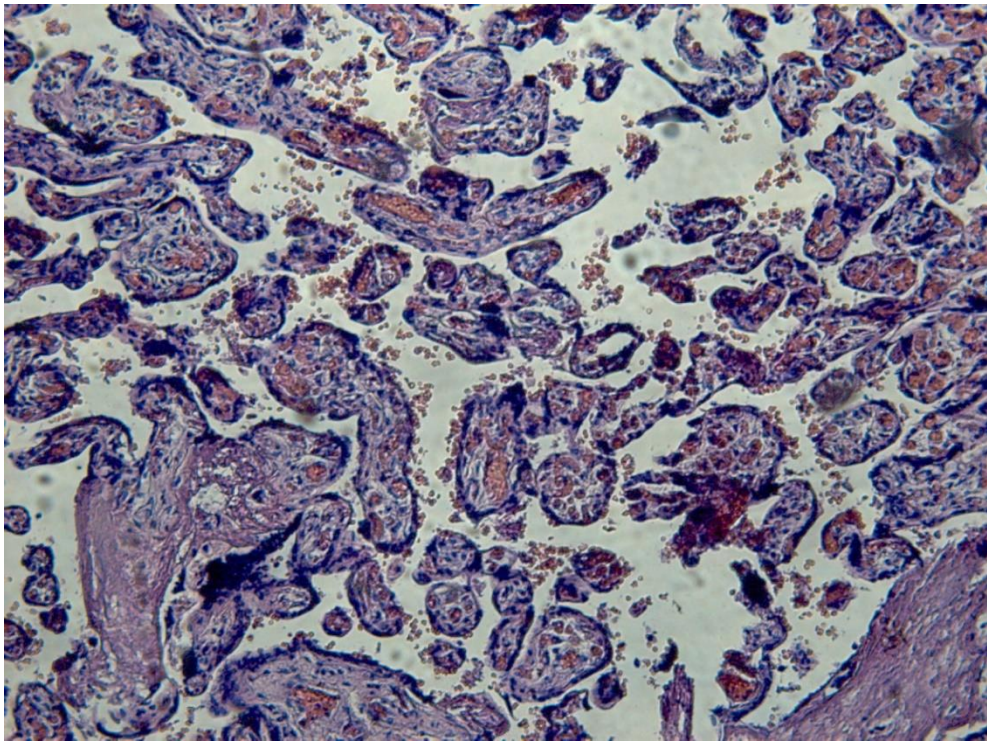


Рисунок 23 – Плацента рожениц группы 3. Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 100

Фибриноиды плаценты, увеличенное количество капилляров в ворсинах.

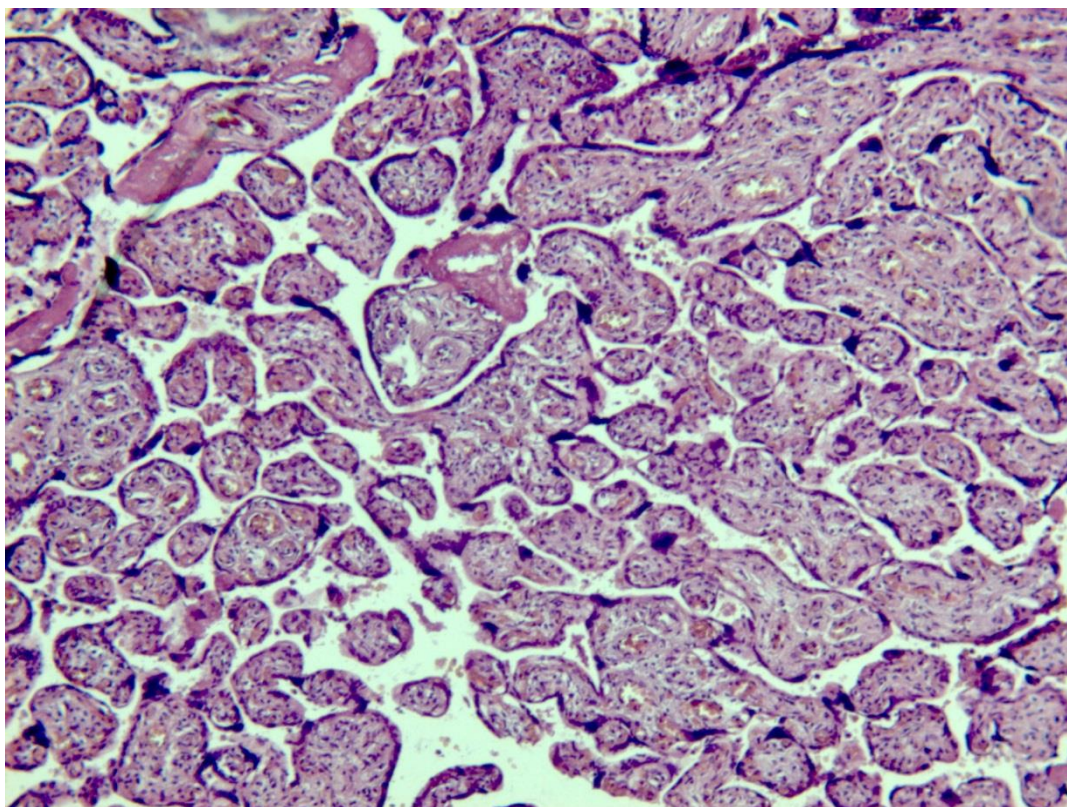


Рисунок 24 – Плацента рожениц группы 3. Окраска гематоксилин и эозин.

Увеличение 400

Увеличенное количество синцитиокапиллярных мембран, отложение фибриноида, увеличенное количество капилляров в ворсинах.

Как видно из Рисунков 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 и 24, при сравнении трех исследуемых групп между собой статистически значимых различий не было обнаружено в отношении количества симпластических почеч и толщины синцитиотрофобласта. Роль симпластических почеч заключается в обмене веществ между матерью и плодом. Они служат местом передачи питательных веществ из кровеносной системы матери к эмбриональной крови и, в то же время, местом резорбции «отходов» из крови эмбриона в кровь матери [74, 197]. Толщина синцитиотрофобласта является важным параметром в плаценте человека и имеет большое значение для правильного развития и функционирования плаценты. Синцитиотрофобласт включает многоядерные клетки, которые образуют внешний слой плаценты. Эти клетки играют важную

роль в поддержании плацентарного кровотока и обеспечении питания эмбриона [74, 161]. Так как в сравнении с группой контроля количество симпластических почек и толщина синцитиотрофобласта в группах исследования были значимо выше, можно предположить, что это является компенсаторной реакцией плаценты в ответ на развитие плацентарной недостаточности на фоне НКИ, но не зависит от срока гестации, на котором произошло инфицирование НКИ [74]. Если сравнить 1-ю и 2-ю исследуемые группы, можно заметить, что во 2-й группе наблюдаются статистически значимо ниже значения объемной плотности капилляров (в 1,27 [1,21; 1,31] раза), синцитиотрофобласта (в 1,08 [1,05; 1,14] раза) и канализированного фибриноида (в 2,28 [1,88; 2,67] раза), количества синцитиокапиллярных мембран (в 1,56 [1,28; 1,83] раза), процента образования СКМ от капилляров (в 1,46 [1,41; 1,48] раза), процента ворсин, имеющих симпластические почки (в 1,08 [1,04; 1,14] раза), диаметра ворсин (в 1,19 [1,11; 1,29] раза), но выше объемная плотность соединительной ткани (в 1,05 [1,04; 1,12] раза) и количество капилляров в ворсинах (в 1,23 [1,02; 1,25] раза), как видно на Рисунках 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20, что в основном свидетельствует о развитии вторичной, а не первичной плацентарной недостаточности в ответ на инфицирование НКИ на сроке беременности от 17 до 34 недель. Канализированный фибриноид располагается на нижней поверхности хориальной мембраны, способствуя адаптации межворсинчатого пространства к условиям кровотока матери и контролю роста ворсин [50, 74, 158, 161, 196]. Как известно, синцитиокапиллярные мембраны также играют важную роль в обеспечении нормального обмена веществ между матерью и плодом [50, 74, 122, 161, 170, 211]. Соответственно, при развитии НКИ на сроке беременности менее 17 недель наблюдаются выраженные как структурные, так и функциональные нарушения со стороны маточно-плацентарного комплекса, что требует отнесения пациенток к группе особо высокого риска по развитию плацентарной недостаточности [74]. Если сравнить 1-ю и 3-ю исследуемые группы между собой, то обращает на себя внимание, что в 1-й группе наблюдаются статистически значимо выше значения объемной плотности капилляров (в 1,21 [1,15; 1,26] раза), межворсинчатого

фибриноида (в 3,42 [2,54; 4,01] раза, процента образования СКМ от капилляров (в 1,42 [1,36; 1,44] раза), процента ворсин, имеющих симпластические почки (в 1,13 [1,07; 1,18] раза), но ниже объемная плотность соединительной ткани (в 1,09 [1,06; 1,78] раза) [74]. При сравнении 2-й и 3-й исследуемых групп можно отметить, что во 3-й группе наблюдаются статистически значимо ниже значения объемной плотности межворсинчатого пространства (в 1,05 [1,02; 1,08] раза) и межворсинчатого фибриноида (в 1,50 [1,13; 1,81] раза), но выше объемная плотность капилляров (в 1,05 [1,03; 1,09] раза), соединительной ткани (в 1,04 [1,01; 1,07] раза) и синцитиотрофобласта (в 1,09 [1,03; 1,10] раза), количество синцитиокапиллярных мембран (в 1,78 [1,53; 1,99] раза), процент образования СКМ от капилляров (в 1,03 [1,01; 1,06] раза) и диаметр ворсин (в 1,08 [1,06; 1,10] раза), что, с одной стороны, свидетельствует о наличии более низких рисков нарушения функций плаценты при инфицировании НКИ после 34 недель (Рисунки 23 и 24), а с другой, о необходимости отнесения пациенток, переболевших НКИ на более раннем сроке, к группе высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений [74].

Несмотря на наличие статистически значимых различий большинства параметров гистологического анализа между исследуемыми группами, наибольший интерес представляет определение корреляционных связей между результатами гистологического исследования последа и сроком гестации, на котором женщина перенесла НКИ: прямая умеренная корреляционная связь указанного срока гестации наблюдается с объемной плотностью соединительной ткани ($\rho = 0,437$, $p < 0,001$), обратная слабая – с объемной плотностью капилляров ($\rho = -0,232$, $p = 0,013$), обратная умеренная – с процентом образования синцитиокапиллярных мембран от капилляров ($\rho = -0,429$, $p < 0,001$) и процентом ворсин, имеющих симпластические почки ($\rho = -0,372$, $p < 0,001$), обратная заметная – с объемной плотностью канализированного фибриноида ($\rho = -0,585$, $p < 0,001$). Из литературных источников известно, что фибриноиды плаценты представляют собой внеклеточные отложения, которые встречаются в каждой плаценте. В основном фибриноид используется для адаптации межворсинчатого

пространства к новым условиям кровотока и для контроля роста ворсинок путем закрытия новых ворсинчатых ответвлений, которые вызвали межворсинчатый застой или турбулентность материнской крови [65, 74, 161, 209]. Можно предположить, что после воздействия инфекционного агента при НКИ происходит активация механизмов адаптации, что объясняется повышенной проницаемостью сосудистых стенок, замедлением кровотока в межворсинчатом пространстве на фоне уменьшения антикоагулятивной активности синцития и является достоверным признаком циркуляторных нарушений в межворсинчатом пространстве [74], как мы указывали в более ранних своих публикациях.

Других значимых корреляционных связей обнаружено не было [74].

Наиболее заметную взаимосвязь со сроком гестации, на котором женщина перенесла НКИ, имеет с объемной плотностью фибриноида, что, с одной стороны, свидетельствует о развитии более выраженных инволютивно-дистрофических процессов в плаценте в ответ на заболевание НКИ на более раннем сроке беременности, что, безусловно, объясняется с позиции патофизиологии развития плацентарной недостаточности в ответ на НКИ, а с другой стороны, учитывая совместную локализацию обоих типов фибриноида, о регуляции инвазии трофобласта посредством специфических взаимодействий с интегринами клеточной поверхности, что направлено на компенсацию изменений маточно-плацентарного комплекса, возникших как вследствие НКИ, так и ее осложнений [74, 158].

Как было указано выше, есть исследования, показывающие, что массивные и диффузные фибриноидные отложения, в сочетании с хроническим гистиоцитарным интервиллезитом, могут быть связаны с плацентитом ассоциированным SARS-CoV-2 при НКИ [211].

По нашим данным «между сроком гестации, на котором женщина перенесла НКИ, и объемной плотностью капилляров и межворсинчатого фибриноида, а также процентами образования синцитиокапиллярных мембран и ворсин, имеющих симпластические почки, имеется обратная корреляционная связь, а между сроком и объемной плотностью соединительной ткани – напротив, прямая,

что позволяет считать данные структурные изменения плаценты коронавирус-специфичными» [74]. Наши данные согласуются результатами исследования Algarroba G. N. et al. (2020), при НКИ SARS-CoV-2 присутствует во многих клетках не только материнского организма, но и фетоплацентарного комплекса, и в частности, в децидуальных стромальных и эндотелиальных клетках, что подтверждает данное гипотетическое предположение [74,158].

3.3.1 Иммуногистохимическое исследование плацент женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки гестации

Как представлено на Рисунках с 25, 26, 27, 28, 29 и 30, в строме ворсин после перенесенной НКИ во всех исследуемых группах встречаются крупные клетки со слабо базофильной цитоплазмой, расположенные как под СТФ, так и в центре ворсин. Эти клетки чаще встречаются на сроках 17–34 недели. Идентифицированы нами иммуногистохимическим методом как гистиоциты (CD68+) [74].

В контрольной группе число макрофагов в межворсинчатом пространстве составляло 4,6 % (3/65), в 1-й группе – 40,0 % (10/25), во 2-й группе – 88,5 % (54/61), в 3-й группе – 44,4 % (12/27) образцов ($\chi^2 = 89,99$, $df = 3$, $p < 0,001$). Наиболее часто гистиоциты определялись в межворсинчатом пространстве во 2-й группе, что, на первый взгляд, может свидетельствовать о наибольшей подверженности плацентарного комплекса к негативным последствиям инфицирования на сроке гестации от 17 до 34 недель [74]. Но, можно также предположить, что это связано с наибольшей частотой развития пневмонии у беременной во 2-й исследуемой группе. Как известно из литературных источников, гистиоциты в межворсинчатом пространстве плаценты играют важную роль в иммунной защите плода, они способствуют иммунологической толерантности, что позволяет сохранить беременность, а также играют важную роль в регуляции воспалительных процессов, апоптоза, ремоделирования сосудов,

иммунного ответа и поддержании гомеостаза [50, 74, 79], следовательно, вероятно их появление защитная реакция при вирусной пневмонии.

Хронический гистиоцитарный интервиллезит является редким и плохо распознаваемым поражением, связанным с неблагоприятными перинатальными исходами, включая задержку внутриутробного роста и мертворождение. Дисбаланс противовоспалительного и провоспалительного профиля плацентарных макрофагов с преобладанием последних может привести к развитию преэклампсии [50, 74, 79, 152, 162].

Из литературных источников, известно, что экспрессия CD68+-клеток повышена в децидуальной ткани у беременных с невынашиванием беременности [122, 162].

В плацентах женщин, беременность которых была осложнена задержкой роста и окончилась преждевременными родами, повышенная активация CD68+ макрофагов может быть связана с нарушениями сосудистого и стромального компонентов ворсинчатого хориона с развитием инволютивных и дистрофических изменений [122, 152, 162].

Одним из основных типов иммунокомпетентных клеток в децидуальной оболочке и фактически единственной значимой популяцией иммунных клеток в строме ворсин хориона являются макрофаги с фенотипом CD68+ [74, 152]. Дисбаланс между воспалительным и противовоспалительным профилями плацентарных макрофагов, с численным преобладанием последних (CD68+), свидетельствует о выраженной клеточной реакции иммунного ответа [18, 152].

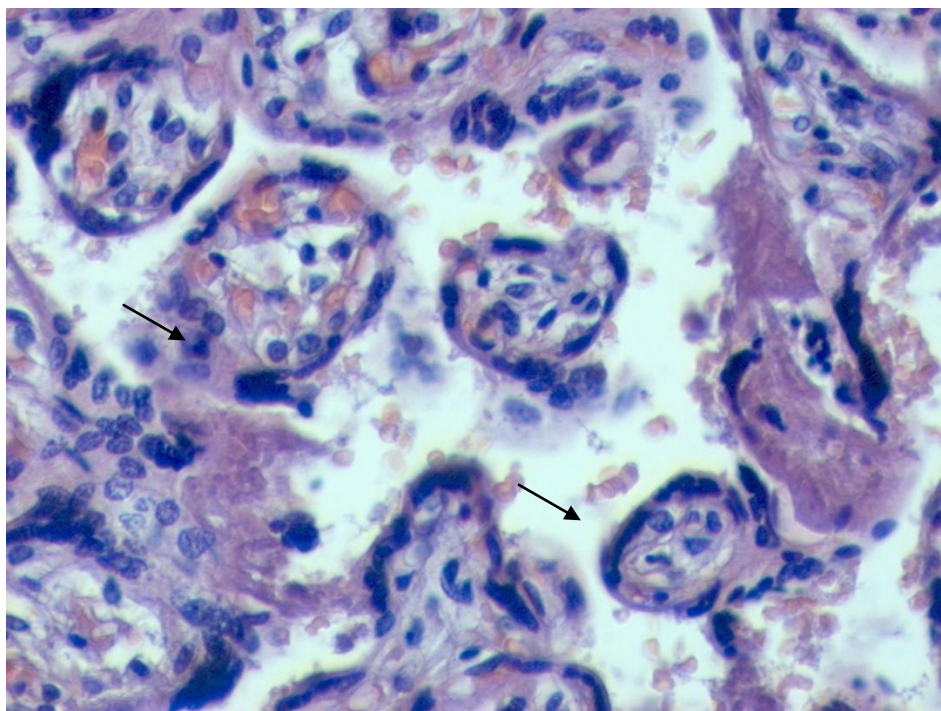


Рисунок 25 – Плацента рожениц группы 1. Увеличение 100.
Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты

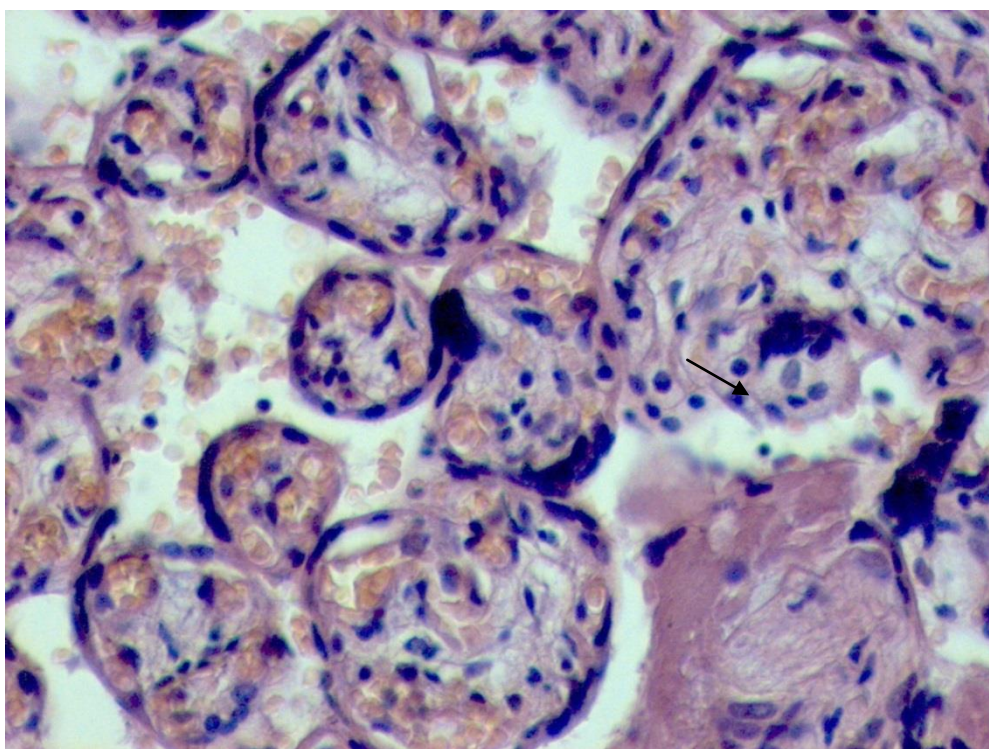


Рисунок 26 – Плацента рожениц группы 1. Увеличение 100.
Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты

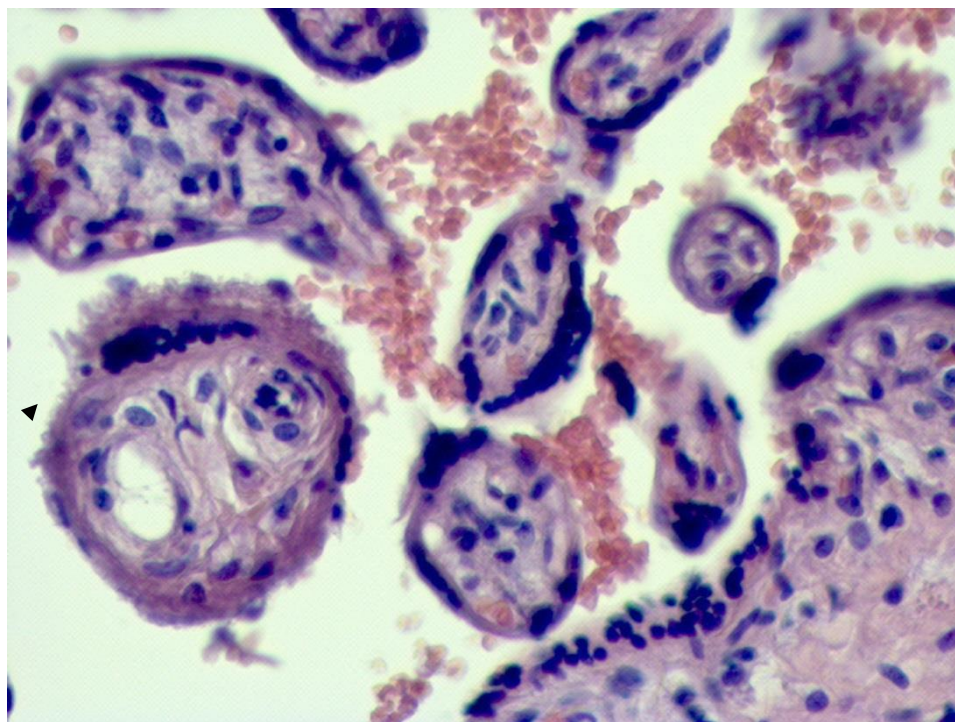


Рисунок 27 – Плацента рожениц группы 2. Увеличение 100.
Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты

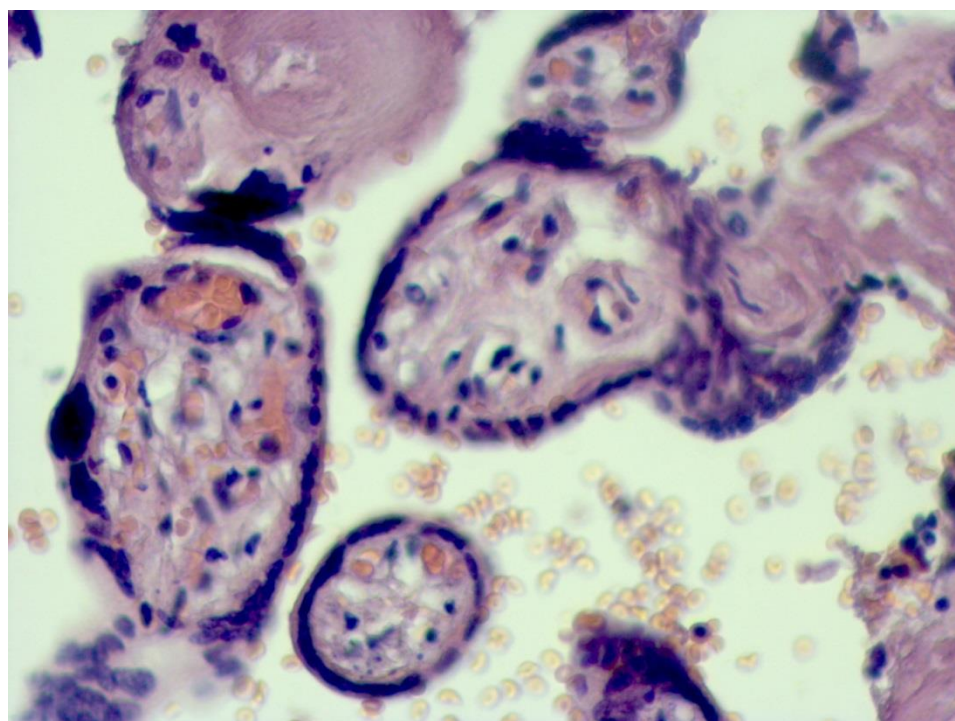


Рисунок 28 – Плацента рожениц группы 2. Иммуногистохимическое
исследование CD68+ гистиоциты Увеличение 100

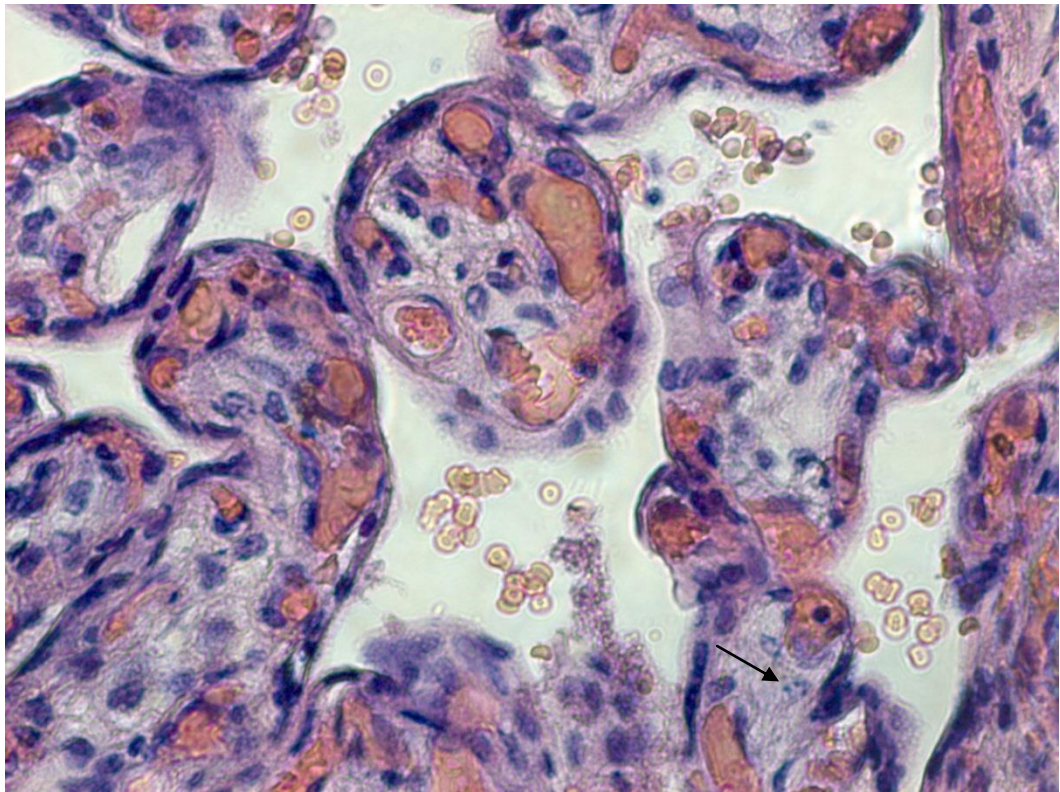


Рисунок 29 – Плацента рожениц группы 2. Увеличение 100.
Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты

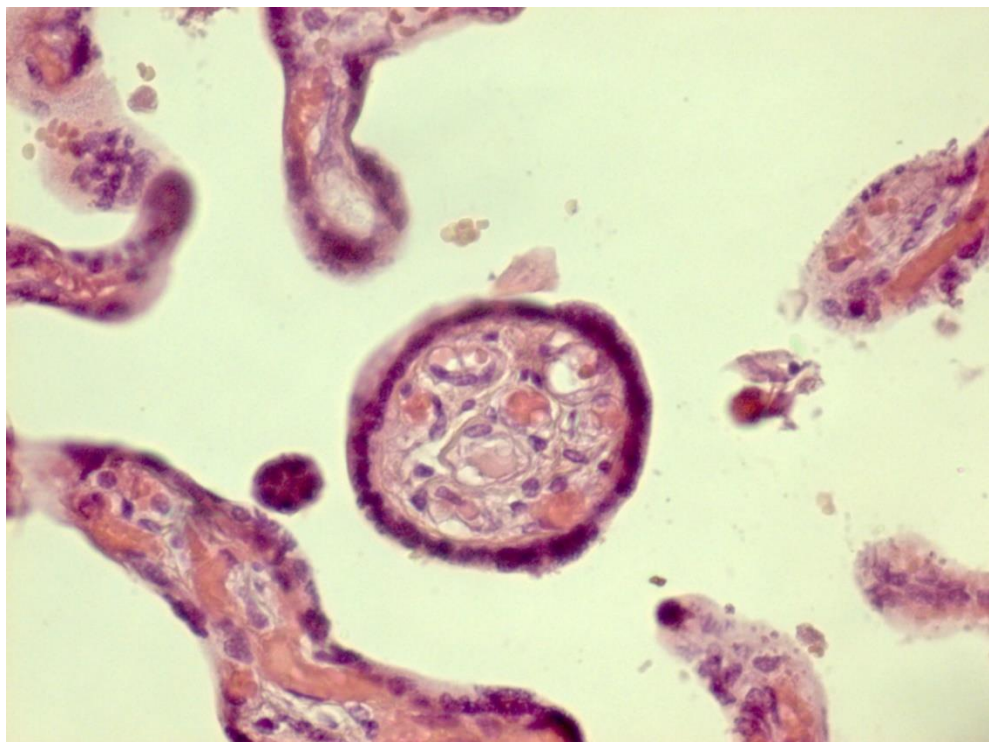
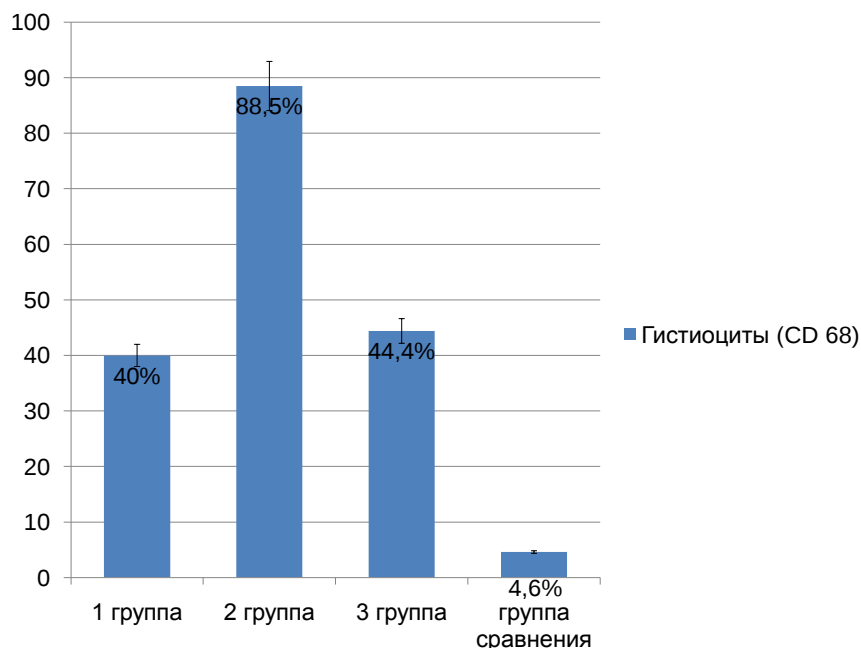


Рисунок 30 – Плацента рожениц группы 3. Увеличение 100.
Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты



Примечание* Число гистиоцитов CD68+ в межворсинчатом пространстве составляло в контрольной группе 4,6 % (3/65), в 1 группе – 40,0 % (10/25), во 2 группе – 88,5 % (54/61), в 3 группе – 44,4 % (12/27) образцов ($\chi^2 = 89,99$, $df = 3$, $p < 0,001$).

Рисунок 31 – Обнаружение гистиоцитов CD68+ в исследуемых группах [74]

В плацентах 2-й исследуемой группы гистиоциты статистически значимо встречаются в сравнении с 1-й и 3-й исследуемыми группами, что представлено на Рисунке 31. Такие же результаты показаны в работе Leehe (2017 г.) с соавторами, гистиоцитарный интервиллуизит в своей работе объясняют тем, что беременные перенесли во время беременности такие состояния, как обострения бронхиальной астмы, и у них были выявлены осложнения беременности в виде плацентарной недостаточности (задержки роста плода) [206]. В нашей работе выше, было показано, что во 2-й исследуемой группе была выше частота развития пневмонии у беременных с развитием ДН после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Результаты нашей работы согласуются с данными других исследователей [103, 132, 133, 165], которые показали, что при коронавирусной инфекции

основную роль играет опосредованное воздействие на плод, в виде возникновения морфологического субстрата плацентарной недостаточности: гистологические изменения, типичные для плацентита при НКИ, характеризуются сочетанием выраженного интервиллезита со смешанным воспалительным инфильтратом и массивным отложением перивиллезного фибриноида с повреждением трофобласта, а вскрытия антенатально погибших плодов показало признаки асфиксии без признаков передачи вируса плоду [74]. Также в литературе предложена «триада, характерная для НКИ-ассоциированного плацентита: гистиоцитарный интервиллузит, перивиллезные отложения фибрина и некроз трофобласта [56, 78, 152].

Материалы данной главы отражены в следующих публикациях:

1. Оценка влияния COVID-19, перенесенной в различные сроки гестации, на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты / С. Ю. Боровая, А. В. Якимова, Т. А. Агеева, В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 3, №1. – С. 17–28.
2. Новая коронавирусная инфекция беременных женщин: особенности течения беременности и возможности прогнозирования пневмонии новорожденных / С. Ю. Боровая, А. В. Якимова, В. А. Мудров, И. М. Поздняков // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – №1. – С. 70–80.
3. Структурные изменения в плаценте женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию Covid-19(обзор литературы) / А. В. Якимова, С. Ю. Боровая, В. Р. Мухамедшина [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16, № 6. – С 732–743.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования влияния инфицирования Новой коронавирусной инфекции на фетоплацентарный комплекс, определено, что частота неблагоприятных перинатальных исходов и интенсивность структурных изменений плаценты обратно пропорциональны сроку гестации, на котором произошло инфицирование беременной. Прослеживается определенная взаимосвязь между сроком гестации и тяжестью новой коронавирусной инфекции, что может объясняться с позиции динамики изменения гуморальной регуляции организма беременной женщины [53, 57, 74, 78, 165, 133]. При развитии заболевания на ранних сроках беременности развиваются структурные изменения хориона или плаценты, способствующие развитию не только плацентарной недостаточности и связанным с ней осложнениям, но и гипертензивным расстройствам, развивающимся как следствие поверхностной инвазии трофобласта, приводящей к неадекватному ремоделированию спиральных артерий [52, 53, 74, 87]. Заболевание, обусловленное новой коронавирусной инфекцией, во время беременности приводит к увеличению вероятности развития преэклампсии, маловодия и задержки роста плода, что, вероятно, является следствием эндотелиальной дисфункции. Опубликованные в 2022 году данные свидетельствуют о том, что новая коронавирусная инфекция, влияет на всю сосудистую систему напрямую (через вирусную инфекцию) или косвенно (через цитокиновый шторм), вызывая дисфункцию эндотелия (эндотелиит, эндотелиопатию и эндотелиоз) и повреждение многих органов. Появляется всё больше доказательств того, что НКИ приводит к множественным случаям дисфункции эндотелия, включая снижение биодоступности оксида азота (NO), окислительный стресс, повреждение эндотелия, нарушение гликокаликса/барьера, гиперпроницаемость, воспаление/адгезию лейкоцитов, старение, переход эндотелия в мезенхиму (EndoMT), гиперкоагуляцию, тромбоз и многое другое. Таким образом, НКИ считается «эндотелиотропным» заболеванием [110].

Наибольшая вероятность возникновения осложнений беременности в виде преэклампсии и плацентарной недостаточности (задержки роста плода и маловодия), а также проведения экстренного оперативного родоразрешения (как кесарева сечения, так и вакуум-экстракции плода) существует для пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию до 34 недель беременности, причем пациенты с легким или бессимптомным течением заболевания также имеют достаточно высокую вероятность развития этих осложнений в сравнении с беременными, кто не болел новой коронавирусной инфекцией. У пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию до 34 недель беременности, увеличивается вероятность развития преэклампсии (OR = 5,71 [95 % ДИ 2,04–15,95], $p < 0,001$), маловодия (OR = 25,81 [95 % ДИ 3,37–197,58], $p < 0,001$), задержки роста плода (OR = 8,01 [95 % ДИ 1,75–36,65], $p = 0,005$), преждевременных родов (OR = 5,77 [95 % ДИ 1,6–20,85], $p = 0,007$), а также экстренного родоразрешения (OR = 6,35 [95 % ДИ 2,29–17,62], $p < 0,001$) в сравнении с пациентками, которые не заболели или перенесли новую коронавирусную инфекцию в более поздние сроки. У новорожденных, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию до 34 недель беременности, статистически значимо увеличивается вероятность развития меконияльной аспирации (OR = 6,9 [95 % ДИ 1,01–58,54], $p = 0,03$), пневмонии (OR = 14,76 [95 % ДИ 1,88–116,13], $p < 0,001$), а также необходимость лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (OR = 29,4 [95 % ДИ 3,86–224,13], $p < 0,001$).

Программа скрининговых исследований беременных в I триместре, применяемая повсеместно в настоящее время и позволяющая прогнозировать возникновение преэклампсии и задержки роста плода, была разработана и внедрена до пандемии новой коронавирусной инфекции. При заболевании беременной новой коронавирусной инфекцией следует пересматривать вычисленный в первом триместре по стандартной методике риск осложнений и использовать разработанный в результате настоящего исследования персонафицированный подход, который учитывает существующие клинические

рекомендации Минздрава России и возросший риск вышеуказанных осложнений беременности. Предложенный персонифицированный подход к ведению беременных, перенесших НКИ, направлен на раннее выявление вышеуказанной патологии беременности, вероятность которой повышается у беременных, перенесших НКИ, применение соответствующих клинических рекомендаций в зависимости от выявленной патологии, в том числе – профилактику преэклампсии даже у тех переболевших НКИ беременных женщин, у кого был определен низкий риск при стандартном скрининговом исследовании, своевременный выбор места и метода родоразрешения. Динамический контроль фетометрических показателей с периодичностью в 3 недели позволяет определить истинное замедление прироста, поскольку отклонение от должных показателей в пределах 2 недель (до 10 процентиля) или поквартильные различия в измерениях менее 50 перцентилей могут быть объяснены индивидуальными особенностями развития.

При новой коронавирусной инфекции более часто, чем в среднем в популяции, возникает хронический гистиоцитарный интервиллузит, интенсивность развития которого, вероятно, зависит не только от срока гестации, на котором произошло инфицирование, но и от развития таких осложнений новой коронавирусной инфекции, как пневмония [53, 74]. Возможно инволютивно-дистрофические изменения трофобласта, являющиеся причиной значительного объема межворсинчатых отложений фибриноида в плацентах инфицированных SARS-CoV-2 при НКИ, связаны преимущественно с нарушением функции внешнего дыхания во время заболевания. Безусловно, проблема инфицирования новой коронавирусной инфекцией во время беременности таит в себе еще много нерешенных вопросов и требует продолжения исследований.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию до 34 недель беременности, увеличивается вероятность развития преэклампсии ($OR = 5,71$ [95 % ДИ 2,04–15,95], $p < 0,001$), маловодия ($OR = 25,81$ [95 % ДИ 3,37–197,58], $p < 0,001$), задержки роста плода ($OR = 8,01$ [95 % ДИ 1,75–36,65], $p = 0,005$), преждевременных родов ($OR = 5,77$ [95 % ДИ 1,6–20,85], $p = 0,007$), а также экстренного оперативного родоразрешения ($OR = 6,35$ [95 % ДИ 2,29–17,62], $p < 0,001$) в сравнении с пациентками, которые не болели или перенесли новую коронавирусную инфекцию в более поздние сроки.

2. У новорожденных, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию до 34 недель беременности, статистически значимо увеличивается вероятность развития меконияльной аспирации ($OR = 6,9$ [95 % ДИ 1,01–58,54], $p = 0,03$), некоронавирусной пневмонии ($OR = 14,76$ [95 % ДИ 1,88–116,13], $p < 0,001$), а также необходимость лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ($OR = 29,4$ [95 % ДИ 3,86–224,13], $p < 0,001$).

3. Разработанная математическая модель прогнозирования пневмонии у новорожденных позволяет с точностью 98,2 % предсказать вероятность возникновения пневмонии у детей от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, при этом наибольшее значение имеет срок гестации при заболевании новой коронавирусной инфекцией (площадь под кривой (ROC-AUC) = 0,92 (95 % CI = 0,79–1,00; $p < 0,001$).

4. Существуют структурные изменения плаценты, выраженность которых зависит от срока гестации, когда беременная перенесла коронавирусную инфекцию. А именно: прямая умеренная корреляционная связь указанного срока гестации наблюдается с объемной плотностью соединительной ткани плаценты ($\rho = 0,437$, $p < 0,001$), обратная слабая – с объемной плотностью капилляров ($\rho = -0,232$, $p = 0,013$), обратная умеренная – с процентом образования

синцитиокапиллярных мембран от капилляров ($\rho = -0,429$, $p < 0,001$) и процентом ворсин, имеющих симпластические почки ($\rho = -0,372$, $p < 0,001$), обратная заметная – с объемной плотностью канализированного фибриноида ($\rho = -0,585$, $p < 0,001$). Гистиоцитарный интервиллузит статистически значимо чаще встречается в плацентах беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, особенно – с 17 по 34 неделю гестации и у пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию с пневмонией и дыхательной недостаточностью ($\chi^2 = 89,99$, $df = 3$, $p < 0,001$).

5. Разработанный персонифицированный подход к ведению беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, позволяет своевременно провести диагностические мероприятия для выявления плацентарной недостаточности и преэклампсии, провести профилактику преэклампсии; индивидуально определить срок, метод и акушерский стационар для родоразрешения беременных, учитывая также риск развития пневмонии новорожденных.

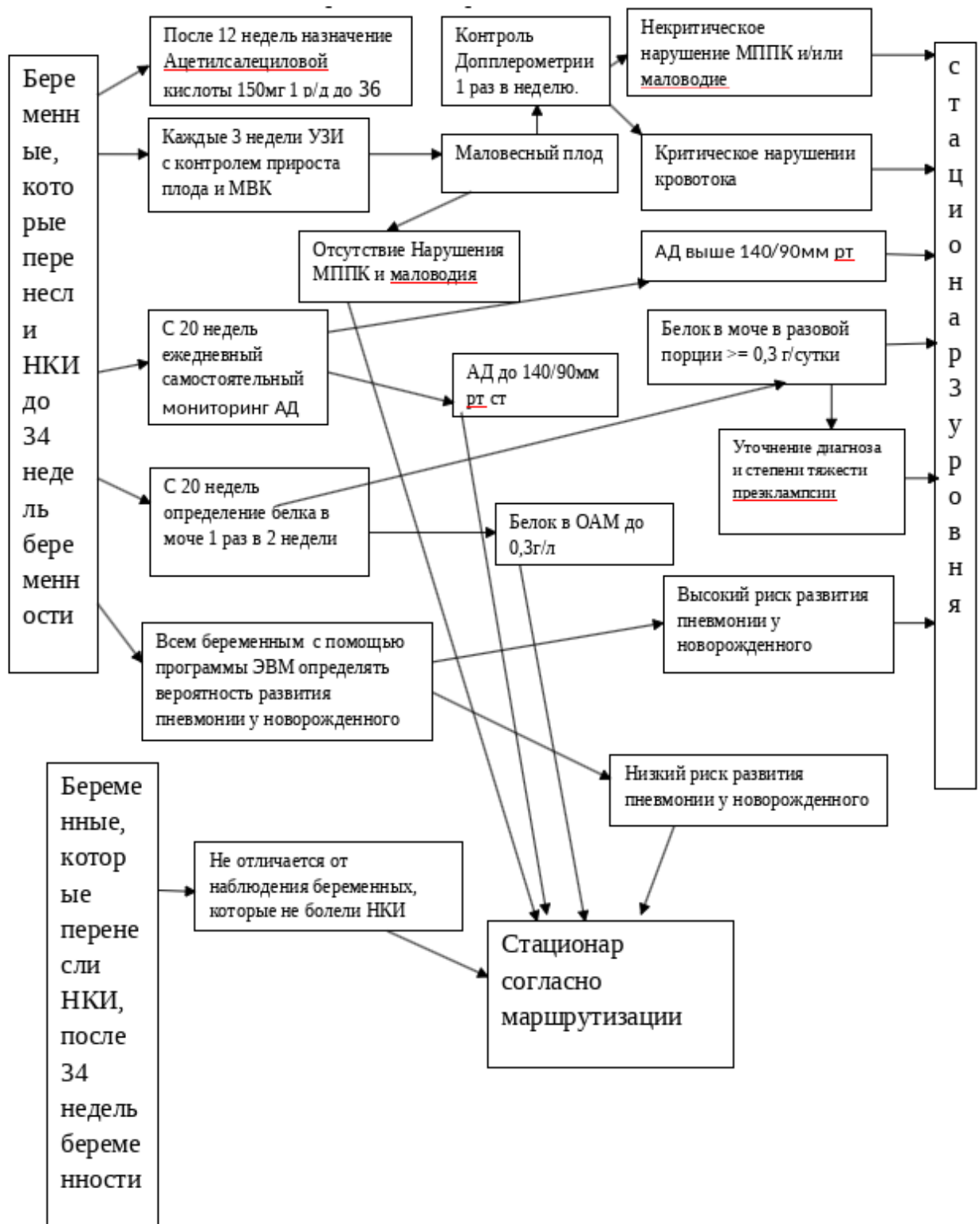


Рисунок 32 – Персонализированный подход к ведению беременных, перенесших НКИ в различные сроки гестации

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Беременные, переболевшие новой коронавирусной инфекцией до 34 недель беременности, относятся к группе высокого риска по плацентарной недостаточности и гипертензивным расстройствам, что требует соответствующего наблюдения.

А именно, следует:

1. Направлять беременную женщину с момента выздоровления от новой коронавирусной инфекции на ультразвуковое исследование плода каждые 3 недели (при отсутствии задержки роста плода) до родоразрешения с целью динамического контроля за ростом плода и выявления маловодия путем определения максимального вертикального кармана амниотической жидкости.
2. Направлять беременную пациентку на ультразвуковую доплерографию маточно-плацентарного кровотока в объеме определения пульсационного индекса в артерии пуповины и маточных артериях во втором (при сроке беременности 18–20 + 6 недель) и в третьем триместрах беременности (при сроке беременности 30–34 недели) с целью своевременной диагностики нарушения кровотока.
3. Рекомендовать пациентке после перенесенной новой коронавирусной инфекции с 20 недель ежедневный самостоятельный мониторинг артериального давления на протяжении всей беременности с ведением дневника.
4. После перенесенной новой коронавирусной инфекции, но не ранее срока гестации 12 недель, назначать ацетилсалициловую кислоту 150 мг ежедневно до 36 недель беременности, независимо от результатов 1-го скрининга на преэклампсию.
5. Назначать беременной после перенесенной новой коронавирусной инфекции определение белка в моче 1 раз в 2 недели с 20 недель беременности.
6. Всем беременным проводить определение вероятности развития пневмонии у новорожденного с использованием разработанной программы для ЭВМ.

7. Наблюдение беременных, переболевших новой коронавирусной инфекцией в сроки свыше 34 недель, не отличается от наблюдения беременных, которые не болели новой коронавирусной инфекцией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ВУИ	внутриутробное инфицирование
ГСД	гестационный сахарный диабет
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЗРП	задержка роста плода
ЗРП	задержка роста плода
ИФА	иммуноферментный анализ
КС	кесарево сечение
КТ	компьютерная томография
КТГ	кардиотокография
МВК	максимальный вертикальный карман
ММР	металлопротеиназа
НКИ	Новая коронавирусная инфекция
ОДН	острая дыхательная недостаточность
ОПВ	околоплодные воды
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	острый респираторный дыхательный синдром
ОРИТН	отделение реанимации интенсивной терапии новорожденных
ПИ	пульсационный индекс
ПН	плацентарная недостаточность
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭ	Преэклампсия
САД	систолическое артериальное давление
СКМ	синцитиокапиллярная мембрана
СП	симпластическая почка

СР	срок родоразрешения
СРБ	С-реактивный белок
СТФ	синцитиотрофобласт
ФПК	фето-плацентарный комплекс
ХИ (ХИВ)	хронический гистиоцитарный интервиллезит
ЦМВ	цитомегаловирус
ЧДД	частота дыхательных движений
НК	клетки киллеры

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, М. Г. Высокопатогенный грипп А(H1N1) у беременных, влияние на исходы родов / М. Г. Авдеева, О. Р. Гафурова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – № 3 (23). – С. 119–125.
2. Авдеева, М. Г. Высокопатогенный грипп А(H1N1) у беременных, влияние на исходы родов / М. Г. Авдеева, О. Р. Гафурова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – № 3(23). – С. 119–125.
3. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
4. Агеева, Л. И. Здравоохранение в России. 2019 : Стат. сб. / Л. И. Агеева, Г. А. Александрова, Н. М. Зайченко. – Москва : Росстат, 2019. – 170 с.
5. Анализ течения и исходов беременности у женщин с различной степенью тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Санкт-Петербурге: уроки пандемии / В. Ф. Беженарь, М. Л. Романова, И. М. Нестеров, И. А. Добровольская // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – № 16 (4). – С. 365–380.
6. Артериальная гипертензия у беременных: взгляд с позиций Европейских рекомендаций 2018 года / Е. В. Ших, О. В. Жукова, О. Д. Остроумова // Артериальная гипертензия. – 2019. – № 25 (1). – С. 105–115.
7. Баранов, И. И. Грипп у беременных / И. И. Баранов, К. Н. Арсланиян, Л. А. Нестерова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 2. – С. 42–51.
8. Баргишева, А. У. Влияние Новой коронавирусной инфекции Covid-19 на плод / А. У. Баргишева, Е. М. Галущенко // Ростовский государственный медицинский университет : сб. трудов конф. – Ростов, 2023. – С. 123–131.
9. Беженарь, В. Ф. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при тяжелом течении Covid-19 / В. Ф. Беженарь,

И. А. Добровольская, И. М. Нестеров // *Акушерство, гинекология и Репродукция*. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 75–91.

10. Беженарь, В. Ф. Новая коронавирусная инфекция средней и тяжелой степени, перинатальные исходы беременности при новой коронавирусной инфекции, антенатальная диагностика функционального состояния плода, маркеры воспаления, перинатальный исход при новой коронавирусной инфекции / В. Ф. Беженарь, И. М. Нестеров, И. А. Добровольская // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2022. – Т. 71, № 4. – С. 5–12.

11. Беременность и перинатальные исходы у женщин с коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Р. Кажигали кызы, Ж. К. Ахметова, З. Б. Донбаева [и др.] // *Наука о жизни и здоровье*. – 2020. – № 4. – С. 94–100.

12. Вакцино-профилактика гриппа у беременных в амбулаторном звене / А. М. Караченова, Е. Н. Романова, С. Ц. Раднаева, Д. В. Ринчинова // *VIII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов*. – Чита, 2020. – С. 37–39.

13. Взаимосвязь новой коронавирусной инфекции с формированием задержки роста плода / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, О. Б. Калинкина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – № 2. – С. 53–62.

14. Володин, Я. Я. Неонатология. Национальное руководство / Я. Я. Володин. – М. : Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – С. 144–475.

15. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 (22.02.2022). – Текст : электронный // Городской противотуберкулезный диспансер [сайт]. – URL <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/profilaktika-diagnostika-i-lechenienovoj-koronavirusnoj-infekczii-covid-19.-versiya-15-22.02.2022.pdf> (дата обращения : 11.09.2024).

16. Врожденная пневмония. Клинические рекомендации (протокол лечения) // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2017. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1. – Текст : электронный.

17. Гипертензивные состояния при беременности : учебное пособие для студентов / под ред. профессора В. В. Ковалева. – Екатеринбург : УГМУ, 2019. – 60 с.
18. Гистологическая характеристика плацент при острой генитальной герпес-вирусной инфекции / З. А. Воронцова, О. Д. Жилиева, В. В. Шишкина [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 20–28
19. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С. П. Власова, М. Ю. Ильченко, Е. Б. Казакова [и др.] ; под ред. П. А. Лебедева. – Самара : Офорт, 2019. – 192 с.
20. Дударева, Ю. А. Роль эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с сахарным диабетом / Ю. А. Дударева, Д. Н. Сероштанова // Журнал Акушерство и гинекология. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 9–16.
21. Дулаева, Е. В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и беременность / Е. В. Дулаева, Е. Б. Ефимкова, С. В. Новикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – № 21 (6). – С. 44–50.
22. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, А. Н. Стрижаков, Ф. А. Червенак. – М. : МИА, 2019. – С. 672.
23. Заболеваемость гриппом беременных в Санкт-Петербурге. Влияние заболевания беременной на здоровье новорожденного / З. П. Калинина, М. А. Молчановская, М. Д. Злоказов [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – № 3 (68). – С. 13–19.
24. Заболеваемость гриппом беременных и необходимость возможных профилактических мер / А. З. Хашукоева, Т. Е. Дмитрашко, З. А. Беслангурова, Д. М. Ляфишева // Лечащий врач. – 2022. – Т. 25, № 11. – С 37–43.
25. Заболеваемость гриппом беременных и необходимость возможных профилактических мер / А. З. Хашукоева, Т. Е. Дмитрашко, З. А. Беслангурова, Д. М. Ляфишева // Лечащий Врач. – 2022. – № 11(25). – С. 37–42.

26. Заболевание гриппом беременных и необходимость возможных профилактических мер / А. З. Хашукоева, Т. Е. Дмитрашко, З. А. Беслангурова, Д. М. Ляфишева // Лечащий врач. – 2022. – Т. 25, №11. – С. 37–43.
27. Интерфероны при беременности / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Е. Н. Выжлова, В. В. Малиновская // Журнал Акушерство и гинекология. – 2024. – № 2. – С. 144–150.
28. Исходы беременности при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19 / В. Ф. Беженарь, И. А. Добровольская, И. М. Нестеров, И. Жейц // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 7. – С. 12–18.
29. Исходы беременности при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19 / В. Ф. Беженарь, И. А. Добровольская, И. М. Нестеров, И. Жейц // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – № 18 (7). – С. 12–18.
30. Капительный, В. А. Эклампсия: определение, новое в патогенезе, методические рекомендации, лечение и профилактика / В. А. Капительный, Д. Ю. Рейштат // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2020. – № 7 (1). – С. 19–30.
31. Карапетян, С. Б. Грипп и пневмония у беременных / С. Б. Карапетян // Справочник врача общей практики. – 2019. – № 8. – С. 40–56.
32. Клиническое значение цитокинового профиля у беременных с гриппом / А. В. Романовская, А. И. Давыдов, Н. Ф. Хворостухина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – № 3(16). – С. 87–92.
33. Ковальчук, А. С. Течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременной (клинический случай) / А. С. Ковальчук, А. Н. Кучерявенко // Журнал инфектологии. – 2020. – № 12(3). – С. 75–79.
34. Кузьмин, В. Н. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве / В. Н. Кузьмин, Л. В. Адамян // Журнал Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3. – С. 32–36.
35. Кузьмин, В. Н. Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции / В. Н. Кузьмин, К. Н. Арсланян, Э. И. Харченко. – Текст : электронный // Lvrach.ru. – 2016.

36. Кузьмин, В. Н. Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции / В. Н. Кузьмин, К. Н. Арслanian, Э. И. Харченко // Медицинский научно-практический портал Lvgach.ru. – 2016-03-18.

37. Куклина, Л. В. Акушерские и перинатальные исходы перенесенного гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у беременных в период эпидемии и их профилактика / Л. В. Куклина, Е. Н. Кравченко, Н. Е. Калыгина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 16–18.

38. Ляшенко, Е. Н. Беременность и Covid-19 / Е. Н. Ляшенко, А. С. Абдурахманов // Modern science. – 2022. – № 12-1. – С. 110–115.

39. Ляшенко, Е. Н. Беременность и Covid-19 / Е. Н. Ляшенко, А. С. Абдурахманов // Научно-информационный издательский центр «Институт стратегических исследований». – 2022. – № 12-12022. – С. 110–115.

40. Макаров, И. О. Бактериальные и вирусные инфекции в акушерстве и гинекологии. Учебное пособие / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова. – Москва, 2014. – С. 93–122.

41. Материнская смертность и near miss при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременных Сибири и Дальнего Востока / Т. Е. Белокриницкая, Н. В. Артымук, О. С. Филиппов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 5. – С. 114–20.

42. Материнские и перинатальные исходы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID–19 в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах / Т. Е. Белокриницкая, Н. В. Артымук, О. С. Филиппов, Н. И. Фролова // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 130–136.

43. Мельников, А. П. Формирование плаценты человека и преэклампсия / А. П. Мельников, В. Д. Казанцева // Журнал Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – № 21 (5). – С. 22–29.

44. Мельников, А. П. Формирование плаценты человека и преэклампсия. Российский вестник акушера-гинеколога / А. П. Мельников, В. Д. Казанцева // 2021. – № 21 (5). – С. 22-29.

45. Методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» Версия 3 (25.01.2021).

46. Методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 5 (28.12.2021). – Текст : электронный // Навигатор по государственным сайтам Санкт-Петербурга [сайт]. – URL : http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/bmp_preg_5.pdf (дата обращения : 11.09.2024).

47. Михалева, Л. М. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения / Л. М. Михалева, Н. А. Грачева, А. Е. Бирюков // Архив патологии. – 2018. – № 80 (2). – С. 11-17.

48. Моисеева, И. Е. Артериальная гипертензия у беременных в общей врачебной практике / И. Е. Моисеева // ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова». Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2019.

49. Морфологические особенности плацент при хронической плацентарной недостаточности и задержке роста плода / С. Р. Юсенко, Т. Г. Траль, Г. Х. Толибова, И. Ю. Коган // Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 2023.

50. Морфометрическая характеристика ворсин плаценты рожениц с COVID-19 / А. И. Щеголев, Г. В. Куликова, У. Н. Туманова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 172, № 7. – С. 102–107.

51. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин при инфицировании плаценты возбудителями внутриутробных инфекций /

О. В. Островская, О. В. Кожарская, С. В. Супрун [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. Клиническая медицина. – 2018. – № 4. – С. 29–33.

52. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (Задержка роста плода). Клинические рекомендации (протокол лечения) // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2022. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1. – Текст : электронный.

53. Новая коронавирусная инфекция беременных женщин: особенности течения беременности и возможности прогнозирования пневмонии новорожденных / С. Ю. Боровая, А. В. Якимова, В. А. Мудров, И. М. Поздняков // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 1. – С. 70–80.

54. Новая коронавирусная инфекция в I триместре беременности : перинатальные и материнские последствия / Г. Б. Мальгина, М. М. Дьякова, С. В. Бычкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 90–99.

55. Новая коронавирусная инфекция в I триместре беременности: перинатальные и материнские последствия / Г. Б. Мальгина, М. М. Дьякова, С. В. Бычкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 90–99.

56. Новая коронавирусная инфекция во II триместре беременности: перинатальные и материнские последствия / Г. Б. Мальгина, М. М. Дьякова, С. В. Бычкова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – № 23 (6). – С. 34–41.

57. Новая коронавирусная инфекция и беременность / К. А. Оганян, К. В. Шалепо, А. М. Савичева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 6. – С. 71–80.

58. Новая коронавирусная инфекция и беременность / К. А. Оганян, К. В. Шалепо, А. М. Савичева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 6. – С. 71–80.

59. Новая коронавирусная инфекция у беременных: риски для матери и новорожденного / А. А. Якубина, А. Н. Аксенов, И. И. Бочарова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – № 23(2). – С. 34–40.

60. Новая коронавирусная инфекция у беременных: риски для матери и новорожденного / А. А. Якубина, А. Н. Аксенов, И. И. Бочарова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 34–40.
61. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока / Н. В. Артымук, Т. Е. Белокрыницкая, О. С. Филиппов, Е. М. Шифман // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – № 2. – С. 41–48.
62. Новый коронавирус SARS-COV-2 и беременность: обзор литературы / Т. В. Припутневич, А. Б. Гордеев, Л. А. Любасовская, Н. Е. Шабанова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 6–12.
63. Областной совет по родовспоможению на тему: «Гипертонические состояния во время беременности, родов и послеродового периода. Преэклампсия Эклампсия» (Краснодар, Россия). Октябрь 2019.
64. Овчинникова, М. Б. Перинатальные исходы у инфицированных COVID-19 беременных в Ямало-Ненецком автономном округе / М. Б. Овчинникова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 103.
65. Оксидантный стресс и преэклампсия / А. А. Афанасьева О. В. Смирнова, Н. В. Ржевская, Е. А. Мартюшова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 107–117.
66. Осложнения и исходы беременности у женщин с COVID-19 / Ю. Э. Доброхотова, Л. Н. Гуменюк, Г. А. Пучкина, В. Ю. Михайличенко // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12(11). – С. 1308.
67. Осложнения и исходы беременности у женщин с COVID-19 / Ю. Э. Доброхотова, Л. Н. Гуменюк, Г. А. Пучкина, В. Ю. Михайличенко // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3. – С. 32–38.
68. Осложнения и исходы беременности у женщин с Covid-19 / Ю. Э. Доброходова, Л. Н. Гуменюк, Г. А. Пучкина, В. Ю. Михайлиниченко // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3. – С. 32–38.

69. Особенности гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 / И. А. Логинова, Е. Н. Альферович, Э. Г. Кордзахия [и др.] // Военная медицина. – 2022. – № 2. – С. 39–50.

70. Особенности морфофункционального состояния плаценты, инфицированной *Mycoplasma* / О. В. Кожарская, О. В. Островская, С. В. Супрун [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии. – 2019. – № 73. – С. 54–61.

71. Особенности течения беременности, акушерская и терапевтическая тактика при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных / Н. В. Артымук, Т. Е. Белокриницкая, О. С. Филиппов, К. В. Марочко // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 6–13.

72. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики : обзор литературы / Т. В. Припутневич, Е. Н. Ачкасова, В. В. Чубаров, А. Б. Гордеев // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – № 18(3). – С. 89–97.

73. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы / Т. В. Припутневич, Е. Н. Ачкасова, В. В. Чубаров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – № 3 (18). – С. 89–97.

74. Оценка влияния Covid-19, перенесенной в различные сроки гестации, на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты / С. Ю. Боровая, А. В. Якимова, Т. А. Агеева, В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Том 3, № 1. – С. 17–28.

75. Патоморфологическое исследование плацент при коронавирусной инфекции / А. В. Свиридова, О. Д. Константинова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 44–47.

76. Перинатальные и неонатальные исходы новой коронавирусной инфекции в Хабаровском крае / З. А. Плотоненко, О. А. Сенькевич, Н. Ю. Владимирова, О. В. Кожарская // Неонатология : новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 7–3.

77. Перинатальные исходы и результаты морфологического исследования плацент у беременных с критическим поражением легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Е. Е. Воропаева, Ю. В. Хайдукова, Э. А. Казачкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2023. – № 22 (2). – С. 109–121.

78. Перинатальные исходы и результаты морфологического исследования плацент у беременных с критическим поражением легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Е. Е. Воропаева, Ю. В. Хайдукова, Э. А. Казачкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2023. – № 22 (2). – С. 109–121.

79. Перинатальные исходы и результаты морфологического исследования плацент у беременных с критическим поражением легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Е. Е. Воропаева, Ю. В. Хайдукова, Э. А. Казачкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 109–121.

80. Петрова, У. Л. Влияние перенесенной инфекции во время беременности, вызванной вирусом SARS-COV-2, на акушерские и неонатальные исходы : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петрова Ульяна Леонидовна ; Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова. – Москва, 2023. – 33 с. – Текст : непосредственный.

81. Петрова, У. Л. Новая коронавирусная инфекция Covid-19 и беременность: что мы знаем? / У. Л. Петрова, Р. Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 2. – С. 4–11.

82. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение / Н. И. Тапильская, К. Н. Мельников, И. А. Кузнецова, Р. И. Глушаков // Медицина алфавит. – 2020. – № 4. – С. 6–10.

83. Посисеева, Л. В. Задержка роста плода: причины и факторы риска / Л. В. Посисеева, О. Ю. Киселева, М. В. Глик // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № 2(32). – С. 92–99.

84. Правила проведения патолого-анатомических исследований плаценты. Класс XV и XVI МКБ-10. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. – Москва, 2017. – Режим доступа: https://www.old.patolog.ru/2017/placenta_study.pdf. – Текст : электронный.

85. Предикторы преэклампсии. Скрининг и профилактика в I триместре беременности / Р. И. Габидуллина, А. В. Танеева, Т. Н. Шигабутдинова // ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7». – Казань, 2020.

86. Преэклампсия. Кровотечения. Сепсис / В. А. Аксененко, А. А. Дубовой, Л. Н. Можейко, Е. М. Кузьмина // «Преэклампсия» : учебн. пособие для студентов 4–6 курсов, ординаторов. Часть 1. – Ставрополь : изд-во СтГМУ, 2019. – С. 12–25.

87. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации (протокол лечения) // Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1 (дата обращения 26.11.2023). – Текст : электронный.

88. Профилактика гриппа и острых вирусных инфекций у беременных и новорожденных / И. А. Панова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Т. В. Чаша // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1. – С. 3–41.

89. Профилактика осложнений у беременных с лёгкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций / М. П. Костинов, И. В. Лукачёв, А. К. Мещерякова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – № 1(17). – С. 62–73.

90. Пустотина, О. А. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности / О. А. Пустотина, В. В. Остроменский // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 13. – С. 26–33.
91. Пчельникова, Е. Ф. Патоморфология плаценты при Covid-19 инфекции / Е. Ф. Пчельникова, В. Н. Бринкевич, В. С. Огризко // Вестник ВГМУ. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 35–42.
92. Радзинского, В. Е. Беременность ранних сроков. От предгравидарной подготовки к здоровой гестации / В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. – М., 2020. – 480 с. (160).
93. Редкий случай гистопатологии плаценты на фоне антенатальной гибели плода при новой коронавирусной инфекции / А. Э. Каспарова, Е. Д. Хадиева, Е. И. Кутефа [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2023. – № 12 (2). – С. 99–105.
94. Акушерство : Национальное руководство. 2-е издание, перераб. и доп. / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1080 с.
95. Савичева, А. М. Перинатальные инфекции в Российской Федерации. Стратегии скрининга: проблемы и перспективы / А. М. Савичева // Дискуссионные вопросы современного акушерства : материалы национального конгресса. – Санкт-Петербург, 2018. – Т. LXII, № 3, – С. 70–76.
96. Связь плацентарной недостаточности с проявлением преэклампсии / А. Н. Стрижаков, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, Д. В. Печкуров // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – № 12 (3). – С. 17–28, 110.
97. Случай стремительного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной / В. Ф. Беженарь, И. Е. Зазерская, А. Н. Кучерявенко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 186–193.
98. Современные представления о механизмах развития преэклампсии / А. В. Дудникова, Е. А. Кончакова, Э. А. Бедикян [и др.] // Врач. – 2024. – № 1. – С. 40–43.

99. Состояние здоровья новорожденных у матерей с манифестацией SARS-CoV-инфекции в разные сроки беременности / А. А. Якубина, А. Н. Аксёнов, И. И. Бочарова [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – № 22 (5). – С. 20–25.

100. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В. Ф. Беженарь, И. Е. Зазерская, О. А. Беттихер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 13–21.

101. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В. Ф. Беженарь, И. Е. Заозерская, О. А. Беттихер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 13–21.

102. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В. Ф. Беженарь, И. Е. Зазерская, О. А. Беттихер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 13–21.

103. Структурные изменения в плаценте женщин, перенесших во время беременности новую коронавирусную инфекцию Covid-19 (обзор литературы) / А. В. Якимова, С. Ю. Боровая, В. Р. Мухамедшина [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – № 16 (6). – С. 732–743.

104. Сяндюкова, Е. Г. Презклампсия: современное состояние проблемы / : Е. Г. Сяндюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина // Доктор.Ру. – 2021. – № 20 (1). – С. 11–16.

105. Течение и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных: эпидемиологическое исследование в Сибири и на Дальнем Востоке / Т. Е. Белокриницкая, Н. В. Артымук, О. С. Филиппов, Н. И. Фролова // Гинекология. – 2021. – Т. 23, №1. – С. 43–47.

106. Ткаченко, А. К. К понятию «Внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция» / А. К. Ткаченко, О. Н. Романова, Е. М. Марочкина // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 103.

107. Факторы риска заболеваемости острыми вирусными инфекциями у беременных. Эффективность профилактических мер / Л. В. Куклина, Е. Н. Кравченко, М. А. Ожерельева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – № 3(20). – С. 85–91.

108. Факторы риска и прогнозирование осложненного течения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций при беременности / А. В. Романовская, Н. Ф. Хворостухина, Е. В. Михайлова, Н. Н. Степанова // Практическая медицина. – 2019. – № 8(17). – С. 74–78.

109. Фетоплацентарная недостаточность и сроки ее коррекции у беременных гриппом / А. В. Романовская, А. И. Давыдов, Н. Ф. Хворостухина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – № 3 (17). – С. 41–44.

110. Шатунова, Е. П. Клинические и иммунологические аспекты течения беременности и родов у беременных с гриппом А(Н1N1) / Е. П. Шатунова, О. И. Линёва, Д. М. Калиматова // Практическая медицина. – 2020. – № 2(18). – С. 51–54.

111. Эндотелиальная дисфункция в системе мать-плацента-плод после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 / И. В. Медянникова, Ю. Ч. Куклис, И. В. Савельева [и др.] // Журнал Гинекология. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 189–194.

112. Юсупова, З. С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование / З. С. Юсупова, В. А. Новикова, А. С. Оленев // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 45–51.

113. 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, № 8. – P. 1777.

114. 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.

115. Ananth, C. V. Preeclampsia rates in the United States: age-period-cohort analysis / C. V. Ananth, K. M. Keyes, R. J. Wapner // *Bmj*. – 2018. – Vol. 7. – P. 347.
116. Anomalous marginal insertion of umbilical cord in placentas of COVID-19-affected pregnant mothers: a cross-sectional study / S. M. Venkata, N. Suneetha, N. Balakrishna [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15 (1). – P. e33243.
117. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies / L-D Ji, J-Y Li, B-B Yao [et al.] // *J Hum Hypertens*. – 2017. – Vol. 31 (11). – P. 695–698.
118. Association of COVID-19 with pregnancy outcomes in health-care workers and general women / S. Khan, L. Jun, R. Siddique // *Clin. Microbiol. Infection*. – 2020. – Vol. 26 (6). – P. 788–790.
119. Association of single nucleotide polymorphisms in the human tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-beta genes in patients with pre-eclampsia / F. Mohajertehran, J. T. Afshari, Z. Rezaieyazdi, N. Ghomian // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 224–229.
120. 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, № 3. – P. 177–180.
121. Baergen, R. N. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings / R. N. Baergen, D. S. Heller // *Rapid Commun*. – 2020. – Vol. 23 (3). – P. 177–180.
122. Berezhna, V. A. CD68+ M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction / V. A. Berezhna, T. V. Mamontova, A. M. Gromova // *Wiad Lek*. – 2021. – Vol. 74 (2). – P. 213–219.
123. Cfrdiovascular healh and vascular age after severe preeclampsia: A cohort stude / L. Benshopa, Sara J. C. Schellinga, Johannes J. Duvekota, Jeanine E. Roeters van Lennepb // *Journal Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 292. – P. 136–142.

124. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study / M. Knight, K. Bunch, N. Vousden [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m2107.

125. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study / M. Knight, K. Bunch, N. Vousden [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m2107.

126. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study / M. Knight, K. Bunch, N. Vousden [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m2107.

127. Chen, A. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk – what not to miss! / A. Chen, D. J. Roberts // *APMIS*. – 2018. – № 126. – P. 589–601.

128. Chen, C. W. Preeclampsia and cardiovascular disease / C. W. Chen, I. Z. Jaffe, S. A. Ananth Karumanchi // *Cardiovasc. Res*. – 2019. – Vol. 101, № 4. – P. 579–586.

129. Chronic histiocytic intervillitis: A breakdown in immune tolerance comparable to allograft rejection? / C. A. Brady, C. Williams, M. C. Sharps [et al.] // *Am J Reprod Immunol*. – 2021. – Vol. 85. – P. e13373.

130. Chronic intervillitis of unknown etiology (CIUE): a cause for reproductive failure / N. K. Simula, J. Terry, N. E. Kent [et al.] // *Fertil Steril*. – 2019. – Vol. 112. – P. e402.

131. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective view of medical records / H. Chen, J. Guo, C. Wang [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10226). – P. 809–815.

132. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19 / K. S. Jering, B. L. Claggett, J. W. Cunningham [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 181, № 5. – P. 714–717.

133. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China / L. Chen, Q. Li, D. Zheng [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 25. – P. e100.

134. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis / J. Allotey, E. Stallings, M. Bonet [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – P. m3320.

135. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists // Information for healthcare professionals. – Version 8. – Published 17 April 2020. – Available at: <https://www.nih.gov/health-information/coronavirus> Accessed April 20 2020.

136. Coronavirus disease 2019 among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals / N. Breslin, C. Baptiste, C. Gyamfi-Bannerman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. – 2020. – Vol. 2 (2). – P. 100118.

137. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases / G. Giordano, C. Petrolini, E. Corradini [et al.] // *Diagn Pathol*. – 2021. – Vol. 16 (1). – P. 88.

138. COVID-19 infection during pregnancy : a systematic review to summarize possible symptoms, treatments and pregnancy outcomes / M. M. A. Khan, M. N. Khan, M. G. Mustagir [et al.]. – Text : electronic // *MedRxiv* [site]. – 2020. – Vol. 10. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.31.20049304v2.full.pdf> (date of request : 12/09/2024).

139. COVID-19 Pandemic and Its Impact on Perinatal Outcomes between Symptomatic and Asymptomatic Women / I. Babic, F. Alsomali, S. Aljuhani [et al.] // *Obstet Gynecol Int*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1756266.

140. Dabbs, D. G. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications, fifth edition / D. G. Dabbs. – Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2019. – 941 p.

141. Dabbs, D. G. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications, fifth edition / D. G. Dabbs // Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2019. – 941p.

142. Detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) in human breast milk of a mildly symptomatic patient with coronavirus disease 2019

(COVID-19) / P. C. K. Tam, K. M. Ly, M. L. Kernich [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 72 (1). – P. 128–130 (32).

143. Disrupted Balance of the Oxidant-Antioxidant System in the Pathophysiology of Female Reproduction: Oxidative Stress and Adverse Pregnancy Outcomes / J. Gábor Joó, E. Sulyok, J. Bódis, L. Kornya / Mol Biol Rep. – 2023. – Vol. 45 (10). – P. 8091–8111.

144. Effects of AGT and AGTR1 Genetic Polymorphisms and Changes in Blood Pressure Over a Five-Year Follow-Up / S. Chaimati, P. C. Shantavasinkul, P. Sritara, J. Sirivarasai // Risk Manag Healthc Policy. – 2023. – Vol. 16. – P. 2931–2942.

145. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia / A. C. Staff, H. E. Fjeldstad, I. K. Fosheim [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. S895–S906.

146. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) / M. Cascella, M. Rajnik, A. Cuomo [et al.]. Текст : электронный. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360> (дата обращения 27 May 2020).

147. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy / M. Y. Valdespino-Vazquez, C. A. Helguera-Repetto, M. Leon-Juarez [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93 (7). – P. 4480–4487.

148. Fetal transient skin edema in two pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / P. Garcia-Manau, I. Garcia-Ruiz, C. Rodo [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 136, № 5. – P. 1016–1020.

149. First trimester trophoblast and placental bed vascular volume measurements in IVF or IVF/ICSI pregnancies / M. S. Rifouna, A. D. Reus, A. H. Koning [et al.] // Human Reproduction. – 2018. – Vol. 29 (12). – P. 2644–2649.

150. First-trimester trophoblasts obtained by chorionic villus sampling maintain tolerogenic and proteomic features in successful pregnancies despite a history of unexplained recurrent pregnancy loss / V. Bruno, R. Lindau, M. C. Jenmalm [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2020. – Vol. 84 (6). – P. e13314.

151. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness / J. M. Roberts, J. W. Rich-Edwards, T. F. McElrath [et al.] // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77 (5). – P. 1430–1441.
152. Gosain, R. CD68 expression in the placenta of gestational diabetic mothers: A case-control study / R. Gosain, R. Motwani, H. Anupama // *Indian J Pathol Microbiol*. – 2023. – Vol. 66 (4). – P. 727–731.
153. Hayden, M. R. An immediate and long-term complication of COVID-19 may be type 2 diabetes mellitus: the central role of β -cell dysfunction, apoptosis and exploration of possible mechanisms / M. R. Hayden // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 2475.
154. High Throughput Sequencing Analysis of Exosomal miRNA Expressions in Early-Onset Preeclampsia Patients / P. Tang, J. Wang, L. Wang [et al.] // *Clin.Lab*. – 2023. – Vol. 69 (2).
155. Identification of differentially expressed microRNAs in plasma exosomes from patients with early-onset pre-eclampsia using next generation sequencing / W. Wang, W. Zhang, L. Chen [et al.] // *Mol Biol Rep*. – 2024. – Vol. 10 (3). – P. e24543.
156. Immunohistochemistry: basics and methods / eds. : I. B. Buchwalow, W. Bocker. – Berlin : Springer, 2018. – 150 p.
157. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. – URL: <https://www.icjme.org> (Accessed November 23, 2023). – Текст : электронный.
158. Intrauterine fetal death in a COVID positive pregnant woman: a case report and literature review / V. Zanin, L. Driul, S. Zoletto [et al.] // *Minerva Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 76 (2). – P. 205–210.
159. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals / L. C. Poon, H. Yang, J. C. S. Lee [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2020. – Vol. 55 (5). – P. 700–708.

160. Jamieson, D. J. Emerging infections and pregnancy / D. J. Jamieson, R. N. Theiler, S. A. Rasmussen // *Emerg Infect Dis.* – 2018. – Vol. 12. – P. 1638–1643.
161. Kaufmann, P. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance / P. Kaufmann, B. Huppertz, H. G. Frank // *Ann Anat.* – 1996. – Vol. 178 (6). – P. 485–501.
162. Kaufmann, P. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance / P. Kaufmann, B. Huppertz, H. G. Frank // *Ann Anat.* – 1996. – Vol. 178 (6). – P. 485–501.
163. Lapinsky, S. E. COVID-19 critical illness in pregnancy / S. E. Lapinsky, M. Al Mandhari // *Obstet. Med.* – 2022. – Vol. 15 (4). – P. 220–224.
164. Lim, P. P. Obesity in pregnancy / P. P. Lim, T. Mahmood // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 309–319.
165. Longitudinal Assessment of Oxidative Stress Markers in Women with Preeclampsia / A. Godhamgaonkar, K. Dangat, K. Randhir // *Reprod Sci.* – 2024. – Vol. 31 (9). – P. 2731–2740.
166. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta (B.1.617.2) Variant / A. R. Seasely, C. T. Blanchard, N. Arora [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* – 2021. – Vol. 138, № 6. – P. 842–844.
167. Mathad, J. S. Pulmonary infections in pregnancy / J. S. Mathad, A. Gupta // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 38(2). – P. 174–184.
168. Mechanisms of maternal immune tolerance during pregnancy In: *Recent Advances in Research on the Human Placenta*, edited by Zhang J / E. John, M. Jorge, W. Jonathan [et al.] // London : InTech, 2019.
169. Melchiorre, K. The placenta and preeclampsia: villain or victim? / K. Melchiorre, V. Giorgione, B. Thilaganathan // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. S954–S962.
170. Mendelson, C. R. Multifactorial Regulation of Myometrial Contractility During Pregnancy and Parturition / C. R. Mendelson, L. Gao, A. P. Montalbano // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 714.

171. Ongaro, D. Reproducibility of grading in chronic intervillitis of unknown etiology / D. Ongaro, J. Terry // *Pediatr Dev Pathol.* – 2020. – Vol. 23. – P. 210–214.
172. 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.] // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2020. – Vol. 2 (2). – P. 100107.
173. 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, № 2. – P. 100107.
174. Paauw, N. D. Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia / N. D. Paauw, A. T. Lely // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – Vol. 1065. – P. 455–470.
175. Placental Findings in Preterm and Term Preeclampsia: An Integrative Review of the Literature / L. Pietro, J. P. de Siqueira Guida, G. de Moraes Nobrega [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 43 (7). – P. 560–569.
176. Placental pathology in COVID-19 / E. D. Shanes, L. B. Mithal, S. Otero, H. A. Azad // *Am J Clin Pathol.* – 2020. – Vol. 154 (1). – P. 23–32.
177. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillitis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2 / D. A. Schwartz, D. Morotti // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12 (11). – P. 1308.
178. Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention / D. Dang, L. Wang, C. Zhang [et al.] // *J. Obstet. Gyanaecol. Res.* – 2020. – Vol. 46 (10). – P. 1951–1957.
179. Predictors of high-grade and other clinically significant placental findings by indication for submission in singleton placentas from term births / Y. Y. Zhou, S. Ravishankar, G. Luo [et al.] // *Pediatr Dev Pathol.* – 2020. – Vol. 23 (4). – P. 274–284.
180. Preeclampsia: Long-term consequences for vascular health / M. A. Lorena, W. C. Mark, Jr Denis C. Cornelius, Babbette LaMarca // *Vasc Health Risk Manag.* – 2019. – Vol. 11. – P. 403–415.

181. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies/ E. A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing, S. Ananth Karumanchi / *Nat Rev Nephrol.* – 2019. – Vol. 15 (5). – P. 275–289.
182. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate / A. Bokslag, M. van Weissenbruch, B. W. Mol, C. J. de Groot // *Early Hum Dev.* – 2019. – Vol. 102. – P. 47–50.
183. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations JACC State-of-the-Art Review / C. W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76 (14). – P. 1690–1702.
184. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis / D. Liu, L. Li, X. Wu [et al.] // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 2020. – Vol. 215 (1). – P. 127–132.
185. Q & A on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding / WHO. – 18 March 2020. – Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancychildbirth-and-breastfeeding> Accessed April 20 2020.
186. RANZCOG. A message for pregnant women and their families. – Available at: <https://ranzcog.edu.au/statementsguidelines/covid-19-statement/information-for-pregnant-women> Accessed April 20 2020.
187. Rashid, N. N. The Pandemic of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / N. N. Rashid // *Curr Mol Med.* – 2022. – Vol. 22 (9). – P. 761–765.
188. Role of microRNAs in epidermal growth factor receptor signaling pathway in cervical cancer / N. Hemmat, A. Mokhtarzadeh, M. Aghazadeh [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2020. – Vol. 47 (6). – P. 4553–4568.
189. SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy: Placental Histomorphological Patterns, Disease Severity and Perinatal Outcomes / Y. P. Wong, G. C. Tan, S. Z. Omar [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19 (15). – P. 9517.
190. SARS-CoV-2 receptor angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic β -cells and in the human pancreas microvasculature / D. Fignani, G. Licata, N. Brusco [et al.] // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 596898.

191. Schwartz, D. A. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women and the Fetus, Intrauterine Transmission, and Placental Pathology During the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Pandemic: It's Complicated / D. A. Schwartz, D. Levitan // Arch Pathol Lab Med. – 2021. – Vol. 145 (8). – P. 925–928.
192. Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] / J. T. Henderson, J. H. Thompson, B. U. Burda [et al.] // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality(US). – 2020. – Report No: 14-05211-EF-1.
193. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and pregnancy outcomes according to gestational age at time of infection / D. A. Badr, O. Picone, E. Bevilacqua [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 27, № 10. – P. 2535–2543.
194. Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be down-played / M. Westgren, K. Pettersson, H. Hagberg, G. Acharya // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2020. – Vol. 99 (7). – P. 815–816.
195. Shanes, E. D. Placental pathology in COVID-19 (Preprint) / E. D. Shanes // MedRxiv. – 2020. – May 12:2020.05.08.20093229.
196. Stillbirth due to SARS-CoV-2 placentitis without evidence of intrauterine transmission to fetus: association with maternal risk factors / A. E. Konstantinidou, S. Angelidou, S. Havaki [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 59, № 6. – P. 813–822.
197. Superovulation alters the expression of imprinted genes in the midgestation mouse placenta / A. L. Fortier, F. L. Lopes, N. Darricarrere [et al.] // Hum Mol Genet. – 2021. – Vol. 7, № 12. – P. 2447–2455.
198. The effects of COVID-19 on placental morphology / C. Heeralall, U. H. Ibrahim, L. Lazarus [et al.] // Placenta. – 2023. – Vol. 138. – P. 88–96.
199. The effects of COVID-19 on the placenta during pregnancy / H. S. Rad, J. Rohl, N. Stylianou [et al.] // Front immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 743022.
200. The international Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: F pragmatic guide for first-trimester screening and

prevention / L. C. Poon, A. Shennan, J. A. Hyett [et al.] // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2019. – Vol. 146, Iss. 3. – P. 390–391.

201. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation / W. Ng, S. Wong, A. Lam [et al.] // Pathology. – 2006. – Vol. 38 (3). – P. 210–218.

202. The role of leukemia inhibitory factor in pathogenesis of pre-eclampsia: molecular and cell signaling approach / M. Abdolalian, M. Ebrahimi, M. Aghamirzadeh [et al.] // Affiliations expand. – 2021. – Vol. 52 (4). – P. 635–642.

203. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] // Nat Rev Immunol. – 2020. – Vol. 20. – P. 363–374.

204. Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillitis of unknown etiology: A systematic review / M. Bos, P. G. J. Nikkels, D. Cohen [et al.] // Placenta. – 2017. – Vol. 61. – P. 80–88.

205. Vallejo, V. A postpartum death due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States / V. Vallejo, J. G. Ilagan // Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 136 (1). – P. 2–5.

206. Vardi, L. Successful pregnancy following treatment of recurrent chronic histiocytic intervillitis / L. Vardi, H. Paterson, N. A. Hung // BMJ Case Rep. – 2017. – Vol. 10. – bcr2016217886.

207. Vasodilator Responses of Perivascular Adipose Tissue-Derived Hydrogen Sulfide Stimulated with L-Cysteine in Pregnancy Hypertension-Induced Endothelial Dysfunction in Rats / P. B. Oliveira, G. P. Zochio, E. S. P. Caetano // Antioxidants (Basel). – 2023. – Vol. 12 (11). – P. 1919.

208. Veenstra van Nieuwenhoven, A. L. The immunology of successful pregnancy / A. L. Veenstra van Nieuwenhoven, M. J. Heineman, M. M. Faas // Hum Reprod Update. – 2019. – Vol. 9. – P. 347–357.

209. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy / G. N. Algarroba, P. Rekawek, S. A. Vahanian [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 223, № 2. – P. 275–278.

210. Wastnedge, E. A. N. Pregnancy and Covid-19 / E. A. N. Wastnedge, R. M. Reynolds, S. R. van Boeckel // *PhysiolRev.* – 2021. – Vol. 101. – P. 303–318.
211. Watkins, J. C. Defining severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) placentitis / J. C. Watkins, V. F. Torous, D. J. Roberts // *Arch Pathol Lab Med.* – 2021. – Vol. 145, № 11. – P. 1341–1349.
212. Wikstrom, A. K. The paternal role in pre-eclampsia and giving birth to a small for gestational age infant; a population-based cohort study / A. K. Wikstrom, J. Gunnarsdottir, S. Cnattingius // *BMJ.* – 2018. – Vol. 2, № 4. – P. e001178.
213. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – P. 1239–1242.
214. Yagel, S. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array / S. Yagel, S. M. Cohen, D. Goldman-Wohl // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. S963–S972.
215. Yagel, S. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array / S. Yagel, S. M. Cohen, D. Goldman-Whol // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. S963–S972.
216. Xu, S. W. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies / S. W. Xu, I. Ilyas, J. P. Weng // *Acta Pharmacol Sin.* – 2023. – Vol. 44 (4). – P. 695–709.
217. Lang, T. A. Statistical Analyses and Methods in the Published Literature: The SAMPL Guidelines / T. A. Lang, D. G. Altman // *Medical Writing.* – 2016. – Vol. 25 (3). – P. 31–36.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.....	С. 36
2.	Рисунок 2 – Степени тяжести НКИ в исследуемых группах.....	С. 46
3.	Рисунок 3 – Проведение антибактериальной терапии во время лечения НКИ в исследуемых группах.....	С. 48
4.	Рисунок 4 – Структура осложнений беременности у пациенток исследуемых групп.....	С. 52
5.	Рисунок 5 – Частота госпитализации новорожденных исследуемых групп в ОРИТН.....	С. 63
6.	Рисунок 6 – Особенности течения раннего неонатального периода в исследуемых группах.....	С. 66
7.	Рисунок 7 – Структура многослойного персептрона, позволяющего прогнозировать развитие пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ [53].....	С. 71
8.	Рисунок 8 – ROC-анализ вероятности развития пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ [53].....	С. 72
9.	Рисунок 9 – Важность изучаемых параметров в структуре разработанной нейронной сети [53].....	С. 73
10.	Рисунок 10 – ROC-анализ вероятности развития пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ (без учета срока родоразрешения женщины) [53].....	С. 74
11.	Рисунок 11 – Важность изучаемых параметров в структуре нейронной сети, не учитывающей срок родоразрешения женщины [53].....	С. 75
12.	Рисунок 12 – Результаты морфологического исследования последов [74].....	С. 84
13.	Рисунок 13 – Результаты морфологического исследования	

	последов [74].	С. 85
14.	Рисунок 14 – Плацента рожениц группы 1.Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 100.	С. 87
15.	Рисунок 15 – Плацента рожениц группы 1.Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 100.	С. 87
16.	Рисунок 16 – Плацента рожениц группы 2.Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 100.	С. 88
17.	Рисунок 17 – Плацента рожениц группы 2.Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 40.	С. 89
18.	Рисунок 18 – Плацента рожениц группы 2.Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 100.	С. 89
19.	Рисунок 19 – Плацента рожениц группы 2. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 100.	С. 90
20.	Рисунок 20 – Плацента рожениц группы 2.Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 100.	С. 91
21.	Рисунок 21 – Плацента рожениц группы 2. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 400.	С. 91
22.	Рисунок 22 – Плацента рожениц группы 2.Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 100.	С. 92
23.	Рисунок 23 – Плацента рожениц группы 3. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 100.	С. 93
24.	Рисунок 24 – Плацента рожениц группы 3. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение 400.	С. 94
25.	Рисунок 25 – Плацента рожениц группы 1. Увеличение 100. Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты.	С. 100
26.	Рисунок 26 – Плацента рожениц группы 1. Увеличение 100. Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты.	С. 100
27.	Рисунок 27 – Плацента рожениц группы 2. Увеличение 100. Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты.	С. 101

28.	Рисунок 28 – Плацента рожениц группы 2. Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты Увеличение 100.	С. 101
29.	Рисунок 29 – Плацента рожениц группы 2. Увеличение 100. Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты.	С. 102
30.	Рисунок 30 – Плацента рожениц группы 3. Увеличение 100. Иммуногистохимическое исследование CD68+ гистиоциты.	С. 102
31.	Рисунок 31 – Обнаружение гистиоцитов CD68+ в исследуемых группах [74].	С. 103
32.	Рисунок 32 – Персонафицированный подход к ведению беременных, перенесших НКИ в различные сроки гестации.	С. 110
33.	Таблица 1 – Возрастная характеристика, характеристика по паритету беременности и родов исследуемых групп [53, 74].	С. 44
34.	Таблица 2 – Срок гестации, когда беременные перенесли НКИ, в исследуемых группах [53, 74].	С. 45
35.	Таблица 3 – Особенности течения НКИ у пациенток исследуемых групп [53, 74].	С. 47
36.	Таблица 4 – Сравнение структуры осложнений беременности у пациенток исследуемых групп [53, 74].	С. 51
37.	Таблица 5 – Оценка вероятности развития осложнений беременности в группах исследования.	С. 53
38.	Таблица 6 – Сравнение особенностей родоразрешения пациенток исследуемых групп [53, 74].	С. 56
39.	Таблица 7 – Оценка вероятности осложненного течения родов в группах исследования.	С. 58
40.	Таблица 8 – Весо-ростовые показатели и оценка по Апгар в исследуемых группах (Данная Таблица опубликована в наших статьях [53, 74]).	С. 60
41.	Таблица 9 – Сравнение особенностей течения раннего неонатального периода в исследуемых группах [53].	С. 64

42. Таблица 10 – Оценка вероятности осложненного течения раннего неонатального периода в группах исследования. С. 67
43. Таблица 11 – Результаты гистологического анализа последов в исследуемых группах, результаты данной Таблицы опубликованы в нашей статье [74]. С. 78

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Программа прогнозирование пневмонии у новорожденных

Введите необходимые данные:

COVID-19	до 16 недель
Тяжесть COVID-19	легкое течение
Маловодие	да
Меконияльные ОПВ	да
Задержка роста плода	да
Срок родоразрешения	36

Условные обозначения:

COVID-19 - срок гестации, на котором беременная перенесла COVID-19 / отрицание данного факта;
Тяжесть COVID-19 - тяжесть течения перенесенного во время беременности COVID-19 / отрицание данного факта;
Маловодие - факт наличия маловодия (олигогидроамниона) накануне родоразрешения;
Меконияльные ОПВ - факт наличия меконияльного окрашивания околоплодных вод;
Задержка роста плода - факт наличия задержки роста плода накануне родов / маловесности новорожденного по факту рождения;
Срок родоразрешения - срок беременности, на котором женщина была родоразрешена (в неделях).

Оценить риск развития пневмонии

Высокий **Очистить** **Выход**

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Индивидуальная карта беременной, включенной в исследование

«Клинико-морфологические особенности системы «мать-плацента-плод» при новой коронавирусной инфекции, перенесенной в различные сроки беременности»

Лечебное учреждение: ____ ГБУЗ НСО «НГКПЦ» _____

ФИО: _____

Возраст _____

Образование: 1Высшее; 2Среднее; 3Общее

Занятость: 1Работает; 2Безработная

Подписание информированного согласия (дата, время): _____

Дата рождения, возраст: _____

Рост _____ см, Вес, кг _____, ИМТ _____

Акушерский анамнез:

1-Первобеременная; 2-Самопроизвольные срочные роды;
3-мед аборт; 4-кесарево сечение; 5-самопроизвольный выкидыш;
6-Преждевременные роды

Паритет родов: 1-перврродящая; 2-повторнородящая;

Семейное положение: 1-замужем; 2 -одинокая.

Соматическая патология: 1- миопия; 2-варикозная болезнь; 3-анемия;
4-заболевания ЖКТ; 5-заболевания ЖКТ; 6-Заболевания почек; 7-Заболевания
ЩЖ; 8-хронический тонзиллит; 9-анемия.

Гинекологический анамнез:

-Возраст наступления менархе ____ лет;

-Возраст начала половой жизни _____ лет

1-НОМЦ; 2-Миома т матки; 3-эндометриоз;

Осложнения беременности: 1-Хроническая компенсированная ПН; 2-
Хроническая субкомпенсированная ПН; 3-Хроническая декомпенсированная ПН;

4-Маловодие; 5-Дистресс плода; 6-ЗРП; 7-Отеки беременных; 8-Протеинурия; 9-Умеренная преэклампсия; 10-Многоводие; Характер о/плодных вод: 1-светлые; 2-с выходом мекония в амниотическую жидкость.

Срок родов: _____

Основное заболевание (дата установления, клинический диагноз):
_____.

Сопутствующие заболевания (да/нет):

(соматическая патология)

Критерии включения:

Пациентки в возрасте 18-48 лет включительно,	Да
Предоставление письменного согласия на участие в исследовании	Да
Перенесла новую короновиральную инфекцию, лабораторно подтвержденную	Да

Критерии исключения:

ОРВИ во время беременности (отрицательный тест на ковид)	Нет
Обострение хронических заболеваний во время беременности	Нет
Инфицирование вирусом простого герпеса 1 и 2 типов или Chl. trachomatis по данным ПЦР	Нет
Необходимость системного применения глюкокортикоидов, цитостатиков и системных антибиотиков	Нет
Состояния, ограничивающие приверженность проводимой терапии (деменция, психоневрологические заболевания, наркомания, алкоголизм и т.д)	Нет
Документально подтвержденная ВИЧ-инфекция,	Нет

сифилис и другие инфекции передающиеся половым путем (хламидийная инфекция, гонорея, трихомониаз), выявленных на этапе скрининга

Другие острые и хронические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут оказывать влияние на общее состояние пациента в период исследования, общий прогноз, результаты проводимого лечения, а также на приверженность пациентки к проводимому лечению

Нет

Одновременное участие в другом клиническом исследовании

Нет

Параметры ребенка	Вес: гр Рост: см Оценка по Апгар баллов.
Параметры плаценты	Вес: Размеры: ППК:
Параметры КТГ	Оценка по Fisher Оценка по FIGO -сомнительный -патологический
Параметры доплерометрии	ИР ПМА ИРЛМА ПИ СМА ПИ АП ЦПО
Параметры УЗИ	
	Гипоплазия плаценты

	Гиперплазия плаценты Кальцинаты, петрификаты
Кровопотеря	мл
Заболеваемость ребенка	Асфиксия Желтуха Инфицирование Перелом ключицы Кефалогематома

Лабораторное обследование

Гемоглобин Эритроциты Лейкоциты Тромбоциты СРБ
Общее количество микроорганизмов: ○ Скудное (0-10 клеток в поле зрения) ○ Умеренное (до 10*2 клеток в поле зрения) ○ Большое (10*2-10*3 клеток в поле зрения) ○ Массивное (>10*3 клеток в поле зрения)
Степень чистоты влагалища: ○ I степень ○ II степень ○ III степень ○ IV степень

Дата: _____ Подпись _____