



Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Е.Б. Ефимкова, Е.В. Дулаева ✉, М.А. Чечнева, Т.С. Будыкина, Н.В. Бирюкова, А.В. Федотова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оптимизация диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных, перенесших в период гестации новую коронавирусную инфекцию (НКИ) COVID-19.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. Изучены течение беременности, родов и перинатальные исходы у 60 женщин, перенесших COVID-19 во время настоящей беременности, родоразрешенных в условиях ГБУЗ МО МОНИИАГ. В зависимости от срока обращения в поликлиническое отделение МОНИИАГ пациентки были распределены на две группы. I группу составили 45 беременных, перенесших НКИ в I–II триместрах с последующим обращением и наблюдением в условиях поликлинического отделения МОНИИАГ, II группу — 15 беременных, переболевших НКИ в течение гестации и обратившихся в поликлиническое отделение перед родоразрешением. В ходе работы, помимо общеклинического обследования, дополнительно проводились расширенное исследование системы гемостаза (при постановке на учет, перед родоразрешением и по показаниям с целью контроля проводимой терапии), ультразвуковое и доплерометрические исследования в динамике, анализ гестационных и перинатальных исходов, подробно изучались сроки заболевания и течение НКИ.

Результаты. Во время первой консультации у всех участниц исследования проведено УЗИ и выполнен анализ стандартных гемостазиологических тестов. У беременных, получавших низкомолекулярные гепарины, а также при выявлении плацентарной недостаточности и/или структурных изменений плаценты исследовали тромбодинамику ($n = 21$). У женщин II группы было значительно меньше АЧТВ, выше уровень протромбина в крови, а также у них статистически значимо чаще наблюдались признаки гемодинамических нарушений в маточно-плацентарном кровотоке (МПК). По данным УЗИ, нарушения в МПК найдены у 13 пациенток, а по результатам теста тромбодинамики, обнаружены признаки гиперкоагуляции у 17 женщин, тогда как данные рутинной оценки гемостаза не выходили за пределы референсных значений. Структурные изменения плаценты найдены у 8 (53,4%) обследованных II группы, а тест тромбодинамики проведен у 5 из них. Гиперкоагуляция выявлена у 4 (26,7%) пациенток во II группе. У пациенток I группы в зависимости от полученных результатов проведены коррекция терапии с последующим ультразвуковым контролем структуры плаценты, а также оценка теста тромбодинамики.

Заключение. Для женщин, перенесших НКИ во время гестации, независимо от клинического течения и срока инфицирования НКИ, характерны гиперкоагуляционные изменения, однако стандартные гемостазиологические тесты не в полной мере отражают постковидные изменения в отличие от теста тромбодинамики в сочетании с тщательной плацентометрией, при которой структурные изменения плаценты и нарушения внутриплацентарного кровотока косвенно могут свидетельствовать о наличии гиперкоагуляции. Рациональная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия под контролем показателей свертывающей системы крови и структуры плаценты способствует значимому снижению частоты неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, беременность, плацентарная недостаточность, доплерометрия, тест тромбодинамики.

Для цитирования: Ефимкова Е.Б., Дулаева Е.В., Чечнева М.А., Будыкина Т.С., Бирюкова Н.В., Федотова А.В. Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Доктор.Ру. 2023;22(1):40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-40-46



Prediction and Prevention of Thrombotic Complications in Pregnant Women Who Have Had a New Coronavirus Infection COVID-19

E.B. Efimkova, E.V. Dulaeva ✉, M.A. Chechneva, T.S. Budykina, N.V. Biryukova, A.V. Fedotova

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22A Pokrovka Str., Moscow, Russian Federation 101000

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to optimize diagnostic, treatment and preventive measures in pregnant women who had a new coronavirus infection (NCI) COVID-19 during the gestation period.

Design: Comparative study.

Materials and methods. We studied the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in 60 women who had COVID-19 during this pregnancy, delivered in the conditions of the MONIAH. Patients were divided into two groups depending on the period of visit to the outpatient department of MORIAG. Group I consisted of 45 pregnant women who underwent NCI in the I–II trimesters with subsequent treatment and observation in the conditions of the polyclinic department of MONIAH, Group II — 15 pregnant women who had had NCI during gestation and applied to the polyclinic department before delivery. In the course of the work, in addition to the general clinical examination, an extended study of the hemostasis system was additionally carried out (during registration, before delivery and according to indications in order to control ongoing therapy), ultrasound and Doppler studies in dynamics, analysis of gestational and perinatal outcomes, the timing of the disease and course of the NCI.

Results. During the first consultation, all participants in the study underwent ultrasound and an analysis of standard hemostasiological tests was performed. In pregnant women who received low molecular weight heparins, as well as in cases of placental insufficiency and/or structural changes in the placenta, thrombodynamics was studied ($n = 21$). Women of group II had a significantly lower APTT, a higher level of prothrombin in the blood, and they also had statistically significantly more signs of hemodynamic disturbances in the BMD. According to ultrasound findings,

✉ Дулаева Елена Валерьевна / Dulaeva, E.V. — E-mail: ev_rjazantseva@mail.ru

uteroplacental blood flow disorders were diagnosed in 13 patients; thrombodynamics test results demonstrate hypercoagulation in 17 women, while the data from the routine assessment of hemostasis did not go beyond the reference values. Structural changes in the placenta were found in 8 (53.4%) examined patients of group II, and a thrombodynamic test was performed in 5 of them. Hypercoagulation was detected in 4 (26.7%) patients in group II. In patients of group I, depending on the results obtained, correction of therapy was carried out, followed by ultrasound control of the structure of the placenta, as well as an assessment of the thrombodynamic test.

Conclusion. Women who have undergone NCI during gestation, regardless of the clinical course and duration of infection with NCI, are characterized by hypercoagulable changes, however, standard hemostasiological tests do not fully reflect post-covid changes, in contrast to the thrombodynamic test in combination with careful placentometry, in which structural changes in the placenta and violations of intraplacental blood flow may indirectly indicate the presence of hypercoagulability. Rational anticoagulant and antiplatelet therapy under the control of indicators of the blood coagulation system and the structure of the placenta contributes to a significant reduction in the incidence of adverse obstetric and perinatal outcomes.

Keywords: new coronavirus infection, pregnancy, placental insufficiency, doplerometry, thrombodynamic test.

For citation: Efimkova E.B., Dulavaeva E.V., Chechneva M.A., Budykina T.S., Biryukova N.V., Fedotova A.V. Prediction and prevention of thrombotic complications in pregnant women who have had a new coronavirus infection COVID-19. Doctor.Ru. 2023;22(1):40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-40-46

ВВЕДЕНИЕ

Демографическая ситуация в России в течение последних лет имеет выраженный негативный характер, обусловленный общим ухудшением здоровья населения страны, снижением рождаемости, сохраняющимися высокими показателями не только младенческой, но и материнской смертности в результате осложненного течения беременности, родов и послеродового периода. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 число смертей, вызванных материнскими факторами, выросло в 2020 г. на 20%. Коэффициент материнской смертности поднялся до 11,2 на 100 тыс. родившихся живыми, увеличившись на 24%. В 2020 г. перинатальная смертность незначительно возросла за счет мертворождаемости, составив 7,25 на 1000 родившихся живыми и мертвыми (в том числе 5,67 мертворожденных) [1–3]¹.

В марте 2020 г. ВОЗ объявила пандемию SARS-CoV-2. В настоящее время продолжается активное изучение вируса SARS-CoV-2 и связанного с ним заболевания COVID-19, в том числе и среди беременных женщин. Физиологические изменения в сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной системах в период гестации позволяют предположить, что беременные женщины особо уязвимы к воздействию патогенных инфекционных агентов и развитию тяжелой инфекции, а это, в свою очередь, может привести к более высокой заболеваемости и смертности как матерей, так и плодов.

В исследованиях зарубежных авторов показано, что COVID-19 вызывает системное воспаление сосудов и повреждение эндотелия с поражением различных органов и систем [4, 5]². Нарушение плацентогенеза, ассоциированное с системным поражением эндотелия сосудов при COVID-19, может вызвать плацентарную недостаточность (ПН) [6–10]. ПН является важнейшей проблемой акушерства и перинатологии ввиду высокой корреляции между нарушением функции плаценты и уровнем репродуктивных потерь [1, 11, 12]. При манифестации ПН существует риск гипоксии, задержки роста плода, в раннем неонатальном периоде — неврологических расстройств, позднее — высокой заболеваемости, нарушений физического и интеллектуального развития детей [13–15].

Несмотря на совершенствование методов лабораторно-инструментальной диагностики, распространенность патологии плаценты не имеет тенденции к снижению, она составляет от 20 до 60% в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности [13, 16]³. Доказана прямая пропорциональная, с высоким коэффициентом корреляции, зависимость между степенью гемодинамических нарушений в системе «мать — плацента — плод», частотой задержки роста плода, гипоксией, абдоминальным родоразрешением, нахождением новорожденного в отделении интенсивной терапии и перинатальными потерями [17]⁴. Патология маточно-плацентарного кровотока связана с реокоагуляционными расстройствами в виде гиперкоагуляции и гиперагрегации, которые способствуют прогрессированию нарушений маточно-плацентарной и фетоплацентарной микроциркуляции.

Опыт наблюдения за пациентами с COVID-19 показал, что у большинства из них появляются нарушения в системе свертывания крови по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тромботической микроангиопатии [18, 19]. Более того, необходимо учитывать опыт предыдущих эпидемий коронавирусных инфекций — SARS и MERS, во время которых в 2002–2003 гг. зарегистрированы случаи материнской смертности, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и рождения маловесных детей. Необходимо создание алгоритма наблюдения, диагностики и лечения беременных, перенесших COVID-19 во время гестации.

Цель исследования: оптимизация диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных, перенесших в период гестации НКИ COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены течение беременности, родов и перинатальные исходы у 60 женщин, перенесших COVID-19 во время настоящей беременности, родоразрешенных в условиях ГБУЗ МО МОНИИАГ. В зависимости от срока обращения в поликлиническое отделение МОНИИАГ пациентки были распределены на две группы. I группу составили 45 беременных, перенесших НКИ в I–II триместрах с последующим обращением и наблюдением в условиях поликлинического отделения

¹ Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 135 с.

² Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 16: RCOG, updated Thursday 15 December 2022. 61 p. URL: <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf> (дата обращения — 16.01.2023).

³ Guidance for management of pregnant women in COVID-19 pandemic. National Institute for Research in Reproductive Health, 2020. 17 p. URL: <http://www.nirrh.res.in/wp-content/uploads/2020/04/Guidance-for-Management-of-Pregnant-Women-in-COVID-19-Pandemic.pdf> (дата обращения — 16.01.2023).

⁴ Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 16...; Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease-2019 (COVID-19). World Health Organization. 16–24 February 2020. 40 p. URL: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf) (дата обращения — 16.01.2023).

ния МОНИИАГ, II группу — 15 беременных, переболевших НКИ в течение гестации и обратившихся в поликлиническое отделение перед родоразрешением. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Показаниями к назначению низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в постоянном режиме явились подтвержденная тромбофилия, изменения в системе гемостаза после перенесенной НКИ, а также выявленные структурные изменения плаценты и гемодинамические нарушения в системе фетоплацентарного комплекса.

Беременным, которые имели высокий риск присоединения преэклампсии (преэклампсия в анамнезе, многоплодная беременность, АГ, СД, выявленные до беременности; заболевания почек и аутоиммунные заболевания или высокий риск присоединения преэклампсии по результатам первого скрининга), был рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/день начиная с 12 недели гестации с целью профилактики преэклампсии.

Дипиридамолом назначался при выявлении структурных изменений плаценты и гемодинамических нарушений в системе фетоплацентарного комплекса.

В ходе работы, помимо общеклинического обследования, дополнительно проводилось расширенное исследование системы гемостаза (при постановке на учет, перед родоразрешением и по показаниям с целью контроля проводимой терапии), ультразвуковое и доплерометрические исследования в динамике, анализ гестационных и перинатальных исходов, подробно изучались сроки заболевания и течение НКИ.

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). Для количественных признаков рассчитывались медиана и интерквартильный размах: Me (Q25%–Q75%); для качественных — абсолютная величина (n) и доля (%) от общего объема группы. Проверку закона распределения количественных показателей осуществляли с использованием критерия Шапиро — Уилка. Поскольку закон распределения оказался отличным от нормального, применяли непараметрические критерии оценки статистической значимости различий.

Различия оценивали при помощи критерия Манна — Уитни (установление значимости разницы между двумя группами наблюдения, независимые выборки), теста Вилкоксона (сравнение данных в динамике у пациенток одной и той же группы, зависимые выборки).

Различия между качественными признаками проверялись при помощи критерия χ^2 или точного теста Фишера (в случае, если хотя бы одно из значений в таблице сопряженности было менее 5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ анамнестических данных и особенностей течения настоящей беременности показал, что в I триместре заболевание НКИ перенесли 27 (60%) и 8 (53,4%) пациенток из I и II групп соответственно, с 12 по 24 неделю гестации болели 12 (26,7%) женщин из I группы и 2 (13,3%) из II группы; а после 24–25 недель гестации — 6 (13,3%) и 5 (33,3%) беременных соответственно.

Легкое течение НКИ, не требующее госпитализации, имело место у большинства обследованных пациенток в обеих группах — 37 (82,2%) в I группе и у 11 (73,3%) во II группе. Гипертермия 38°C и выше наблюдалась у 9 (20,0%) участниц I группы и у 5 (33,3%) во II группе, пневмония подтверждена у 8 (17,7%) и 4 (26,7%) соответственно.

Из 45 пациенток I группы у 12 (26,7%) беременность была первой, 33 (73,3%) имели в анамнезе беременности и роды. Отягощенный акушерский анамнез выявлен у 13 беременных, что составило 28,9% от всей группы и 39,4% от числа повторнородившихся. Во II группе у 5 (33,3%) женщин беременность оказалась первой, у 10 (66,7%) — повторной. Отягощенный акушерский анамнез и неблагоприятный исход предыдущих беременностей зафиксированы у 3 (20%) участниц.

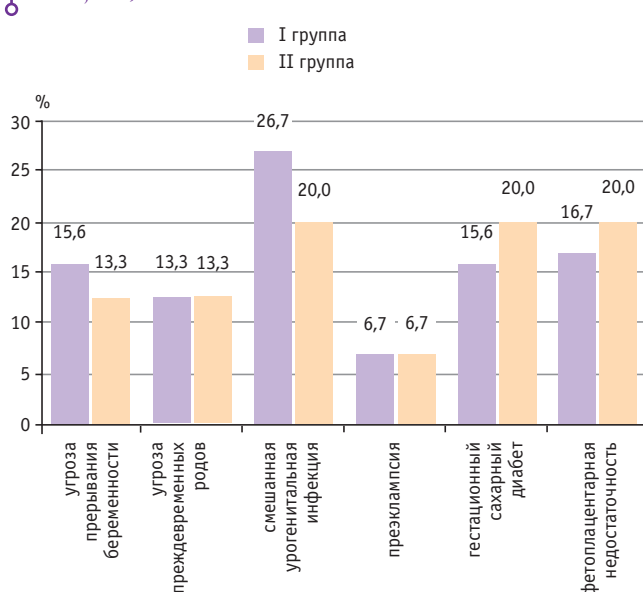
Анализ ИМТ показал, что в I группе у большинства пациенток (88,9%) ИМТ находился в пределах нормы и составил от 18,5 до 25 кг/м², а пациенток с ожирением 1–2-й степени было 5 (11,1%). Во II группе нормальный ИМТ имели 8 (53,4%) женщин, избыточную массу тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) — 4 (26,6%), ожирение 1–2-й степени — 3 (20%). Средняя прибавка массы за беременность у пациенток I группы составила 11,7 кг, а у пациенток II группы — 13,6 кг.

Проведенное обследование женщин, перенесших НКИ во время гестации, выявило высокую распространенность акушерских осложнений в обеих группах (рис. 1), в I группе отмечена тенденция к большей частоте смешанной урогенитальной инфекции, чем в II группе ($p > 0,05$). Фетоплацентарная недостаточность встречалась в I группе у 16,7%, а во II группе — у 20% пациенток.

При первичном обращении в I группе НМГ и дезагреганты регулярно получали 16 (35,5%) женщин. Показаниями к назначению НМГ в постоянном режиме у 4 (8,9%) беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом явились изменения в системе гемостаза после перенесенной НКИ. Среди показаний к назначению дипиридамола преобладали гемодинамические нарушения, маловодие, структурные изменения плаценты. В постоянном режиме препарат получали 7 (15,5%) беременных, а ацетилсалициловую кислоту (из-за риска преэклампсии по результатам скрининга) — 5 (11,1%) женщин.

Аналогичный анализ среди пациенток II группы на сроке 36–38 недель показал, что регулярно с контролем параметров гемостаза дипиридамолом принимали 2 (13,3%) беременные, а ацетилсалициловую кислоту с учетом высокого

Рис. 1. Гестационные осложнения у участниц I и II групп, %
Fig. 1. Gestational complications in group I and II subjects, %



риска преэклампсии — одна (6,7%) (табл. 1). Группы оказались сопоставимыми по частоте назначения лекарственных препаратов, однако пациентки II группы не получали НМГ регулярно.

Во время первой консультации у всех участниц исследования проведено УЗИ и выполнен анализ стандартных гемостазиологических тестов. Верификация риска гиперкоагуляции проводилась на основании лабораторного и ультразвукового исследования.

У беременных, получавших НМГ, а также при выявлении ПН и/или структурных изменений плаценты исследовали тромбодинамику (n = 21). Пациентки II группы обследованы на сроке 35–37 недель.

Сравнительный анализ показали, что по большинству критериев оценки обе группы на первом визите оказались сопоставимыми. Однако у женщин II группы было значимо меньше АЧТВ, выше уровень протромбина в крови, а также у них статистически значимо чаще наблюдались признаки гемодинамических нарушений в маточно-плацентарном кровотоке (МПК) (табл. 2).

Следует отметить, что, по данным УЗИ, нарушения в МПК найдены у 13 пациенток, а по результатам теста тромбодина-

мики обнаружены признаки гиперкоагуляции у 17 женщин, тогда как данные рутинной оценки гемостаза не выходили за пределы референсных значений.

Структурные изменения плаценты найдены у 8 (53,4%) обследованных, а тест тромбодинамики проведен у 5 из них. Гиперкоагуляция выявлена у 4 (26,7%) пациенток во II группе.

У участниц I группы в зависимости от полученных результатов проведены коррекция терапии с последующим ультразвуковым контролем структуры плаценты, а также оценка теста тромбодинамики (табл. 3).

Анализ оцениваемых показателей в динамике наблюдения за пациентками I группы позволил сделать вывод, что терапевтические мероприятия оказали влияние на состояние системы свертывания крови и показатели МПК. Статистически значимо после терапии повысилось АЧТВ на фоне снижения уровней фибриногена и протромбина (p < 0,001 во всех случаях). Кроме того, на фоне проводимого лечения значительно уменьшилась частота структурных изменений плаценты и расширения межворсинчатых пространств (p = 0,003) и гемодинамических нарушений в фетоплацентарном кровотоке (ФПК) (p = 0,006). О позитивном влиянии корригирующей терапии на состояние беременных

Таблица 1 / Table 1

Характеристика проводимой терапии у беременных I и II групп
Features of the therapy administered to pregnant women in group I and II

Препараты	Количество пациенток, n (%)		Срок назначения, недели		Регулярный прием под контролем параметров системы гемостаза, n (%)	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Низкомолекулярные гепарины	6 (13,3)	4 (27,6)	8–22	9–33	4 (8,9)	0
Дипиридамо	14 (31,1)	4 (27,6)	7–30	7–30	7 (15,5)	2 (13,3)
Ацетилсалициловая кислота	5 (11,1)	1 (6,7)	14–18	14	5 (11,1)	1 (6,7)

Таблица 2 / Table 2

Результаты обследования пациенток, визит 1
Examination results, visit 1

Показатели	I группа	II группа	P
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	21,9 (21,5–22,7)	21,1 (20,9–21,4)	0,001*
Фибриноген, г/л	5,2 (4,3–6,1)	5,4 (4,6–6,5)	0,27*
Протромбин, %	108,7 (107,3–109,7)	111,8 (110,5–112,6)	< 0,001*
Структурные изменения плаценты и расширения межворсинчатых пространств, n (%)	17 (37,8)	8 (53,4)	0,29**
Гемодинамические нарушения в фетоплацентарном кровотоке, n (%)	13 (28,9)	5 (33,3)	0,49***
Гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном кровотоке, n (%)	7 (15,5)	6 (40,0)	0,046**
Тромбодинамика, n (%):			
• нормокоагуляция;	3 (6,7)	1 (6,7)	0,74***
• гиперкоагуляция	13 (28,9)	4 (26,7)	0,57***

* Критерий Манна — Уитни.

** Критерий χ^2 .

*** Точный тест Фишера.

* Mann-Whitney test.

** χ^2 .

*** Fischer's exact test.

после НКИ можно судить по показателям тромбодинамики (см. табл. 3), а именно по значимому ($p = 0,002$) снижению количества в этой группе беременных с гиперкоагуляцией.

Полученные результаты обследования всех пациенток сопоставлены с клиническим течением НКИ (табл. 4). У 37 (82,2%) участниц I группы и у 11 (73,3%) женщин II группы течение НКИ расценено как легкое, а среднетяжелое — у 8 (17,8%) и 4 (26,7%) беременных из I и II групп соответственно. Поскольку по большинству показателей при первом визите участницы обеих групп были сопоставимы, мы объединили их, чтобы оценить, есть ли взаимосвязь

между типом течения НКИ и показателями системы гемостаза и ФПК у беременных.

Сопоставление лабораторных данных с клиническим течением НКИ у обследованных пациенток свидетельствует об отсутствии значимых различий в большинстве стандартных показателей гемостаза, и лишь углубленное изучение с помощью теста тромбодинамики показало гиперкоагуляцию у 29,2 и 25% беременных с легким и среднетяжелым течением НКИ соответственно. Своевременная диагностика и рациональная патогенетическая терапия найденных нарушений с лабораторным контролем гемокоагуляции спо-

Таблица 3 / Table 3

Результаты обследования пациенток I группы после проведенной коррекции терапии Examination results of group I patients after therapy adjustment

Показатели	Визит 1	Визит 2	P
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	21,9 (21,5–22,7)	28,3 (26,3–30,2)	< 0,001*
Фибриноген, г/л	5,2 (4,3–6,1)	4,8 (4,0–5,0)	< 0,001*
Протромбин, %	108,7 (107,3–109,7)	103,5 (100,2–105,9)	< 0,001*
Структурные изменения плаценты и расширения межворсинчатых пространств, n (%)	17 (37,8)	5 (11,1)	0,003**
Гемодинамические нарушения в фетоплацентарном кровотоке, n (%)	13 (28,9)	3 (6,7)	0,006**
Гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном кровотоке, n (%)	7 (15,5)	2 (4,5)	0,08**
Тромбодинамика, n (%):			
• нормокоагуляция;	3 (6,7)	11 (24,4)	0,02**
• гиперкоагуляция	13 (28,9)	2 (4,5)	0,002**

* Критерий Вилкоксона.

** Точный тест Фишера.

* Wilcoxon test.

** Fischer's exact test.

Таблица 4 / Table 4

Взаимосвязь между показателями гемостаза, данными ультразвукового исследования и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции Relation between haemostasis parameters, ultrasound findings, and novel coronavirus severity

Показатели	Легкое течение (n = 48)	Среднетяжелое течение (n = 12)	P
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	25,3 (23,9–26,9)	23,7 (23,4–25,8)	0,01*
Фибриноген, г/л	4,9 (4,5–5,1)	5,1 (4,6–5,3)	0,14*
Протромбин, %	105,8 (105,2–107,3)	107,9 (106,0–108,1)	0,19*
Структурные изменения плаценты и расширения межворсинчатых пространств, n (%)	18 (37,5)	7 (58,3)	0,19**
Гемодинамические нарушения в фетоплацентарном кровотоке, n (%)	12 (25,0)	6 (50,0)	0,09**
Гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном, n (%)	9 (18,7)	4 (33,3)	0,23***
Тромбодинамика, n (%):			
• нормокоагуляция;	3 (6,2)	1 (8,3)	0,6***
• гиперкоагуляция	14 (29,2)	3 (25,0)	0,54***

* Критерий Манна — Уитни.

** Критерий χ^2 .

*** Точный тест Фишера.

* Mann-Whitney test.

** χ^2 .

*** Fischer's exact test.

способствовали нормализации внутриплацентарного кровотока у большинства беременных I группы.

В условиях акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ родоразрешены все беременные обследуемых групп при доношенном сроке гестации. Самопроизвольные роды произошли у 32 (71,1%) пациенток из I группы и у 8 (53,4%) из II группы ($p = 0,16$). Основными показаниями к оперативному родоразрешению у 13 (28,9%) участниц I группы явились наличие рубца на матке после предыдущего кесарева сечения в 7 (15,5%) наблюдениях, тазовое предлежание плода — в 3 (6,7%), прогрессирование хронической гипоксии плода — в 2 (4,5%) и предлежание плаценты в одном (2,2%) наблюдении.

Частота экстренного оперативного родоразрешения во II группе в относительном выражении превысила аналогичный показатель в I группе в 2 раза. Показаниями к нему во II группе стали прогрессирующая фетоплацентарная недостаточность у 2 пациенток, первичная слабость родовой деятельности у одной и излитие околоплодных вод при наличии рубца на матке после кесарева сечения с признаками истончения — еще у одной пациентки.

В удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8 и 9 баллов в I группе рождены 42 (93,3%) ребенка, во II группе — 12 (80%) детей ($p = 0,13$). Маловесными для гестационного возраста родились 2 (13,3%) младенца от матерей из II группы. Врожденная инфекция имела место у 3 (20%) детей, рожденных женщинами II группы, против одного (2,2%) ребенка в I группе ($p = 0,045$). У одного (6,7%) ребенка, рожденного от матери во II группе, имелись проявления дыхательной недостаточности, потребовавшие проведения ИВЛ, с последующим подтверждением внутриутробной пневмонии.

Акушерские и перинатальные исходы в обеих группах отражены на рисунке 2.

Необходимо отметить, что при сопоставлении результатов теста тромбодинамики, проведенного 21 беременной, и показателей состояния здоровья детей, выявлено следующее: у беременных с гиперкоагуляцией отмечалась тенденция к переводу ребенка на дальнейшее лечение, а не выписке домой. Среди беременных с нормокоагуляцией таких наблюдений не было, тогда как среди женщин с гиперкоагуляцией оказалось 3 пациентки с подобным исходом ($p = 0,51$).

Кроме того, гиперкоагуляция, по данным теста тромбодинамики, ассоциировалась с увеличенным риском оперативного родоразрешения. Среди беременных с гиперкоагуляцией было 10 родоразрешенных путем кесарева сечения, а у участниц с нормокоагуляцией такие исходы отсутствовали ($p = 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физиологическая беременность характеризуется развитием гиперкоагуляции с повышенным тромбообразованием

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ефимова Е.Б., Дулаева Е.В. — разработка дизайна проекта, формирование групп пациенток, сбор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Чечнева М.А., Будыкина Т.С. — сбор клинического материала, редактирование рукописи; Бирюкова Н.В., Федотова А.В. — сбор клинического материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Efimkova, E.B., Dulaeva E.V. — development of the study design, formation of patient groups, collection of clinical material, analysis and interpretation of the results, writing the text; Chechneva, M.A., Budykina, T.S. — collection of clinical material, editing of the manuscript; Biryukova, N.V., Fedotova, A.V. — collection of clinical material, editing of the manuscript.

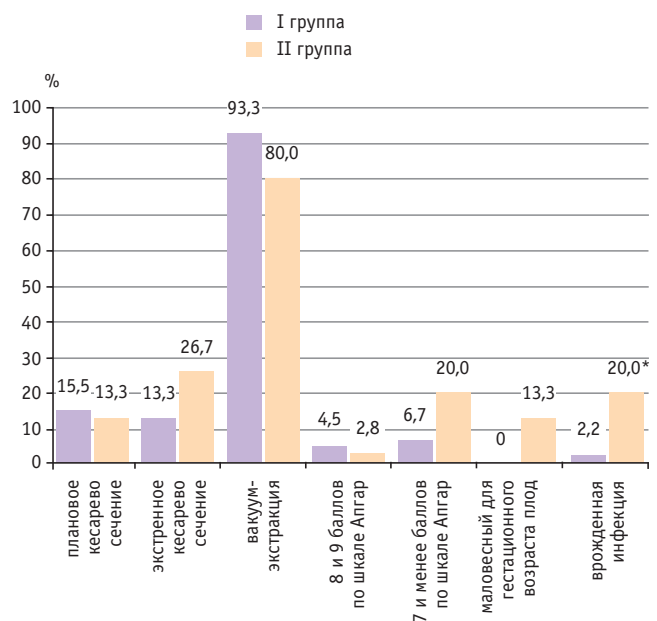
⁵ Report of the WHO-China joint mission on Coronavirus disease-2019 (COVID-19)...

Рис. 2. Акушерские и перинатальные исходы в группах обследованных, %.

* $P = 0,045$

Fig. 2. Obstetric and perinatal outcomes in study groups, %.

* $P = 0,045$



и усиленным внутрисосудистым воспалением, а у пациенток, перенесших COVID-19 во время гестации, гиперкоагуляция выходит за пределы физиологической адаптации системы гемостаза и становится одним из ведущих факторов формирования плацентарной недостаточности [10]⁵, в связи с чем прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика тромботических осложнений являются важными задачами при ведении пациенток, переболевших COVID-19 во время беременности.

Проведенное исследование показало, что для женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ) во время гестации, независимо от клинического течения и срока инфицирования НКИ, характерны гиперкоагуляционные изменения, однако стандартные гемостазиологические тесты, на наш взгляд, не в полной мере отражают постковидные изменения в отличие от теста тромбодинамики в сочетании с тщательной плацентометрией, при которой структурные изменения плаценты и нарушения внутриплацентарного кровотока косвенно могут свидетельствовать о наличии гиперкоагуляции. Рациональная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия под контролем показателей свертывающей системы крови и структуры плаценты способствует значимому снижению частоты неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».
The conduct of this study was approved by the local ethics committee of the Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Об авторах / About the authors

Ефимкова Екатерина Борисовна / Efimkova, E.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 8035-8731. <https://orcid.org/0000-0002-4325-0654>. E-mail: katerinabrandt@yahoo.ru

Дулаева Елена Валерьевна / Dulaeva, E.V. — к. м. н., научный сотрудник акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9982-3758. <https://orcid.org/0000-0002-9813-057X>. E-mail: ev_rjazantseva@mail.ru


Чечнева Марина Александровна / Chечneva, M.A. — д. м. н., руководитель отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 2292-6321. <https://orcid.org/0000-0001-7066-3166>. E-mail: guzmaniiag@gmail.com

Будыкина Татьяна Сергеевна / Budykina, T.S. — д. м. н., руководитель клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9952-8668. <https://orcid.org/0000-0001-9873-2354>. E-mail: budyt@mail.ru

Бирюкова Наталия Владимировна / Biryukova, N.V. — к. м. н., научный сотрудник акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. <https://orcid.org/0000-0001-9486-363X>. E-mail: n-biryukova@bk.ru

Федотова Алла Викторовна / Fedotova, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9988-2592. <https://orcid.org/0000-0002-5761-1932>. E-mail: nikkaratist@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воробьев А.А., Быков А.С., ред. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов. М.: МИА; 2003: 121. Vorobyov A.A., Bykov A.S., eds. Atlas of medical microbiology, virology and immunology: textbook for students of medical universities. M.: MIA; 2003: 121. (in Russian)
2. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID 19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438–40. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
3. Жуковская С.В., Можейко Л.Ф. Патология плаценты при COVID-19. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021;1:15–25. Zhukovskaya S.V., Mozheiko L.F. COVID-19 influence on placental pathology. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e.* 2021;1:15–25. (in Russian)
4. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):221–46. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G. et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(2):221–46. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>
5. Iba T., Levy J.H., Levi M., Connors J.M. et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit. Care Med.* 2020;48(9):1358–64. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004458
6. Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;218(2S):S745–61. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
7. Здравоохранение в России 2021: статистический сборник. Росстат; 2021. 173 с. Health Service in Russia in 2021: Statistical Book. Rosstat; 2021. 173 p. (in Russian)
8. Liu Y., Chen H., Tang K., Guo Y. Withdrawn: clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J. Infect.* 2020;S0163-4453(20)30109-2. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.028
9. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Акушерство и гинекология. 2021;2:48–54. Belokrinitskaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;2:48–54. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.2.48-54
10. Ларина Е.Б., Олейникова Н.А., Ревина Д.Б., Мамедов Н.Н. и др. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацентарной недостаточности: клинико-морфологические параллели. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(1):35–40. Larina E.B., Oleynikova N.A., Revina D.B., Mamedov N.N. et al. Low molecular weight heparins for prevention of placental insufficiency: clinical and morphological aspects. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017;26(1):35–40. (in Russian)
11. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-NCOV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.* 2020;12(2):194. DOI: 10.3390/v12020194
12. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):P809–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
13. Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr.* 2020;9(1):51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06
14. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
15. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32–40. DOI: 10.1148/radiol.2020200642
16. Денисова Т.Г., Сергеева А.И., Григорьева А.С., Речупова Э.Э. и др. Возможные последствия для здоровья новорожденных от матерей, болевших COVID-19 во время беременности. *Acta Medica Eurasica.* 2021;3:35–47. Denisova T.G., Sergeeva A.I., Grigoreva A.S., Rechupova E.E. et al. Possible health consequences for newborns from mothers who suffered COVID-19 during pregnancy. *Acta Medica Eurasica.* 2021;3:35–47. (in Russian). DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-35-47
17. Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K., Lim L.M. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222(6):521–31. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
18. Liu W., Wang Q., Zhang Q., Chen L. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series. *Virology Articles.* Preprints. 2020;2020020373. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1> (дата обращения — 28.01.2023).
19. Lu Z., Yan J., Min W., Cheng B.N. et al. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020;55(3):166–71. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111 

Поступила / Received: 12.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 07.02.2023