

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Якимова Анна Валентиновна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Артымук Наталья Владимировна

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой, заведующий кафедрой

доктор медицинских наук, доцент

Савельева Ирина Вячеславовна

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 1, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Залесского, 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4859>)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 коронавирусное заболевание (НКИ), вызванное тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), быстро распространилось по всему миру. Несмотря на все противоэпидемические мероприятия, проводимы правительствами многих стран, 12 марта 2020 года ВОЗ определила вспышку как пандемию (Schwartz D. A. et al., 2019; Кажигали кызы Р. и др., 2020).

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 (Schwartz D. A. и др., 2019; Кажигали кызы Р. и др., 2020).

Во всем мире идет активное изучение патогенеза, возможных методов профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции, особую важность эти исследования имеют для беременных женщин и новые данные о НКИ уже сегодня могут помочь еще не рожденным детям и их будущим матерям (Якубина А. А. и др., 2023; Воропаева Е. Е. и др., 2023). Несмотря на то, что беременные женщины и новорожденные дети относятся к группе высокого риска, частота неблагоприятных исходов, по некоторым данным, является достаточно низкой (Воропаева Е. Е. и др., 2023; Доброхотова Ю. Э. и др., 2020). По данным литературы, данное обстоятельство может быть обусловлено тем, что беременные женщины нередко переносят новую коронавирусную инфекцию практически без клинических симптомов, не подозревая о ее наличии и возможных последствиях для своего здоровья и будущего ребенка (Babic I. et al., 2022; Giordano G. et al., 2021).

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 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 (Беженарь В. Ф. и др., 2023). В связи с

вышесказанным, возникает ряд логичных вопросов. Безопасно ли легкое и бессимптомное течение коронавирусной инфекции? Если беременность не прервалась вследствие перенесенной коронавирусной инфекции, можно ли это считать предиктором благоприятных перинатальных исходов? Как изменения в плаценте влияют на акушерские и пренатальные исходы? Отличаются ли структурные изменения последов у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию на различных сроках гестации? Только на некоторые из этих вопросов можно получить косвенный ответ по данным литературы. Так, ряд авторов отмечают, что при гистологическом исследовании последов матерей, перенесших НКИ во время беременности, имеет место децидуальная васкулопатия, сосудистый тромбоз, хронический гистиоцитарный интервиллузит (Sharps M. C. et al., 2020). 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)». 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 ($F_{к-3} \geq 0,29$, $rk-3 > 0,05$). 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 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 с 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 короновирусную 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 осложненном 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.

ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациенток и деление на группы

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 НГКПЦ (главный врач – доктор медицинских наук, профессор И. М. Поздняков) и ГБУЗ НСО КРД № 6 (главный врач – кандидат медицинских наук И. А. Геворкян).

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.

Критериями исключения явились: самопроизвольный выкидыш; отсутствие результата анализа на наличие новой коронавирусной инфекции во время настоящей беременности; предлежание и вращение плаценты; многоплодная беременность; 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.

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 Новосибирского государственного медицинского университета (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 НКИ также соответствовал временным рекомендациям, 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.

На 1-м этапе исследования было проведено деление группы переболевших беременных женщин на 3 группы по срокам гестации, когда воздействовал инфекционный агент (1-я группа до 16 недель беременности, перенесла НКИ – 25 пациенток, 2-я группа 17–34 неделю беременности, болела НКИ – 61 пациентка, 3-я группа после 34 недели беременности, болела

НКИ – 27 пациенток).

В группу сравнения были включены 65 родильниц, имеющих отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 во время настоящей беременности.

Исследуемые группы сопоставимы по возрасту, антропометрическим параметрам и экстрагенитальной патологии.

На втором этапе исследования проведено: анализ историй беременностей и родов; анализ историй новорожденных; гистологическое исследование плацент; иммуногистохимическое исследование плацент; разработка и регистрация программы для ЭВМ «Программа для прогнозирования пневмонии у новорожденных детей» и разработка рекомендаций по ведению беременных и новорожденных, после перенесенной НКИ, в зависимости от срока гестации, когда воздействовал инфекционный агент.

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

При проведении статистического анализа автор руководствовался рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) (Statistical Analyses and Methods in the Published Literature: The SAMPL Guidelines September 2016 Medical Writing 25(3):31-36 DOI 10.18243/eon/2016.9.7.4 T. A. Lang, D. G. Altman). 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, паритету беременностей и родов, что позволяет считать правомочными сделанные впоследствии выводы. 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.

Течение новой коронавирусной инфекции в исследуемых группах. Для 1-й группы пациенток в большей степени характерно легкое течение COVID-19, во 2-й и 3-й группах исследования чаще, в сравнении с 1-й группой, встречалось среднетяжелое течение ($V = 0,2$, $p = 0,03$), что косвенным образом указывает на снижение активности иммунного ответа по мере увеличения срока беременности.

Во второй исследуемой группе (с 17 по 34 неделю беременности перенесли НКИ) в большинстве случаев течение НКИ осложнялось пневмонией, что потребовало проведения антибиотикотерапии и НМГ.

Течение и осложнения беременности в исследуемых группах. 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 ($V = 0,24$, $p = 0,02$).

Как представлено в Таблице 1, наиболее частым осложнением беременности у беременных, переболевших COVID-19 до 34 недель беременности (а это пациентки 1-й и 2-й исследуемых групп), в сравнении с прочими, была плацентарная недостаточность, проявившаяся в виде задержки роста плода ($V = 0,24$, $p = 0,02$): 12,0 % (3/25) и 16,4 % (10/61) соответственно ($\chi^2 = 11,25$, $df = 3$, $p = 0,01$). Влияние новой коронавирусной инфекции во время беременности обладает средней силой взаимосвязи с плацентарной недостаточностью, реализующейся ЗРП, что, вероятно, можно объяснить развитием эндотелиальной дисфункции на фоне НКИ, как представлено в литературных источниках (Малыгина Г. Б. и др., 2022; Плотоненко З. А. и др., 2022). 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 – после 34 недель гестации, повреждение минимально и клинически значимая ПН до родов, как правило не развивается.

Таблица 1 – Сравнение структуры осложнений беременности у пациенток исследуемых групп

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.

Таблица 2 – Оценка вероятности развития осложнений беременности в группах исследования

Параметры оценки вероятности развития осложнений беременности	Сравнение группы сравнения с исследуемыми группами		
	1-я группа	2-я группа	3-я 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

С учетом полученных результатов, представленных в Таблице 2, 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 недели. 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], $p = 0,007$ в сравнении с пациентками, которые не заболели или перенесли новую коронавирусную инфекцию в более поздние сроки.

Особенности времени и методов родоразрешения в исследуемых группах. 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 ($\chi^2 = 15,24$, $df = 3$, $p = 0,002$).

Влияние новой коронавирусной инфекции 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 ($\chi^2 = 9,34$, $df = 3$, $p = 0,03$). 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.

Частота экстренного оперативного родоразрешения в родах по поводу дистресса плода выше у пациентов, перенесших НКИ до 34 недель беременности (OR = 6,35 [95 % ДИ 2,29–17,62], $p < 0,001$), что мы объяснили снижением толерантности плода к родовому акту.

Характеристика новорожденных исследуемых групп. Между тем, несмотря на убедительную важность НКИ в развитии определенных осложнений беременности и родов, при поквартильном сравнении росто-весовых показателей новорожденных и оценки по Апгар при рождении статистически значимых различий между исследуемыми группами нами выявлено не было.

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. Наше заключение подтвердилось при сравнении особенностей течения раннего неонатального периода между исследуемыми группами в ходе настоящего исследования, так как мекониальная аспирация наблюдалась у новорожденных только 1-й и 2-й исследуемых групп исследования, т. е. у пациенток, перенесших НКИ до 34 недель гестации: 16,0 % (4/25) и 3,3 % (2/61) соответственно ($\chi^2 = 12,89$, $df = 3$, $p = 0,005$), пневмония – 28,0 % (7/25) и 8,2 % (5/61) соответственно ($\chi^2 = 23,66$, $df = 3$, $p < 0,001$).

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], $p = 0,11$). 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. В 4 случаях (по 2 случая в 1 и 2 исследуемых группах) среди этих новорожденных отмечена ранняя неонатальная смертность (8 % 2/25 и 3,3 % 2/61).

Следует отметить, что ранняя неонатальная смертность наблюдалась только у новорожденных, имеющих пневмонию и находящихся в ОРИТН. Для предотвращения смертности новорожденных у матерей, перенесших во время беременности НКИ мы разработали способ, позволяющий прогнозировать развитие пневмонии у новорожденных.

Для оценки риска развития пневмонии у новорожденных детей у матерей, перенесших во время беременности НКИ, мы применили встроенный модуль Neural Networks 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.

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 %. Учитывая точность прогноза близкую к 100 %, мы сделали вывод, что разработанная нейронная сеть обладает достаточным функционалом.

Морфологические особенности плацент женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию в различные сроки гестации и в группе контроля. Результаты гистологического исследования последов свидетельствуют о тропности коронавируса SARS-CoV-2 к плаценте, при этом наиболее выраженные структурные изменения определялись при гистологическом исследовании последов у пациенток 1-й и 2-й исследуемых групп.

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.

Для плацент пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию, было характерно наличие гистиоцитарного интервилузита, по этому показателю различия были статистически значимы для всех групп в сравнении с контрольной ($p < 0,001$). Такое наблюдение согласуется с результатами исследований иностранных коллег: микроскопическое исследование показало массивное отложение фибрина в периворсинчатом пространстве, хронический гистиоцитарный интервиллезный васкулит и некроз трофобласта (Heeralall C. et al., 2023), интересно, что хронический гистиоцитарный интервиллезит в «доковидное» время был 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 (Воропаева Е. Е. и др., 2023; Ratna Cosain et al., 2023).

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 мекониальной 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.

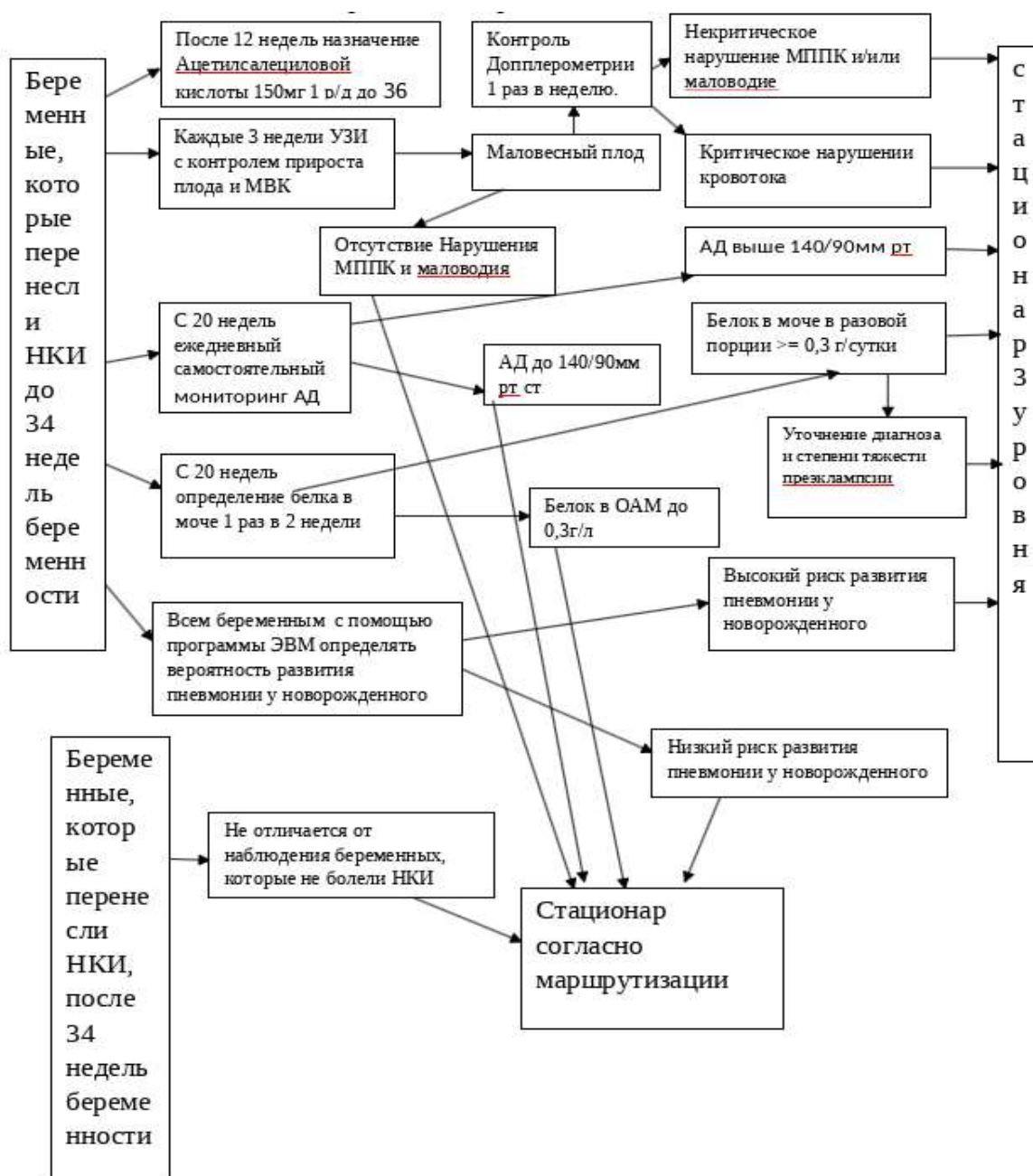


Рисунок 1 – Персонализированный подход к ведению беременных, перенесших НКИ в различные сроки гестации

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.

2. 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. 73, № 1. – С. 17–28.

3. 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 (33). – С. 70–80.

4. Прогнозирование развития пневмонии у новорожденных от матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести и в различные гестационные сроки, путем математического моделирования / **С. Ю. Боровая**, А. В. Якимова, А. М. Зиганшин, В. А. Мудров // **Лечение и профилактика**. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 12–19.

5. Якимова, А. В. Вероятность развития осложнений беременности и раннего неонатального периода при коронавирусной инфекции, перенесенной в различные гестационные сроки и излеченной на момент родоразрешения / А. В. Якимова, **С. Ю. Боровая**, В. А. Мудров // **Бюллетень медицинской науки**. – 2025. – № 1 (37). – С. 34–43.

6. **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2024681786** Российская Федерация. Программа для прогнозирования пневмонии у новорожденных детей : заявл. 05.09.2024: опубл. 13.09.2024 / **Боровая С. Ю.**, Якимова А. В., Мудров В. А. ; правообладатели Боровая С. Ю., Якимова А. В., Мудров В. А. – 488 КБ.

7. **Боровая, С. Ю.** Особенности течения беременности у пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в зависимости от гестационного срока. / **С. Ю. Боровая**, А. В. Якимова // От классического акушерства и гинекологии до современных перинатальных и репродуктивных технологий : сб. VI Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием. – Барнаул, 2023. – С. 5–8.

8. **Боровая, С. Ю.** Коронавирусная инфекция, как фактор, влияющий на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты./ **С. Ю. Боровая**, А. В. Якимова // Перспективные исследования в психологии, спорте и здравоохранении : сб. трудов международной конф. – Архангельск, 2024. – С. 24–29.

9. **Боровая, С. Ю.** Особенности течения беременности у пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в зависимости от гестационного срока, когда воздействовал инфекционный агент / **С. Ю. Боровая**, А. В. Якимова // Сложный пациент в акушерстве и гинекологии : сб. науч.-практ. конф., постерный доклад. – Москва, 2023. – С. 38

10. **Боровая, С. Ю.** Коронавирусная инфекция, как фактор, влияющий на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты. / **С. Ю. Боровая**, А. В. Якимова // Доказательное и сомнительное в акушерстве, гинекологии и неонатологии : сб. XXVIII Международной науч.-практ. конф. – Кемерово, 2024. – С. 19–23.

11. **Боровая, С. Ю.** Особенности течения беременности в зависимости от гестационного срока, в котором беременная перенесла коронавирусную инфекцию. / **С. Ю. Боровая**, А. В. Якимова // Акушерство, гинекология и репродукция – актуальные проблемы, доказательные решения : сб. Краевой межрегиональной науч.-практ. конф. с международным участием. – Красноярск, 2024. – С. 10–15.

12. **Боровая, С. Ю.** Коронавирусная инфекция, как фактор, влияющий на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты / **С. Ю. Боровая**, А. В. Якимова // Перспективные исследования в психологии, спорте и здравоохранении : сб. статей международной науч. конф. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 24–29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
НКИ	Новая коронавирусная инфекция
ЗРП	Задержка роста плода
ПН	плацентарная недостаточность
ХИ (ХИВ)	Хронический гистиоцитарный интервиллезит
АД	Артериальное давление