

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

Жабборов У.У., Ихтиярова Г.А.

**АДАПТАЦИЯ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА ПЛОДА У
БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 И ИЗМЕНЕНИЕ
ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД**

(МОНОГРАФИЯ)

БУХАРА -2024

Кафедра «Акушерства и гинекологии» Бухарского Государственного
Медицинского Института.

Составитель:

Жабборов У.У.- д.м.н., доцент, акушер-гинеколог высшей категории,
фетальный хирург Республиканского Перинатального Центра.

Ихтиярова Г.А.- д.м.н, профессор, заведующая кафедрой №1 акушерства и
гинекологии БухГосМИ

Рецензенты:

1. Матякубова С. А.- директор Харезмского филиала Республиканского
специализированного научно-практического медицинского центра
здоровья матери и ребенка
2. Дустова Н.К.- д.м.н.доцент, №1 акушерства и гинекологии БухГосМИ

Монография посвящена современным данным анализа течения
постковидного периода у беременных с COVID-19, и его влияние на
перинатальные исходы. Впервые определены как неспецифические, так и
специфические биохимические маркёры околоплодных вод, взятых путём
амниоцентеза у беременных, перенесших COVID-19. Изучены показатели
врождённого иммунитета плода, то есть иммуноглобулины у беременных,
перенесших COVID-19 в зависимости от степени тяжести перенесённого
заболевания взятых путём кордоцентеза у беременных, перенесших COVID-
19. Представлен детальный анализ цитокинов плода в различные сроки
гестации беременной, то есть, как во II так и в III-триместре.

Монография предназначена для врачей акушер-гинекологов, специалистов в
области фетальной медицины и иммунологов.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН.**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Начальник Управления науки
и образования, д.м.н., профессор**

_____ У.С. Исмаилов

« _____ » _____ 2024г.

У.У. ЖАББОРОВ, Г.А. ИХТИЯРОВА

**«АДАПТАЦИЯ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА ПЛОДА У
БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 И ИЗМЕНЕНИЕ
ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД»**

(монография).

ТАШКЕНТ-2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	7
Глава-I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ, ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	14
1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез коронавирусной инфекции.....	14
1.2. Клинические проявления и течение коронавирусной инфекции у беременных.....	28
1.3. Иммунные реакции матери и плода у беременных, инфицированных SARS-CoV-2.....	39
1.4. Поведение цитокинов на фоне инфицирования SARS-CoV-2 беременных женщин.....	44
Глава-II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.	43
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток	43
2.2. Биохимическое исследование специфических и неспецифических маркеров околоплодных вод.....	46
2.3. Иммунологические исследования крови плода.....	46
2.4. Функциональные и инструментальные методы исследования.....	47
2.4.1. Ультразвуковое и доплерометрическое исследование плода.....	
2.4.2. Трансабдоминальный амниоцентез.....	47
2.4.3. Трансабдоминальный кордоцентез	48
2.5. Методы статистической обработки	

ГЛАВА-III. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПЕРЕНЕСЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1. Частота и структура и беременных, перенесших COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания.....	51
3.2. Оценка ультразвуковых и доплерометрических показателей плода у беременных, перенесших COVID-19.....	55
3.3. Акушерские и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19.....	57

Глава-IV. ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.

	61
4.1. Неспецифические биохимические маркёры амниотической жидкости у беременных перенесших коронавирусную инфекцию.....	61
4.2. Специфические биохимические показатели околоплодных вод плода полученных путем трансабдоминального амниоцентеза.....	81

Глава-V. ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ВРОЖДЁННОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

5.1. Основные иммуноглобулины плода у беременных, перенесших корона вирусную инфекцию.....	106
5.2. Цитокиновый статус плода у беременных перенесших COVID-19..	108
	109

ВЫВОДЫ.....

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВРАЧАМ.....

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

COVID-19	– Коронавирусная инфекция
TMPRSS2	– Трансмембранная сериновая протеаза 2
ACE2 (АПФ 2)	– Ангиотензинпревращающий фермент 2
РААС	– Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ФНО α	– Фактор некроза опухоли
ГМ-КСФ	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИЛ-1,6,	– Интерлейкин-1,6
ИЛ-8,16	– Интерлейкин-8,16
IL -16	– Интерлейкин-16
Ig A	– Иммуноглобулин А
Ig M, G	– Иммуноглобулин М, G
ИФН	– Интерферон
ИФА	– Иммуноферментный анализ
ССС	– Сердечно-сосудистая система
HELLP	– Синдром низкого уровня тромбоцитов
ОШ	– Отношение шансов
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
FDA	– Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ЦНС	– Центральная нервная система
БЛД	– Бронхолегочная дисплазия
ДПФХ (DPPC)	– Дипальмитоилфосфатидилхолин
УЗИ	- Ультразвуковое исследование
ЦМВ	– Цитомегаловирус
ФНО@	- Фактор некроза опухоли
РПЦ	- Республиканский Перинатальный Центр

I-ГЛАВА. ОСОБЕННОСТИ, ОЦЕНКА И ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (обзор литературы)

§1.1. Этиология, патогенез и эпидемиология коронавирусной инфекции

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), высоко контагиозное инфекционное заболевание, вызванное тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), оказало катастрофическое влияние на демографию мира, в результате чего по состоянию на август 2022 г. во всем мире погибло свыше 6,43 миллионов человек, став самым серьезным глобальным кризисом в области здравоохранения со времен пандемии гриппа 1918 г.

Коронавирусы (CoV) представляют собой вирусы с положительной цепью РНК (+ оцРНК), которые под электронным микроскопом выглядят как корона из-за присутствия шиповидных гликопротеинов на оболочке.

Род BetaCoV далее делится на пять подродов или линий. Геномная характеристика показала, что летучие мыши и грызуны являются вероятными источниками генов альфа- и бета-КоV. Напротив, виды птиц, по-видимому, представляют собой источники генов дельтаКоV и гаммаКоV. CoVs стали основными возбудителями новых вспышек респираторных заболеваний. Члены этого большого семейства вирусов могут вызывать респираторные, кишечные, печеночные и неврологические заболевания у различных видов животных, включая верблюдов, крупный рогатый скот, кошек и летучих мышей. По причинам, которые еще предстоит объяснить, эти вирусы могут преодолевать межвидовые барьеры и вызывать у людей заболевания, начиная от обычной простуды и заканчивая более тяжелыми заболеваниями, такими как MERS и SARS. На сегодняшний день идентифицировано семь человеческих CoV (HCoV), способных заражать людей. Некоторые HCoV были идентифицированы в середине 1960-х годов, в то время как другие были обнаружены только в новом тысячелетии [1;с.66-67].

SARS-CoV-2 — это новый бета-КоВ, принадлежащий к тому же подроду, что и коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), которые ранее были связаны с SARS-CoV и MERS [1;с.66-67].

Геномная характеристика нового HCoV, выделенного от кластерного пациента с атипичной пневмонией после посещения Ухани, имела 89% нуклеотидную идентичность с SARS-подобным CoVZXC21 летучей мыши и 82% с человеческим SARS-CoV. Поэтому эксперты Международного комитета по таксономии вирусов назвали его SARS-CoV-2. Геном одноцепочечной РНК SARS-CoV-2 содержит 29891 нуклеотид, кодирующих 9860 аминокислот [3;с.44-46].

Геномное сравнение между последовательностью SARS-CoV-2 человека и известными коронавирусами животных действительно выявило высокую степень гомологии (96%) между SARS-CoV-2 и бета-КоV RaTG13 летучих мышей (*Rhinolophus affinis*) [2;с.87-97]. Подобно SARS и MERS, было высказано предположение, что SARS-CoV-2 перешел от летучих мышей к промежуточным хозяевам, таким как панголины и норки, а затем к людям [3;с.44-46., 4;с.33-40]. Недавно опубликованный отчет Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), описывающий возможное происхождение SARS-CoV-2, был неубедительным, поскольку в нем четко не указывалось происхождение вируса; однако в нем сообщалось, что циркуляция SARS-CoV-2 произошла еще в декабре 2019 года. В этом отчете исследовано несколько возможных гипотез происхождения вируса, включая происхождение вируса от животного, передачу вируса к промежуточному хозяину и последующего перехода к человеку [3;с.44-46].

Структурно и филогенетически SARS-CoV-2 подобен SARS-CoV и MERS-CoV и состоит из четырех основных структурных белков: шипа (S), оболочечного (E) гликопротеина, нуклеокапсида (N), мембранного (M) белка, наряду с 16 неструктурными белками и 5-8 дополнительными белками [6;с.500]. Гликопротеин поверхностного спайка (S), напоминающий корону,

расположен на внешней поверхности вириона и подвергается расщеплению на аминоконцевую S1-субъединицу, что способствует внедрению вируса в клетку-хозяина, а карбоксильная (С)-концевая S2-субъединица, содержащая слитый пептид, трансмембранный домен и цитоплазматический домен, отвечает за слияние мембраны вируса и клетки [7;с.765., 8;p.544-555]. Субъединица S1 далее делится на рецептор-связывающий домен (RBD) и N-концевой домен (NTD), который облегчает проникновение вируса в клетку-хозяин и служит потенциальной мишенью для нейтрализации в ответ на антисыворотки или вакцины [9;p.234]. RBD является фундаментальным пептидным доменом в патогенезе инфекции, поскольку он представляет собой сайт связывания для рецепторов человеческого ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), как предполагалось ранее, не увеличивает риск госпитализации по поводу COVID-19 и тяжелого течения заболевания [10;p.450-452].

SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина, связывая шип SARS-CoV-2 или белок S (S1) с рецепторами ACE2 в большом количестве на респираторном эпителии, таком как альвеолярные эпителиальные клетки типа II. Помимо респираторного эпителия, рецепторы ACE2 также экспрессируются другими органами, такими как верхний отдел пищевода, энтероциты подвздошной кишки, клетки миокарда, клетки проксимальных канальцев почек и уротелиальные клетки мочевого пузыря [11;p.1346-1351]. За процессом прикрепления вируса следует праймирование субъединицы шиповидного белка S2 трансмембранной сериновой протеазой 2 хозяина (TMPRSS2), которая облегчает проникновение в клетку и последующий эндоцитоз вирусной репликации со сборкой вирионов [12;p.100].

Таким образом, спайк RBD позволяет связываться с рецептором ACE2 в легких и других тканях. Белок-шип аминокислотного сайта (многоосновный сайт) обеспечивает его функциональную обработку ферментом фурином (протеазой) человека. Этот процесс позволяет выявить последовательности

слияния и, следовательно, слияние вирусной и клеточной мембран, необходимое для проникновения вируса в клетку.

По данным ВОЗ, появление вирусных заболеваний представляет серьезную опасность для здоровья населения. За последние два десятилетия несколько эпидемий, вызванных такими вирусами, как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) с 2002 по 2003 год, грипп H1N1 в 2009 году и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в 2012 году, вызвали случаи, которые оказали значительное влияние на глобальное здравоохранение. С тех пор как ВОЗ объявила о глобальной пандемии SARS-CoV-2, вирус, ответственный за COVID-19, распространился на 223 страны с более чем 588 миллионами случаев заболевания по состоянию на август 2022 года. В США зарегистрировано наибольшее количество инфекций SARS-CoV-2 и смертей, связанных с COVID-19, за которыми следуют Бразилия и Индия. Фактически, COVID-19 был третьей по значимости причиной смерти в США в 2020 году после болезней сердца и рака: было зарегистрировано около 375 000 смертей [5;с.890]. Текущая оценка ВОЗ глобальной смертности от COVID-19 составляет 2,2%. Однако на показатель летальности влияют такие факторы, как возраст, сопутствующие ранее существовавшие заболевания и тяжесть заболевания, и он значительно различается между странами. Согласно анализу, проведенному Stokes et al., процент пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации, был в шесть раз выше среди пациентов с ранее существовавшими заболеваниями, чем среди пациентов без медицинских показаний (45,4% против 7,6%) подтвержденных случаев, зарегистрированных в CDC в период с 22 января по 30 мая 2020 г.

§1.1.1. Влияние SARS-CoV-2 на дыхательную систему патогенез коронавирусной инфекции индуцированной пневмонии

COVID-19, в первую очередь, считается вирусным респираторным и сосудистым заболеванием, поскольку его возбудитель, SARS-CoV-2, поражает преимущественно дыхательную и сосудистую системы.

Патогенез пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, объясняется двумя стадиями: Ранняя фаза характеризуется репликацией вируса, приводящей к прямому опосредованному вирусом повреждению тканей, за которой следует поздняя фаза, когда инфицированные клетки-хозяева запускают иммунный ответ с рекрутированием Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, что приводит к высвобождению цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-12 и интерферон (ИФН)- γ . При тяжелом течении COVID-19 чрезмерная активация иммунной системы приводит к «цитокиновому шторму», характеризующемуся высвобождением высоких уровней цитокинов, особенно ИЛ-6 и TNF- α , в кровотоке, вызывая местную и системную воспалительную реакцию [13;p.519-522., 14;p.545]. Повышенная проницаемость сосудов и последующее развитие отека легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19 объясняются несколькими механизмами, в том числе а) эндотелиитом в результате прямого вирусного поражения и периваскулярного воспаления, приводящего к отложению микрососудов и микротромбов б) нарушение регуляции РААС из-за повышенного связывания вируса с рецепторами АПФ2 и в) активация калликреин-брадикининового пути, активация которого повышает проницаемость сосудов, г) усиленное сокращение эпителиальных клеток, вызывающее набухание клеток и нарушение межклеточного соединения [15;p.226-36., 16;p.355-359., 17;p.1007-236]. Помимо ИЛ-6 и TNF- α , связывание SARS-CoV-2 с Toll-подобным рецептором (TLR) вызывает высвобождение про-ИЛ-1 β , который расщепляется до активного зрелого ИЛ-1 β , который опосредует воспаление легких вплоть до фиброза [18;p.1705-1714].

1.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ.

По мере экспоненциального накопления новых данных из-за растущего числа инфицированных беременных женщин выкристаллизовалась картина того, как COVID-19 влияет на беременных женщин и их младенцев [101-115.,35;p.1514-1516.,36;p.422.,37;p.1018-1027].

В начале текущей эпидемии SARS-CoV-2 на основе ограниченных случаев сообщалось о значительно более высоком проценте госпитализаций среди беременных женщин (31,5%), чем среди небеременных женщин (5,8%) [38;p.104386., 39;p.987]. Тем не менее, вопрос о том, вызван ли более высокий уровень госпитализации особыми предостережениями для беременных, а не более серьезным COVID-19, остается спорным [39;p.987, 40;p.1339-1348].

Согласно систематическому обзору, от 6 до 8 процентов беременных, повсеместно прошедших скрининг на COVID-19, дали положительный результат, от 54 до 77 процентов этих людей не имели симптомов, и у беременных вероятность отсутствия симптомов была выше, чем у небеременных людей репродуктивного возраста с COVID-19. [41;p.825-829]. В другом систематическом обзоре 95% инфекций COVID-19 у беременных протекали бессимптомно, а 59% (95% ДИ 49-68%) оставались бессимптомными при последующем наблюдении [42;p.276]. Кроме того, было зарегистрировано несколько случаев материнской смерти среди беременных женщин, инфицированных SARS-CoV-2, в то время как у большинства беременных женщин с положительным результатом на SARS-CoV-2 в целом проявлялись только легкие или умеренные симптомы COVID-19 [43;p.69-70., 44;p.605-609].

Симптомы и признаки COVID-19 во время беременности, как правило, аналогичны таковым у небеременных [45;p.2189-2203., 46;p.1641-1647], хотя в одном систематическом обзоре было обнаружено, что у беременных и недавно беременных людей лихорадка, кашель, одышка и миалгия реже проявлялись, чем у небеременных женщин репродуктивного возраста [47;p.825-829].

Некоторые клинические проявления COVID-19 совпадают с симптомами нормальной беременности (например, утомляемость, одышка, заложенность носа, тошнота/рвота), что следует учитывать при обследовании беременных без лихорадки с симптомами.

В целом, вирусные инфекции дыхательных путей матери были связаны с более высокой частотой нескольких неблагоприятных последствий для плода и новорожденного, включая ЗВУР, преждевременные роды, в некоторых серьезных случаях даже внутриутробную гибель плода и неонатальную смерть [48;p.880-889., 49;p.765]. До сих пор большинство крупных когортных исследований, несомненно, подтверждали тесную связь между COVID-19 во время беременности и ятрогенными преждевременными родами [50;p.19.,51;p.16.,52;p.109-116]. Интересно, что учащение преждевременных родов может быть связано с более высокой частотой кесарева сечения, которое может быть оптимальной схемой для обеспечения безопасности как матери, так и плода при сценарии инфекции SARS-CoV-2 [53;p.579-581., 54;p.69].

К счастью, хотя определенные неонатальные аномалии наблюдались, общая частота неблагоприятных исходов у новорожденных от женщин с COVID-19 в целом не показала существенной разницы [53;p.579-581]. В систематических обзорах сообщалось, что показатели мертворождения и неонатальной смертности при беременности с COVID-19 были <2,5% и 0,6% [55;p.801., 56;p.657], соответственно, что сопоставимо со здоровыми беременными женщинами. Несмотря на это, было доказано, что SARS-CoV-2 преодолевает гематоэнцефалический барьер, что предполагает возможность того, что он может атаковать ткани головного мозга, что может привести к потенциальному патогенезу дефектов нервной трубки [57;p.18126]. Учитывая важность плаценты на протяжении всех эпизодов беременности, быстро увеличивается информация о патологических изменениях плацент у матерей с COVID-19. Наиболее распространенные патологические признаки плаценты, инфицированной SARS-CoV-2, включают периворсинчатую диффузию

фибрина, мальперфузию сосудов матери и плода, межворсинчатые тромбы, многоочаговые инфаркты и хронические воспалительные поражения [58;p.5-8., 59;p.93-95]. Однако вопрос о том, вызваны ли патологические изменения плаценты непосредственно вирусной инфекцией на границе материнского плода или вторичными по отношению к системной инфекции, требует дальнейшего подтверждения.

Большинство данных об исходах беременности получены из систематических обзоров и больших серий случаев, опубликованных до всплеска варианта Омикрон в конце 2021 года. Омикрон был связан с меньшим риском тяжелого заболевания, чем предыдущий вариант Дельта у небеременных людей, но надежные данные о его влиянии на исходы беременности пока отсутствуют. Предварительные данные свидетельствуют о том, что заражение дельта-вариантом во время беременности может быть связано с более высоким риском плацентарной дисфункции и нарушениями плода, чем предыдущие варианты и последующий вариант омикрон [60;p.330., 61;p.980].

Риск выкидыша. Совокупность данных свидетельствует о том, что частота выкидыша не превышает исходного уровня [62;p.1-6;63;p.1518-1556.,64;p.596].

Риск врожденных аномалий. Совокупность данных свидетельствует о том, что частота врожденных аномалий не превышает исходного уровня [62;p.1-16., 65;p.657].

Риск преждевременных родов или кесарева сечения. Частота преждевременных родов и кесарева сечения повышалась во многих исследованиях, но не во всех [66;p.202-379., 67;p.809-815., 68;p.474-479]. В когортных исследованиях повышенный риск, по-видимому, ограничен пациентами с тяжелым или критическим заболеванием [69;p.400., 70;p.965], и сопутствующие заболевания также, вероятно, играют роль. Лихорадка и гипоксемия могут повышать риск преждевременных родов, разрыва плодных оболочек до родов и нарушений сердечного ритма плода, но преждевременные

роды также случаются у пациенток без тяжелых респираторных заболеваний. Увеличение числа преждевременных родов также может быть связано с более высоким уровнем стресса во время пандемии и изменениями в службах охраны материнства [71p.224-391].

В трех крупных когортных исследованиях беременных с COVID-19 в США общая частота преждевременных родов составила 7,2% (по сравнению с 5,8% у пациенток без COVID-19 [72;p.36-40]), 12,9% (по сравнению с 10,1% у пациенток без COVID-19 [73;p.303-839]) и 14,8% (по сравнению с 10,2% у пациентов без COVID-19) [74;p.876].

По состоянию на август 2021 года система отслеживания данных CDC по COVID показала, что среди беременных в Соединенных Штатах с COVID-19 уровень преждевременных родов составлял 11,6 процента (2697 из 23 265) среди рождений с известным гестационным возрастом, а уровень рождаемости путем кесарева сечения составлял 33,1 процента (8077 из 24 373) [75;p.327]. Как отмечалось выше, эти показатели для всего населения США составили 10,1 и 31,8 процента, соответственно [73;p.303-839].

Риск преэклампсии. Метаанализ обсервационных исследований инфекции SARS-CoV-2 во время беременности показал, что вероятность развития преэклампсии у пациенток с COVID-19 выше на 62% (7 против 4,8%; объединенное нескорректированное отношение шансов [ОШ] 1,62, 95% ДИ 1,45-1,82, 26 исследований, >786 000 пациентов), который оставался повышенным после ограничения анализа 11 исследованиями с поправкой на вмешивающиеся факторы и шестью исследованиями с низким риском систематической ошибки [76;p.137-585]. Преэклампсия; преэклампсия с выраженными признаками; эклампсия; и гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов, синдром низкого уровня тромбоцитов (HELLP) — все они были повышены. В отличие от преждевременных родов, как бессимптомные, так и симптоматические пациентки подвергались повышенному риску, с более высоким риском среди симптоматических пациенток (ОШ 2,11 по сравнению с ОШ 1,59).

В дополнение к обычным ограничениям наблюдательных исследований, еще одним ограничением этих данных является то, что некоторые лабораторные отклонения, связанные с COVID-19 (повышенный уровень ферментов печени, тромбоцитопения), идентичны тем, которые возникают при преэклампсии с тяжелыми проявлениями и синдромом HELLP.

Риск мертворождения. Новые данные свидетельствуют о связи между COVID-19 во время беременности и мертворождением; тем не менее, первоначальные исследования не смогли учесть потенциальные искажающие факторы [41;p.825-829., 68;p.474-479].

При анализе более 1,2 миллиона госпитализаций при родах и более 8000 мертворождений в Соединенных Штатах (с марта 2020 г. по сентябрь 2021 г.) беременные пациентки с COVID-19 подвергались повышенному риску мертворождения по сравнению с беременными пациентками без COVID-19 (1,26 процента против 0,64 процента) [77;p.182-503]. Самый высокий риск мертворождения был в период дельта-варианта, с июля по сентябрь 2021 г. (2,7% по сравнению с 0,63%; aRR 4,04, 95% ДИ 3,28–4,97), а также у пациентов с COVID-19 в сочетании с сопутствующими заболеваниями (например, хронической гипертензией, многоплодной беременностью, неблагоприятное сердечное событие, отслойка, сепсис, шок, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), искусственная вентиляция легких). Следует отметить, что уровень мертворождаемости среди пациентов без COVID-19 был аналогичен показателю до пандемии (0,59 процента). Несмотря на ограничения исследования (например, гестационный возраст при инфицировании SARS-CoV-2, статус вакцинации и состояние материнских симптомов не были доступны; критерии для тестирования на SARS-CoV-2 различались в разных больницах), эти результаты обеспечивают дополнительную поддержку вакцинации.

В некоторых других странах, таких как Индия, рост числа мертворождений был связан с нарушением материнского ухода и

вспомогательных услуг для матерей (например, пищевых добавок и пищевых добавок) во время пандемии [78;p.137-571].

Тяжесть материнского заболевания. Риск неблагоприятного исхода беременности увеличивается у пациенток с симптомами [46;p.1641-1647], особенно с тяжелым/критическим течением заболевания. Пациенты с бессимптомными инфекциями, по-видимому, имеют те же результаты, что и пациенты без диагноза COVID-19, за исключением повышенного риска преэклампсии [79;p.225].

В исследовании, в котором конкретно сообщалось об исходе в зависимости от тяжести заболевания, 32 из 64 беременных, госпитализированных по поводу тяжелой или критической формы COVID-19, родили в ходе инфекции; 9 из 44 человек с тяжелым заболеванием и 13 из 20 человек с критическим заболеванием были родоразрешены из-за материнского статуса, в то время как только трое родов были из-за состояния плода [80;p.193]. Роды были преждевременными у 9 процентов людей с тяжелым заболеванием и у 75 процентов людей с критическим заболеванием.

В аналогичном исследовании тяжелый критический COVID-19 был связан с повышенным риском кесарева сечения (59,6% против 34%, ОР 1,57, 95% ДИ 1,30-1,90) и преждевременных родов (41,8% против 11,9%, ОР 3,53, 95% ДИ 2,42-5,14) по сравнению с бессимптомными пациентами [69;p.400]. COVID-19 легкой и средней степени тяжести не ассоциировался с неблагоприятными перинатальными исходами по сравнению с бессимптомными пациентами.

Гестационный возраст на момент заражения. В международном ретроспективном когортном исследовании, в котором сравнивались акушерские и неонатальные исходы у 393 пациентов с SARS-CoV-2 в зависимости от гестационного возраста на момент заражения, инфицирование матери после 20 недель беременности увеличивало риск сочетания неблагоприятных акушерских исходов и инфекции матери после 26 недель

увеличивают риск сочетания неблагоприятных неонатальных исходов, в то время как более раннее инфицирование не увеличивает эти риски [81;p.900].

1.2.2. Амниотическая жидкость во время вирусных инфекций

Амниотическая жидкость является защитной жидкостью, окружающей плод на протяжении всей беременности [82;p.654., 83;p.133-462]. Амниотическая жидкость окружает эмбрион и плод во время развития и выполняет множество функций. Физически она защищает плод в случае травмирования живота матери. Кроме того, жидкость защищает пуповину, создавая прокладку между плодом и пуповиной, тем самым снижая риск сжатия между плодом и стенкой матки [84;p.300]. Амниотическая жидкость также помогает защитить плод от инфекционных агентов благодаря присущим ей антибактериальным свойствам. Кроме того, она служит резервуаром жидкости и питательных веществ для плода, содержащих: белки, электролиты, иммуноглобулины и витамины от матери. Жидкость обеспечивает необходимую жидкость, пространство и факторы роста для обеспечения нормального развития и роста органов плода, таких как костно-мышечная система, желудочно-кишечная система и легочная система [85;p.268]. Клиницисты могут использовать амниотическую жидкость в качестве инструмента для мониторинга течения беременности и прогнозирования исходов плода.

Амниотическая жидкость на 98% состоит из воды и электролитов, а остальные 2% составляют сигнальные молекулы, пептиды, углеводы, липиды и гормоны. Состав амниотической жидкости изменяется от ранних сроков беременности к поздним. Во время эмбрионального периода амниотическая жидкость образуется как из эмбриональных, так и из материнских факторов, таких как вода из материнской сыворотки, целомическая жидкость и жидкость из амниотической полости; однако на поздних сроках беременности амниотическая жидкость в основном вырабатывается мочой плода и секретом легких. Амниотическая жидкость является основным диагностическим

инструментом при контроле течения и здоровья беременности. Недостаточное обеспечение плода кислородом вызывает комплекс множественных патологических изменений, представляющих «дистресс плода». Порядка 86% поражений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных имеет гипоксический генез.

Вирусные инфекционные заболевания во время беременности являются основными причинами материнской и внутриутробной/неонатальной заболеваемости и смертности. Большинство вирусов могут заразить здоровых людей воздушно-капельным путем, а некоторые могут также передаваться половым путем и/или при переливании инфицированной крови. Для некоторых вирусных инфекций была выявлена повышенная восприимчивость беременных женщин, в то время как для других вирусов была выявлена более тяжелая степень тяжести инфекции у беременных женщин по сравнению с общей популяцией.

Некоторые вирусы вызывают легкие материнские заболевания и, как правило, не влияют на течение беременности. Другие вирусы, такие как цитомегаловирус (ЦМВ), обычно протекают бессимптомно или в легкой форме у беременных, но могут вызывать врожденную инфекцию с серьезными последствиями для плода и новорожденного [86;p.70]. Вирусы могут получить доступ к децидуальной оболочке и плаценте восходящим путем из нижних половых путей или путем гематогенной передачи, при которой вирус, циркулирующий в материнском кровотоке, проникает в ворсинки плаценты, содержащие кровеносные сосуды плода, и как таковой передается плоду [87;p.374].

Не у всех беременных женщин появляются симптомы после вирусной инфекции; однако вирус может иметь последствия для плода, даже если у матери нет симптомов.

Некоторые вирусы обладают способностью оставаться в латентном состоянии после первичной инфекции и реактивироваться. Реактивация этих вирусов может быть симптоматической или бессимптомной для беременной

женщины и может вызывать проблемы у плода. Вирусные инфекции могут передаваться плоду/новорожденному во внутриутробном (через плаценту), перинатальном (околородовом, т.е. во время родов или родоразрешения) или послеродовом (послеродовом) периоде.

Для большинства вирусов клинические проявления внутриутробно-неонатальных инфекций варьируют в зависимости от вирусного агента и гестационного возраста на момент воздействия. Некоторые вирусы могут вызывать выкидыши, мертворождения, задержки роста плода, преждевременные роды, врожденные пороки развития или неонатальные инфекции. Могут развиваться мультисистемные врожденные осложнения, затрагивающие сердечно-сосудистую, нервно-мышечную и желудочно-кишечную системы, а также зрительные и слуховые пути [88;p.175].

Коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19), вызванное тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), вызвало глобальную пандемию [89;p.134]. Вирус в первую очередь поражает легкие, вызывая респираторный дистресс-синдром в диапазоне от легкого до острого, однако появляется все больше доказательств, подтверждающих его негативное влияние на другие системные органы, которые также несут рецептор ACE2, такие как плацента.

Внутри амниотическая инфекция и воспаление связаны с повреждением легких плода, aberrantным развитием легких и, как следствие, хроническими заболеваниями легких у новорожденных и взрослых [90;p.27., 91;p.600]. Степень повреждения легких плода, вероятно, зависит от типа, времени и продолжительности инфекционно-воспалительной реакции. Внутриутробные инфекции связаны с увеличением частоты бронхолегочной дисплазии (БЛД) и снижением респираторного дистресс-синдрома (РДС). В некоторых исследованиях более низкая частота РДС у младенцев, перенесших хориоамнионит, привела к гипотезе, что внутриутробное воспаление стимулирует выработку IL1 α , что резко увеличивает синтез сурфактанта и липидных белков в легких плода, тем самым снижая РДС [92;p.755].

Воспаление также нарушает развитие легких плода, изменяя биологическую программу, необходимую для легочного морфогенеза и васкулогенеза, что близко имитирует гистологию, наблюдаемую при БЛД. БЛД — это многофакторное хроническое заболевание легких у недоношенных детей, которым страдают 35% детей с массой тела <1500 г [93;p.81824]. Задержка альвеолярного развития, отличительная черта БЛД, может иметь долгосрочные пагубные последствия для окончательного развития легких [94;p.368-73]. У многих бывших недоношенных детей во взрослом возрасте также развиваются тяжелые заболевания легких, которые могут проявляться в виде хронической обструктивной болезни легких или астмы [95;p.235-256.,102;p.291-297].

БЛД характеризуется нарушением развития альвеол, воспалением крупных дыхательных путей, интерстициальным фиброзом и нарушением легочного ангиогенеза [103;p.134-137., 104;p.1040-1046]. Поскольку клинически выраженное БЛД не всегда присутствует у недоношенных детей, рожденных после хронического хориоамнионита, другие постнатальные провоспалительные факторы, вероятно, также играют роль, включая искусственную вентиляцию легких, гипероксию и сепсис [105;p.108-113., 106;p.1946-1955]. Исследования связывают повышенный уровень цитокинов в амниотической жидкости с увеличением частоты ПРЛ и неонатальной заболеваемости/смертности [107;p.321-328.,108;p.1093-1094.,109;p.1441-1447.,110;p.237-245]. В крупном проспективном когортном исследовании с участием 1067 недоношенных детей (у 606 детей развилась БЛД) повышенные уровни IL8 и IL10 в сыворотке и сниженные уровни белка RANTES (регулируется активацией нормальных Т-клеток, экспрессируемых и секретлируемых) в возрасте <3 дней были связаны с повышенный риск развития ПРЛ [111;p.187-192]. Однако при использовании антенатальных стероидов связь внутриутробной инфекции и БЛД в настоящее время менее ясна. Недавний метаанализ (15 295 пациентов и 59 исследований) продемонстрировал лишь умеренную связь между хориоамнионитом и БЛД

(ОШ 1,58, 95% ДИ от 1,11 до 2,24) [112;p.29-38]. Хотя окончательная роль внутриутробной инфекции и воспаления в легких плода и последующего развития БЛД остается неясной, существуют существенные доказательства связи внутриутробной инфекции/воспаления с повреждением легких плода.

Неонатальное повреждение легких, начавшееся внутриутробно, также может проявляться РДС, который характеризуется недостатком сурфактанта и коллапсом дистальных отделов дыхательных путей. Гистологический хориоамнионит обычно связан со снижением частоты РДС, возможно, в результате внутриутробных цитокинов, запускающих созревание системы сурфактанта [118;p.5-10., 119;p.917-923]. Однако у очень незрелых недоношенных детей со структурной незрелостью легких и более выраженным воздействием хориоамнионита повреждение легких может привести к тяжелому клиническому РДС в постнатальном периоде [120;p.1216-1225].

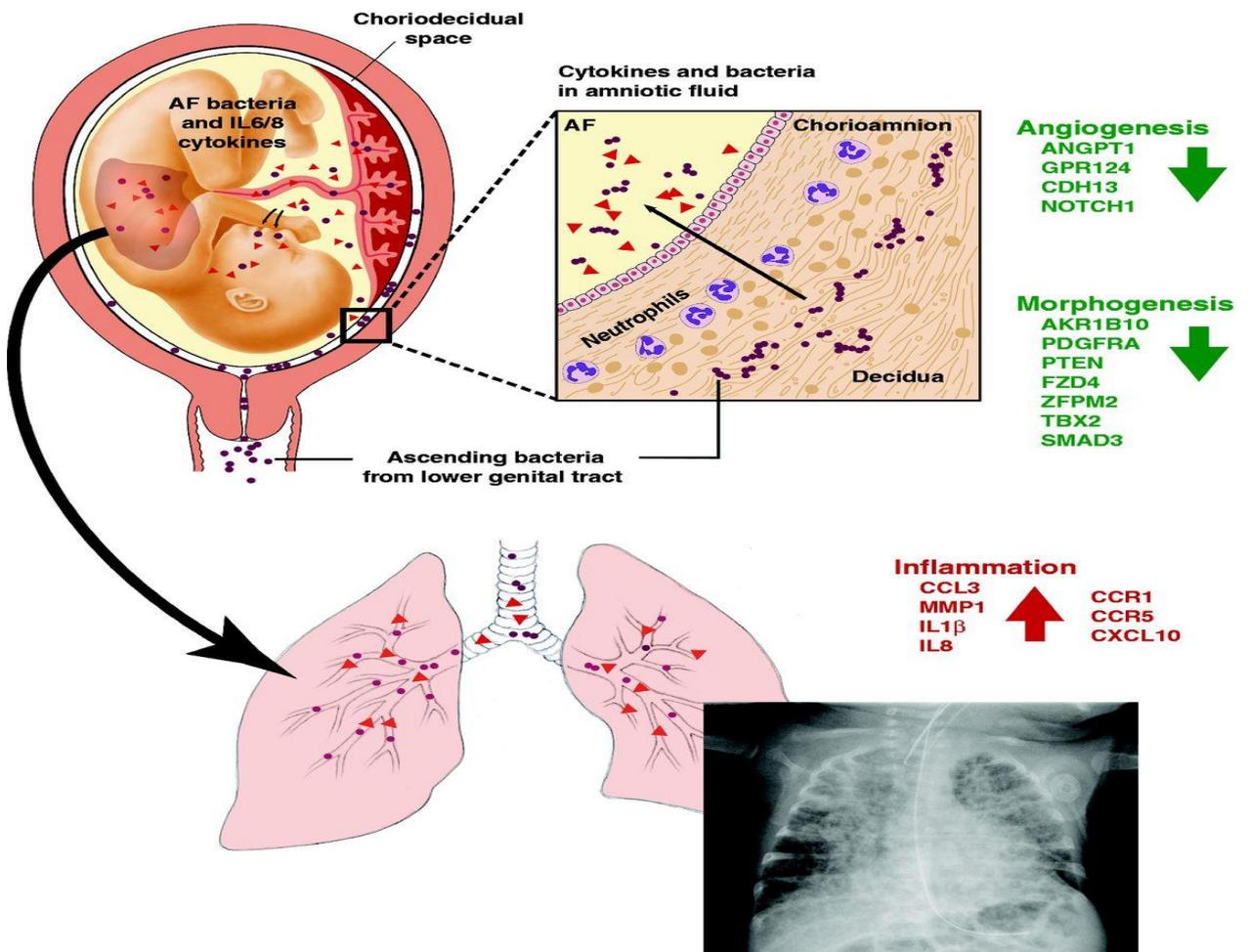


Рис.1. Концептуальная модель событий, ведущих к повреждению легких плода в утробе матери. Сначала бактерии из влагалища попадают в хориодецидуальное пространство. Воспаление (например, IL8 и IL6) вызывается децидуальной оболочкой и/или оболочками, которые диффундируют в амниотическую жидкость и легкие плода. Повреждение легких плода индуцируется медиаторами воспаления со значительными генами, участвующими в воспалении, клеточном росте и ангиогенезе. ФП, амниотическая жидкость. [117]

У недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) он снижен до менее чем 10 мг/кг сурфактанта по сравнению с доношенными детьми, у которых предполагаемый размер пула сурфактанта составляет 100 мг/кг [133;p.217-240]. Экзогенные сурфактанты вводят в дозах, в 10-20 раз превышающих нормальный размер пула во время заместительной терапии сурфактантом, что приблизительно соответствует размеру пула у доношенных детей [133;p.217-240].

§ 1.3. Иммунные реакции матери и плода у беременных, инфицированных SARS-CoV-2

ВОЗ объявила о глобальной пандемии COVID-19 в марте 2020 года. Это объявление сопровождалось увеличением случаев тяжелого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 типа (SARS-CoV-2) [5; с.25-35].

Беременные женщины относятся к группе лиц с повышенным риском развития тяжелой или отягощенных типов COVID19 и летальных исходов [1; с.6-17.,3; с.16-18. ,10; с.47-54.,30; с.5-15].

Несмотря на это, реакции иммунного типа у лиц женского пола в период беременности и плода, вызванные инфекцией SARS-CoV-2, а также возможность обнаружения этого вируса в плаценте, все еще находятся в стадии исследования. Эта проблема остается сложной, и, скорее всего, будет долго изучаться. [3;с.16-18.,6;с.100.,12;с.22-25.,14;с.98-100.,102;p.355-362].

Антитела матери, которые передаются посредством плаценты, и обеспечивают важную деятельность в формировании защитной системы врожденного типа в виде пассивного иммунитета [11; с.7-12]. Было

установлено, что неонатальный иммунитет тесно связан с концентрацией специфических антител у матери во время беременности [15; с.44-48]. На сегодняшний день, работ, посвященных исследованию иммунных механизмов иммунной реакции материнского организма и возможных патологий плацентарной системы после инфицирования COVID-19 являются очень в малом количестве [7; с.12-18, 15; с.44-48., 17; с.90-98], при этом несмотря на наличие данных о присутствии в синцитиотрофобластных клетках генома и белков вируса SARS-CoV-2, отсутствуют данные, подтверждающие трансплацентарное инфицирование данного вируса [18; с.78-87].

В литературном обзоре представлены данные касательно воспалительных патологических процессов, локализованных главным образом в материнско-плацентарной области после заражения COVID-19, которые происходят под воздействием Т-клеток матери и клетками стромы плода [14; с.98-100.,16; с.76.,19;с.20.,50;p.76-78.,69;p.296].

В период беременности инфицирование SARS-CoV-2 происходит под влиянием гуморального и клеточных звеньев иммунитета материнского организма с развитием цитокиновой реакции в пуповинном кровотоке плода без отсутствия вреда Т-клеточного репертуара и возникновения ответов со стороны IgM [20;с.87-93.,27;с.206-211.,79;p.282-285.,83;p.27-30.,103;p.693-704].

Необходимо подчеркнуть о отсутствии идентификации вируса в плацентарной ткани без нарушения ее стерильности после инфицирования материнского организма, что способствует сформировать вывод, что при инфицировании редко возникают инфекции в плаценте [70; p.382-393.,74; p.2092-2103.,76; p.76.,80; p.567]. На сегодняшний день очень много беременных женщин планеты заражены вирусом SARS-CoV-2[15;с.44-48.,18;с.78-87.,83;с.27-30.,90;p.318-356], вызывающий коронавирусную болезнь [81;p.787], причем, как указывают данные литературных источников, протекание беременности у данной категории женщин может протекать по

разному, от бессимптомных форм до тяжелых форм болезни [84;p.109-114.,92;p.89.,101;p.355-362.,104;p.445-452].

В основном, течение COVID-19 в период беременности протекает в виде бессимптомного или легкого течения [11;c.7-12.,53;p.329-334.,с.89;p.3317-3322.,104;p.445-452], однако по данным ряда авторов, у беременных, заразившихся COVID-19 повышен риск госпитализации, необходимости респираторной поддержки в отделения ОРИТ и развитию преждевременной родовой активности [5;c.25-35.,8;c.13-21.,19;c.20.,42;p.1296-1314.,50;p.76-78.,57;p.789], при этом летальность беременных и небеременных женщин статистически не имеет разницы. По словам других же других авторов, беременные женщины в более высокой степени имеют риск развития осложнений [12;c.22-25.,25;c.20-24.,29;c.85-90.,31;c.44-52.,36;p.291-299.,42;p.1296-1314].

Стоит сделать акцент на то, что у большинства новорожденных, рожденных от лиц, которые подверглись влиянию COVID-19, итоговые значения тестирований на вирус имеют негативные результаты, а также у большинства лиц, у кого имелся позитивных итог тестирования на наличие вируса, клиника не протекала в тяжелой форме. Однако остается неясным, когда и как осуществляется заражение SARS-CoV-2 от матери к ребенку, так как этот процесс может иметь место внутриутробно, во время родов или в раннем послеродовом периоде. [31;c.44-52.,35;p.98.,38;p.628-642.,53;p.329-334.,92;p.89].

Тем не менее, несмотря на редкость, на сегодняшний день имеется доказательная база вертикального пути передачи SARS-CoV2, которая, вероятно, осуществляется посредством заражения кровотока. При данном пути, вирус должен иметь возможность преодолеть барьер между матерью и плодом, заразив синцитиотрофобластный слой плаценты, для получения возможности проникнуть в гемодинамику продукта зачатия [53;p.329-334.,55;p.567.,66;p.212-230.,90;p.318-356]. Механизмы, посредством которых SARS-CoV2 проникает в клетки плаценты по сей день остается

малоизвестным; но стоит отметить, что было доказано, что данное семейство вирусов имеет возможность внедряться в клетки хозяева за счет выполнения 2х базовых канонических путей, а именно, прямого, в случае которого клетки хозяина должны активироваться в виде рецептора АПФ-2 и протеаза серинового типа TMPRSS2; второй путь является эндосомальным, в данном случае инвазия осуществляется за счет ACE2.

Также стоит отметить, что инфекция SARS-CoV2 имеет эффект на развитие деструкции сосудов лиц женского пола в период беременности, при этом отмечается развитие гипоксическое повреждение плаценты, которая в свою очередь приводит к повышению проницаемости вирусов. Из этого можно сделать вывод, что SARS-CoV2 имеет возможность проникать в плаценту, но при этом следует помнить, что инфекция в плаценте не является основание для констатации вертикального пути заражения. Также было установлено, что воспалительные процессы у беременной, которые отмечаются при инфицировании COVID-19 оказывают негативный эффект на дальнейшее потомство. Изучения защитной реакции матери в составе пупочной крови, а также в локациях взаимодействия матери и плода могут дать ответы на развитие негативных последствий заражения SARS-CoV2 в период беременности [33;p.3320.,45;p.6-8.,76;p.76.,80;p.567.,84;p.109-114.,95;p.463-469].

В литературе показано, что используется междисциплинарный подход, который включает выявление SARS-CoV-2 иммуноглобулинов М и G типа, исследование цитокинов мультиплексного типа, ИФА, секвенирование РНК одноклеточного типа, транскриптомика группового типа, а также выявление РНК вируса и протеина вместе. с оценкой разнообразия микробиома и гистопатологии плаценты, чтобы охарактеризовать защитные реакции матери и продукта зачатия, которые направлены на SARS-CoV2 в период беременности. Доказано, что вирус SARS-CoV2 в период беременности, приводит к развитию специфических ответных реакций в гемодинамике матери и плода, а также на границе взаимодействия продукта зачатия и матери,

при этом наличие вируса в составе плаценты не выявляется. Данная научная работа делает акцент на отрицательном эффекте вируса SARS-Cov2 в период беременности на здоровье матери и потомства [17; с.90-98., 29; с.85-90., 41; р.284-287., 58; р.1537-1545., 82; р.787., 94; р.234.,97; р.529-552., 121; р.5164].

Лица женского пола в период беременности и с наличием SARS-CoV2 и их новорожденные демонстрируют выраженные иммунные ответы IgM. Например прошлые научные работы доказали, что такие антитела матери как иммуноглобулин G имеет возможность прохождения через плацентарный барьер как при наличии так и при отсутствии проявления заражения SARS-CoV2. [13;с.87.,15;с.44-48.,23;с.124-130.,47;р.529-536].

Более того, есть информация, которая указывает на то, что новорожденные, рожденные от матерей с COVID-19, могут иметь обнаруживаемые уровни IgM и IgG, связанные с SARS-CoV-2. Наличие IgG, вероятно, связано с пассивной передачей этого иммуноглобулина от матери к плоду через плаценту. Однако обнаружение уровней IgM может указывать на то, что плод был инфицирован SARS-CoV-2, поскольку этот иммуноглобулин не способен проникнуть через плаценту из-за его большой молекулярной массы. В этой связи проводились исследования для определения концентраций специфичных для SARS-CoV-2 IgM и IgG в материнской и пуповинной крови. По ожиданиям, беременные женщины с инфекцией SARS-CoV-2 имели более высокие уровни IgM и IgG в сыворотке по сравнению с контрольной группой. [15;с.44-48.,21;с.88-92.,43;р.1475-1488.,75;р.1389-1425.,91;р.911-913.,114;р.241-242]. Концентрация IgM и IgG у женщин в период беременности с наличиемотягощенного типа COVID-19 имели схожесть с информацией, полученной у лиц без каких-либо симптомов. Однако необходимо помнить, что отсутствие обнаружения IgM не исключает возможность передачи инфекции SARS-CoV-2 от матери к ребенку. Возможно, что у новорожденных был период, во время которого уровень IgM был слишком низок, чтобы быть обнаруженным. Также стоит отметить, что IgG повышен в пуповинной крови может быть результатом передачи антител

от матери к ребенку путем плацентарного кровотока. Дополнительные исследования необходимы для более точного понимания связи между серологическими данными и наличием/отсутствием инфекции SARS-CoV-2 у новорожденных [13; с.87.,32; с.131-140.,53; р.329-334.,77; р.271-280.,80; р.567].

§ 1.2. Поведение цитокинов на фоне инфицирования SARS-CoV-2 беременных женщин

Известно, что провоспалительные цитокиновые ответы проявляются в новорожденных [29; с.86-90., 34; с.68-86., 37; р.163-172., 42; р.1296-1314., 59; р.203., 125; р.601-610].

Хорошо задокументировано, что у пациентов с COVID-19, особенно с тяжелым течением заболевания, наблюдается глубокая иммунная дисрегуляция. Характерно повышение лейкоцитов крови (лейкоцитоз), которое характеризуется снижением лимфоцитов (лимфопенией) и тяжелым отношением нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) [35; р.98., 46; р.581-583].

Специальные анализы иммунофенотипирования, выявили, что у пациентов с тяжелым COVID-19 было меньше количества киллеров (NK), CD3+, CD4+ и CD8+ Т-клеток, чем у пациентов с нетяжелой выявлением заболеваний [27; с.206-211]. Также было обнаружено, что NK-клетки действительно обнаруживаются во время распространения SARS-CoV-2 [28; с.53-63., 29; с.89-90., 30; с.5-15].

Патологические процессы прогресса COVID-19 осуществляются с развитие шторма цитокиновой природы, который отмечается в кровотоке, и может стать причиной развития полиорганного повреждения. Следовательно, согласно литературным данным, выявляли общую цитокинову реакцию матери и новорожденных путем измерения уровня 20 цитокинов в плазме крови матери и пуповины [36; р.291-299., 44; р.525-527., 51; р.87.,73; р.615-620]. Лица женского пола в период беременности, которые были подвержены заражению COVID19 имели высокие значения увеличения уровня ИЛ8, 10, 15) по сравнению с матерями из контрольной группы [63; р.296., 71; р.3469-3481.,

85; p.89-94., 88; p.5112-5120]. Такие изменения были вызваны не только тяжелыми течениями COVID-19 [63; p.296.,90; p.318-356., 95; p.463-469., 100; p.1340-1355].

Новорожденные, от матерей с наличием COVID19 имели высокие значения уровня ИЛ8 относительно новорожденных от контрольных матерей [67; p.765., 72; p.559-564., 87; p.35-53., 93; p.16-18]. Стоит отметить, что не отмечались никакие прочие расхождений в уровнях цитокинов между представителями основной и группы контроля. [63; p.5128., 113; p.3749-3752]. Ответные реакции протекающие в гемодинамике матери и в пупочной гемодинамике имели основу на статусе процесса инвазии COVID-19 $p = 0,034$ для матери и $p = 0,032$ для крови из пуповины [48; p.98., 64; p.765., 78; p.4947-4953., 86; p.1289-1296]. Эти результаты показывают, цитокиновая реакция на наличие SARS-CoV2 отмечается как у матери, так и у продукта зачатия [62; p.1110-1114., 81; p.54., 96; p.37-117., 98; p.2867-2873].

Лица в период беременности с наличием COVID19 подвергаются снижению количества Т-лимфоцитов в кровотоке [65; p.992-1000., 99; p.678]. Так, предшествующие научные работы доказали, что при среднем и тяжелом течении COVID-19 наблюдаются перемены клеточного защитного ответа в периферической гемодинамике. [68; p.718-724]. Поэтому авторами были исследованы у лиц женского пола в период беременности и с наличием заражения COVID-19 и их младенцев перемены в клеточном защитном ответе используя метод иммунофенотипирования [61; p.89]. Реакция иммунофенотипирования протекала с определением общих субпопуляций лейкоцитов, а также субпопуляций моноцитов, нейтрофилов, Т- и В-клеток [24; с.713]. Функция нейтрофилов и моноцитов также имеет влияние на патогенетические механизмы COVID-19 [40; p.67]. Из этого можно сделать вывод, что образование АФК нейтрофилами и моноцитами также регистрировалось в составе крови как матери, так и плода. [105; p.174-183].

Представления иммунофенотипирования крови мамы посредством тепловой карты и изучения базовых критериев доказали, что COVID-19 вносит

небольшие изменения в состав Т-клеток[106; p.253-275], а именно приводит к уменьшению концентрации CD4+, Т-клеток, Th1-подобные клетки и Т-клетки CD8+.[133; p.768].

Из представленных данных можно сделать вывод, что инфекция SARS-CoV-2 у беременных женщин может приводить к редукции определенных субпопуляций Т-клеток, таких как провоспалительные Th1- и Tc17-подобные клетки, однако эти изменения не наблюдаются у новорожденных детей. Это указывает на то, что такие изменения в иммунном статусе, связанные с инфекцией, не передаются на плод [124; p.613-630]. Важно отметить, что это только одно исследование и требуются дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов и расширения нашего понимания влияния инфекции SARS-CoV-2 на иммунную систему новорожденных [149; p.40-44].

Это исследование подтверждает, что у большинства лиц женского пола в наличие COVID-19 протекающий в скрытой форме во время беременности, инфекция в первую очередь связана с воспалительными реакциями в системе кровообращения мамы и на стыке гемодинамики матери и продукта зачатия [130; p.675]

Изменения в иммунном репертуаре плаценты наблюдаются в Т-клетках матери и в клетках пожирателях, которые проходят в систему кровообращения плаценты, а также в ее стромальных клетках. Однако воздействие COVID-19 на клетки-Т типа у плода имеет незначительное влияние, особенно у женщин без симптомов [135; p.876-879].

Во-первых, доказано, что лица женского пола в период беременности и с наличием COVID-19 имеют выраженное повышение концентрации иммуноглобулинов М и G типа в периферической крови, в то время как в крови пупочной гемодинамики их новорожденных обнаруживались только IgG, что свидетельствует об отсутствии острой внутриутробной инфекции. Данные заключения базируются на некоторых доказательствах, которые гласят, что иммуноглобулин М типа не отмечается в гемодинамике продукта зачатия при наличии COVID-19 [141; p.876]. Однако несколько научных работ установили,

что иммуноглобулины М и G обнаруживаются у небольшой части новорожденных, матери которых переболели COVID-19 в период беременности. [146; p.1050].

Увеличение концентрации IgG в составе крови пуповины базируется на том, что данный Ig походит в плаценту посредством взаимодействия с FcRn рецепторами, которые активируются в слое синцитиотрофобласта [138; p.31-32].

Однако, недавние данные свидетельствуют о том, что в период 3го триместра, пути посредством которых иммуноглобулины G1, которые являются специфическими для COVID-19 проходят через плацентарный барьер могут быть нарушены в силу перемен в процессе гликозирования [26; с.93-97]. В отличие от этого, IgM не имеет возможности проходить через плаценту в силу высокой молекулярной массы и регистрация данного Ig в пуповинной крови, следовательно, может свидетельствовать о реакции плода в клинических условиях. [39; p.960-966].

В этом исследовании отмечается, что у беременных женщин развивается небольшая реакция системного типа воспалительной природы как ответа на наличие SARS-CoV-2 проявляющаяся повышенными уровнями иммуноглобулинами 8, 10, 15. Эти результаты схожи с итогами полученными у не беременных женщин [151;p.437-440].

Интересно, что обнаружили, что у матерей и у младенцев, перенесших COVID-19, отмечается высокие концентрации IL8 в крови [147; p.2476-2491].

IL 8 является базовым цитокином провоспалительного типа основной функцией которого является рекрутирование нейтрофилов в места повреждения [107; p.210-218].

Последние научные работы доказали, что IL 8 может быть применен как маркер для определения дальнейшей тяжести патологии и прогноза выживания больных, которые подверглись инвазии COVID-19 [108; p.567].

Исходя из этих данных, можно сказать, наличие COVID-19 становится причиной развития воспалительных процессов как у матери, так и продукта

зачатия, которые может стать причиной пролонгированной болезни [49; p.147-151].

Однако, механизмы, которые обуславливают цитокиновый ответ в организме плода или новорожденного при инфекции SARS-CoV-2 у матери, требуют дальнейшего изучения. Возможно, что повышенные уровни IL-8 в пуповинной крови могут быть связаны с передачей цитокинов от матери через плаценту, что является процессом, наблюдаемым для других воспалительных цитокинов в живых организмах. [56; p.15-21].

Заинтересовывает тот факт, что у новорожденных, рожденных от женщин, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдаются нарушения в регуляции как иммунных, так и неиммунных процессов. Эти нарушения включают в себя активацию нейтрофилов, что ранее было отмечено у детей с COVID-19. [61; p.89].

Этот процесс активации может быть связан с увеличением концентрации IL8 в пуповинной крови, как упомянуто ранее, поскольку этот цитокин может стимулировать активацию нейтрофилов [110; p.5220-5224]. Таким образом, предполагается, что новорожденные, рожденные от женщин с инфекцией SARS-CoV-2, могут проявлять умеренную реакцию нейтрофилов. Несмотря на то, что иммунный ответ может показаться слабым, не следует его недооценивать, так как исторически вирусные инфекции во время беременности связаны с неблагоприятными долгосрочными последствиями [111; p.754]. По этой концепции, повышенные уровни IL-8 у новорожденных могут быть связаны с развитием энцефалопатий [61; p.89].

Материнская инфекция SARS-CoV-2 вызывает у новорожденных воспалительный цитокиновый ответ в их кровотоке, но не оказывает воздействия на разнообразие клеток иммунной системы. Кроме того, она не вызывает значительных воспалительных процессов в тканях плаценты и не приводит к повышенным уровням IgM (иммуноглобулина M) в пуповинной крови. Эти результаты свидетельствуют о том, что внутриутробная передача SARS-CoV-2 является редким явлением.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин

Работа выполнена в Республиканском перинатальном центре (директор - д.м.н. Уринбаева Н.А.). Для изучения частоты и исходов патологического течения беременности при перенесенной коронавирусной инфекции нами проведен анализ 4966 историй родов беременных, госпитализированных на лечение в отделения патологии беременных и родивших в Республиканском перинатальном центре с различными диагнозами за 2021 и 2022 года.

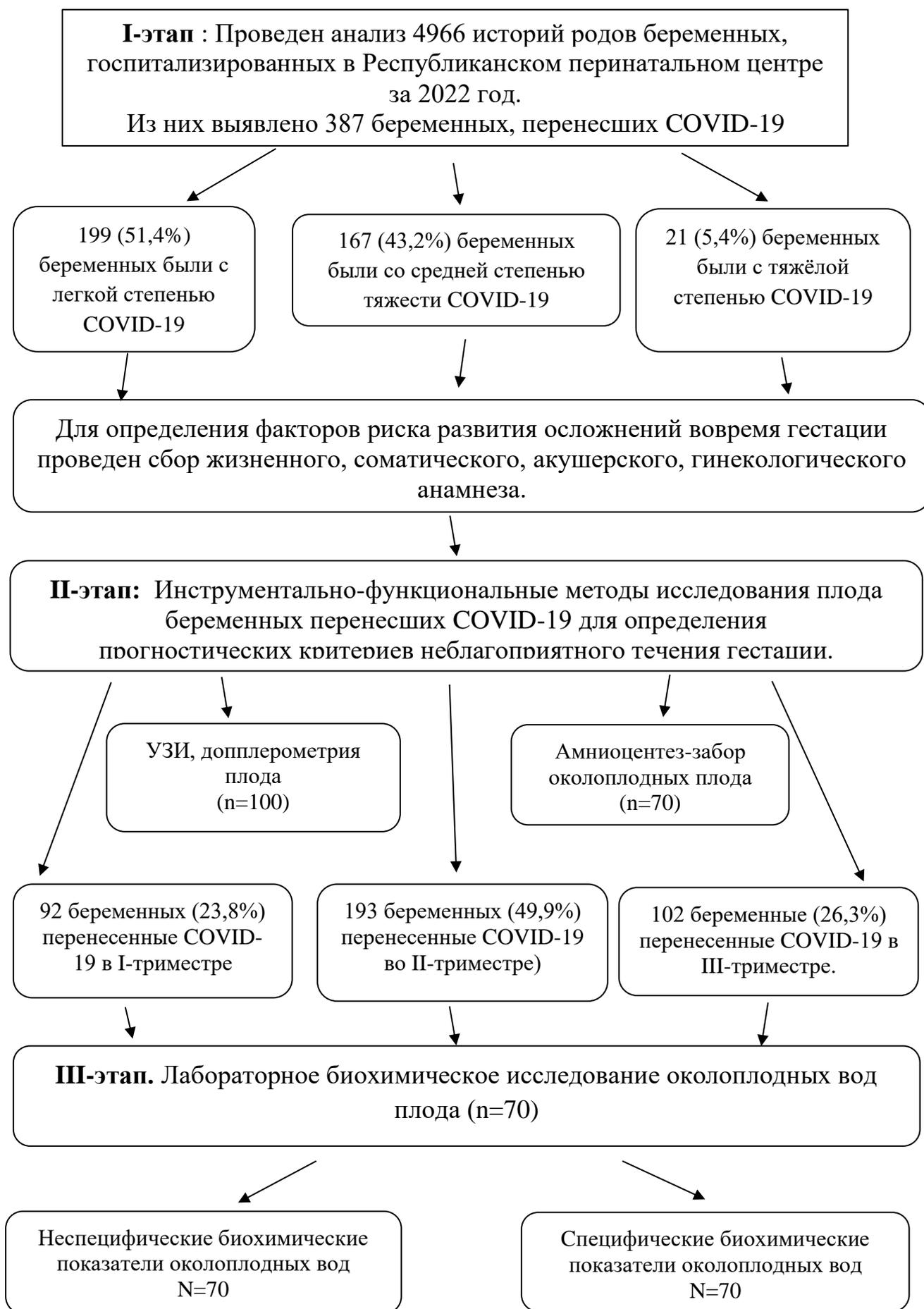
Анализ историй родов женщин, поступавших в РПЦ на родоразрешение, показал, что 92 беременные (23,8%) переболели в первом триместре, 193 беременных (49,9%) перенесли коронавирусную инфекцию во втором триместре, а остальные 102 беременных перенесли COVID-19 в третьем триместре (26,3%).

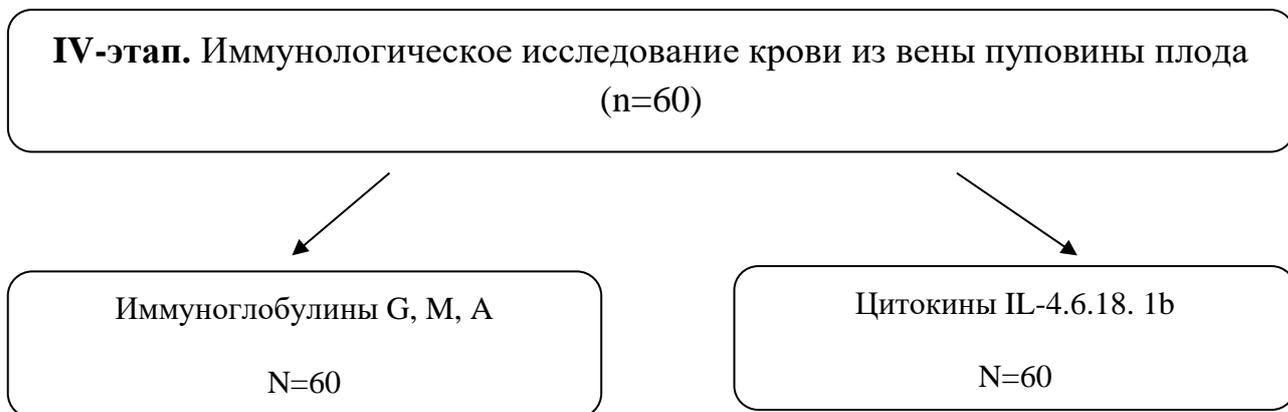
Для решения поставленных задач исследование проводилось в несколько этапов (рисунок-1).

На I-этапе исследования проводили сбор анамнеза с изучением исходов предыдущих беременностей, данные соматического, акушерского и гинекологического анамнеза, течение перенесённой коронавирусной инфекции. Все беременные консультировались терапевтом. Также проводился акушерский осмотр и комплекс лабораторных методов исследования - общий анализ крови и мочи, группа и резус крови матери, биохимия крови и коагулограмма. Данные анализы повторялись в течение всей беременности с целью динамического наблюдения.

На II-этапе исследования беременным с перенесенной коронавирусной инфекцией для определения прогностических критериев неблагоприятного течения гестации были проведены инструментально-функциональные исследования такие как УЗИ-фетометрия плода и определение количество околоплодных вод плода путём измерения ИАЖ (индекса амниотической жидкости).

Рисунок 2.1. Дизайн и этапы исследования





Также после информированно письменного согласия пациентки некоторым беременным во втором и в третьем триместре от 24х до 34х недель проводили трансабдоминальный амниоцентез с целью забора околоплодных вод плода и . трансабдоминальный кордоцентез с целью забора крови из вены пуповины плода. На данном этапе учитывались и сроки появления заболевания, то есть в каком триместре беременная болела настоящей беременностью.

На III-этапе. Проведено лабораторно-биохимическое исследование околоплодных вод. Был исследован широкий спектр биохимических неспецифических показателей такие как: общий белок (TP), глюкоза (GLU), мочевины (UREA), креатинин (CRE), аланинаминотрансфераза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST), щелочная фосфатаза (ALP), альфа-амилаза (AMYL), мочевины (UA), холестерин (CHOL), триглицериды (TG), липопротеины низкой плотности (LDL), липопротеины высокой плотности (HDL). Из специфических маркёров были определены фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилинозитола (ФИ), лизолецитина (ЛФХ) и сфингомиелина (СМ). На данном этапе были определены корреляционные взаимосвязи выявленных прогностических показателей со степенью тяжести перенесенной коронавирусной инфекцией.

На IV-этапе. Проведено лабораторно-иммунологическое исследование крови из вены пуповины плода. Изучены основные классы иммуноглобулинов у плода беременной женщины, перенесшей COVID-19 вовремя II и III триместров в среднетяжелой и тяжелой форме инфекционного процесса. Были изучены гуморальные факторы иммунитета плода, в частности,

иммуноглобулины А, М, G. Также были изучены концентрации главных про- и противовоспалительных цитокинов защитной системы фетальной природы имеющую неспецифический тип у плода такие как IL-1 бета, IL-4, IL-6 и IL-18 в период различных триместров и выраженности перенесенного COVID-19 у их мам в период беременности.

На данном этапе были определены корреляционные взаимосвязи выявленных прогностических показателей со степенью тяжести перенесенной коронавирусной инфекцией.

В зависимости от перенесенного тяжести коронавирусной инфекции беременные были разделены на 3 группы:

1-группу составили 199 женщин (51,4%) с легким течением заболевания;

2-группу составили 167 женщин (43,2%) со средним течением заболевания;

3-группу составили 21 женщин (5,4%) с тяжёлым течением заболевания;

Критериями исключения из исследований явились наличие в анамнезе острых или тяжелых соматических заболеваний и состояний, динамических нарушений мозгового кровообращения, пороки сердца беременных, осложнившиеся недостаточностью кровообращения, сахарного диабета, обструктивных заболеваний легких. Исключены из исследования также беременные с установленным диагнозом антенатальная гибель плода и многоплодной беременностью.

2.2. Биохимические методы исследования.

Все биохимические исследования проводили в лаборатории Института бионеорганической химии АН РУз. (зав. лабораторией д.м.н., Ощепкова Юлия Владимировна).

Для определения неспецифических биохимических маркёров использовались колориметрический и кинетический методы исследования. Околоплодные воды предварительно центрифугировали при 2700 об/мин в

течение 5 минут для отделения от цервикальной слизи, сыровидной смазки, мекония, чешуек эпидермиса и пушковых волос плода.

Исследование амниотической жидкости проводилось с помощью биохимического анализатора RT-1904C (Rayto, Китай). Был исследован широкий спектр биохимических неспецифических показателей такие как: общий белок (TP), глюкоза (GLU), мочеви́на (UREA), креатинин (CRE), аланинаминотрансфераза (ALT), аспаратаминотрансфераза (AST), щелочная фосфатаза (ALP), альфа-амилаза (AMYL), моче́вая кислота (UA), холестерин (CHOL), триглицериды (TG), липопротеины низкой плотности (LDL), липопротеины высокой плотности (HDL). Биохимические тесты определяли с помощью тест наборов фирмы Cypress Diagnostica, Belgium.

Для определения специфических маркёров такие как фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилинозитола (ФИ), лизолецитина (ЛФХ) и сфингомиелина (СМ) использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). которую проводили на жидкостном хроматографе Agilent серии 1100 (Agilent Technologies Inc., США), оснащённом 4-х градиентным насосом G1311A, дегазатором G1322A, градиентным смесителем, детектором с переменной длиной волны (VWD) G1314A и петлевым инжектором Rheodyne 7725i (Rheodyne, США) с петлей на 100 мкл. Колонка Supelco Discovery HS C18 (4,6x75 мм/3 мкм).

Пластинчатое тело амниотической жидкости подсчитывали с помощью гематологического анализатора. Амниотическую жидкость перед началом исследования центрифугировали при 2700 об/мин в течение 5 минут для отделения от сыровидной смазки, мекония, чешуек эпидермиса и пушковых волос плода.

§ 2.3. Методы иммунологического исследования

Иммунологическое исследование было проведено в лаборатории иммуно-цитокинов Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

(зав. лабораторией проф. д.м.н. А.А. Исмаилова, директор института иммунологии и геномики человека акад. Т.У. Арипова).

Материалом исследования явились сыворотка крови эмбриона, полученная при проведении трансабдоминального кордоцентеза у беременных женщин с резус-иммунизацией. Забор крови осуществлялся у беременных в сроках от 24 до 34х недель гестации.

При использовании коммерческих тест-систем «Human», Германия, 2020 г, методом иммуноферментного анализа (ИФА) в биологических жидкостях определяли концентрацию иммуноглобулинов и цитокинов. Количественная оценка результатов проводилась с использованием программы Excel 2018, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена.

Основными реагентами комплекта являются МКАт, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. Следует отметить, что данные наборы используются для определения количества цитокинов в сыворотке крови. Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм методом ИФА на анализаторе «Stat-Fax» (США).

2.4. Функциональные и инструментальные методы исследования

2.4.1. Ультразвуковое и доплерометрическое исследование

Ультразвуковое и доплерометрическое исследование проводилось в поликлиники РПЦ на аппарате фирмы VOLUSON E9 (США) экспертного класса с использованием конвексных датчиков 3,5 Гц для трансабдоминального исследования на сроке 22-33 недели беременности (врач УЗИ, к.м.н. Ходжаева М. Б.).

Всем женщинам проводилось рутинное ультразвуковое исследование для определения срока гестации, цервикометрии, локализации, размеров и степени зрелости плаценты, наличия свободной жидкости в серозных

полостях. Также оценивались фетометрические показатели, которые включали измерение бипариетального размера головки плода (БПР), окружность живота (ОЖ), длину бедра (ДБ), соответствие их сроку гестации, изучалась плацента по данным ее толщины, локализации, структуры и степени зрелости, количество околоплодных вод.

Определение индекса амниотической жидкости (ИАЖ).

По данным авторов прогностическая точность метода составляет 94% [32]. Наибольшее распространение в клинической практике получил подсчет вертикального размера свободного кармана околоплодных вод, а также вычисление индекса амниотической жидкости (ИАЖ) [3]. Способ P.F. Chamberlain et al. основывается на измерении вертикального размера наибольшего водного кармана между стенкой матки и поверхностью тела плода после общего осмотра содержимого матки. При нормальном количестве амниотической жидкости этот размер находится в пределах от 2 до 8 см, величина размера от 1 до 2 см свидетельствует о пограничном количестве вод, уменьшение размера менее 1 см — о маловодии, более 8 см — о многоводии [3, 20]. Однако способ имеет недостаточную точность, так как измерение носит приблизительный характер, отсутствует количественная оценка объема околоплодных вод [9]. О низкой чувствительности и эффективности оценки вертикального размера наибольшего кармана также свидетельствуют исследования W.K. Hoddick et al. [21]. Результаты исследования Т. Miyamura указывают на целесообразность постановки диагноза маловодия при значении наибольшего вертикального кармана менее 3 см, верхним пределом нормального объема околоплодных вод также является 8 см [22].

Допплерографическим исследованием определяли количественные и качественные характеристики кровотока путем определения индекса резистентности сосудов (ИР), систола-диастолического отношения (СДО), т.е. оценивали гемодинамические показатели в режиме реального времени.

Классификация М.И. Агеевой, была использована для наиболее

надежной оценки состояния МППК, согласно которой выделяется следующие степени тяжести течения:

- I степень – компенсированное нарушение плацентарного кровообращения, нормальное состояние гемодинамики плода;
- IA степень – нарушение МППК при нормальном плодово-плацентарном;
- I B степень – нарушение плодово-плацентарного кровообращения при нормально маточно-плацентарном;
- II степень – компенсированное или субкомпенсированное нарушение гемодинамики плода без нарушения ППК или в сочетании с нарушениями ППК, не достигающих критических значений;
- III степень – декомпенсированное нарушение гемодинамики плода без критических нарушений ППК или в сочетании с критическими нарушениями ППК;

В периоды отсутствия дыхательной и двигательной активности у плода трижды определяли гемодинамику, с выведением их среднего значения. Для регистрации доплерограммы кровотока в СМА первоначально визуализировали поперечную плоскость сечения головки плода. Включали режим цветного доплеровского картирования и визуализировали сосуды Виллизиева круга. Объем участка сосуда для оценки доплеровского частотного сдвига располагали в средней части просвета СМА таким образом, чтобы он полностью перекрывал просвет сосуда.

2.4.2. Трансабдоминальный амниоцентез.

К одним из инвазивных фетальных методов диагностики относятся: амниоцентез с оценкой околоплодных вод плода с последующим биохимическим лабораторным исследованием.

Критериями включения в исследование были:

- информированное согласие пациентки,

- одноплодная беременность,
- срок гестации от 24х до 34х недель,
- перенесённый COVID-19 в течение своей гестации.

Критериями исключения были: многоплодная беременность, доношенная беременность, тяжелая соматическая патология беременной и отказ женщины от участия.

Всем беременным проводили стандартную профилактику РДС-плода дексаметазоном бмг внутримышечно дважды в день в течение 48 часов.

Трансабдоминальный амниоцентез по одноигольной методике с помощью современного ультразвукового аппарата «VOLUSON-E9» экспертного класса проводился методом «свободной руки». То есть врач УЗИ проводил навигацию конвексным датчиком аппарата, а врач акушер-гинеколог проводил пункцию. Анестезия беременным при проведении амниоцентеза не требовалась. Использовалась пункционная игла фирмы «B-Braun» «Spinocan» размером 18G, длиной 88мм. Перед процедурой производили стандартную обработку операционного поля. Забор околоплодных вод осуществлялся в количестве (10,0 мл). После чего в клинической лаборатории Республиканского Перинатального Центра замораживали в морозильнике до минус 18 градусов по Цельсию.

Осложнения, такие хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек и кровотечение из места пункции при проведении данного инвазивного вмешательства у беременных не были выявлены. После проведения данной процедуры всем беременным женщинам однократно внутривенно назначался антибиотик в качестве профилактики. Средняя продолжительность нахождения беременной в стационаре было 1 день.

2.4.3. Трансабдоминальный кордоцентез

На сегодняшний день к инвазивным диагностическим методам плода относятся: амниоцентез с оценкой оптической плотности билирубина (ОПБ) в околоплодных водах по шкале Лили и кордоцентез с последующим

лабораторным исследованием крови плода. Анализ крови плода полученной кордоцентезом, позволяет поставить 100% диагноз ГБП и степень тяжести и определить потребность во внутриутробной внутрисосудистой гемотрансфузии [32; С. 131-140, 77; Р. 271-280].

В целях научно-фундаментального и прикладного исследования нашей научной работы а точнее для изучения показателей врождённого иммунитета плода как клеточного так и гуморального мы провели трансабдоминальный кордоцентез беременным.

Кордоцентез — это один из методов инвазивной пренатальной диагностики, в ходе которого производят пункцию сосудов пуповины с целью получения крови для лабораторных исследований.

Кордоцентез проводится после 20 недель беременности. Манипуляция позволяет провести пренатальную диагностику серьезных патологий развития и оценить состояние плода при некоторых болезнях.

Показания для проведения процедуры кордоцентеза:

- Оценка функционального состояния плода (исследование уровня кислотно-основного состояния, биохимические показатели крови, определение содержания гормонов, иммунологические показатели).

- Диагностика и оценка степени тяжести заболеваний плода (гемолитическая болезнь плода, внутриутробные инфекции).

Кордоцентез не проводится при таких состояниях:

- Угрожающее или начавшееся прерывание беременности.

- Острая инфекционная патология.

- Высыпания на коже в месте проведения процедуры.

Все эти состояния являются относительными противопоказаниями.

Процедура откладывается на некоторое время и проводится после стихания патологического процесса (выздоровления, достижения ремиссии).

Абсолютных противопоказаний для кордоцентеза не существует.

Критериями включения в исследование были:

- информированное согласие пациентки,

- одноплодная беременность,
- срок гестации до 34х недель,
- наличие репродуктивных потерь в анамнезе.

Критериями исключения были: многоплодная беременность, доношенная беременность, тяжелая соматическая патология и отказ женщины от участия.

Всем обследованным женщинам вводили дексаметазон 6 мг в/м два раза в день, в течении 2 дней для профилактики СДР-плода.

Трансабдоминальный кордоцентез по одноигольной методике с помощью современного ультразвукового аппарата «VOLUSON-E9» экспертного класса проводился методом «свободной руки». То есть врач УЗИ проводил навигацию конвексным датчиком аппарата, а врач акушер-гинеколог проводил пункцию. Анестезия беременным при проведении кордоцентеза не требовалась. Использовалась пункционная игла фирмы «B-Braun» «Spinocan» размером 22G, длиной 88мм. Перед процедурой производили стандартную обработку операционного поля. Забор крови осуществлялся из вены пуповины (1,0 мл). После чего в экспресс порядке в течение 10 минут, в клинической лаборатории Республиканского Перинатального Центра определяли уровень фетального гемоглобина, гематокрит, группу, резус крови плода. Далее проводили цетрофугу этой крови в течение 5 минут с 5000 оборотом в минуту. После чего в клинической лаборатории РПЦ сыворотку плода замораживали в морозильнике до минус 18 градусов по Цельсию.

Осложнения, такие как гематома пуповины, тромбоз сосудов и кровотечение из места пункции при проведении данного инвазивного вмешательства у беременных не были выявлены. Всем беременным женщинам в качестве профилактических мер после проведения данной процедуры всего раз внутривенно назначался антибиотик. Продолжительность нахождения беременной в стационаре в среднем было 1-день.

2.5. Методы статистической обработки

При статистической обработке клинического материала были использованы методы математической статистики. В частности, методы частотного анализа (%), методы вариационной статистики (среднеарифметическое (M), стандартное отклонение (σ), стандартная ошибка (m) и т.д.), дисперсионный анализ (t-критерий), корреляционный анализ (коэффициент парной корреляции r). Достоверными различия принимались при $P < 0,05$, $P < 0,01$. Для установления взаимосвязи между полученными показателями нами проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной связи Пирсона (r) и последующим установлением его значимости по критерию t. Для выявления наиболее достоверных показателей определяли наличие корреляционной зависимости между ними. При этом взаимоотношения обозначали как имеющие сильную связь при $r = 0,6-1$, умеренную – при $r = 0,3-0,6$, слабую – при $r < 0,3$.

Статистическая обработка клинического материала были произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0», статистического программного приложения Epi Info 7.2.2.2 и Программного модуля «Расчет доверительного интервала частоты и доли фактора в медицинских исследованиях» (Stud%).

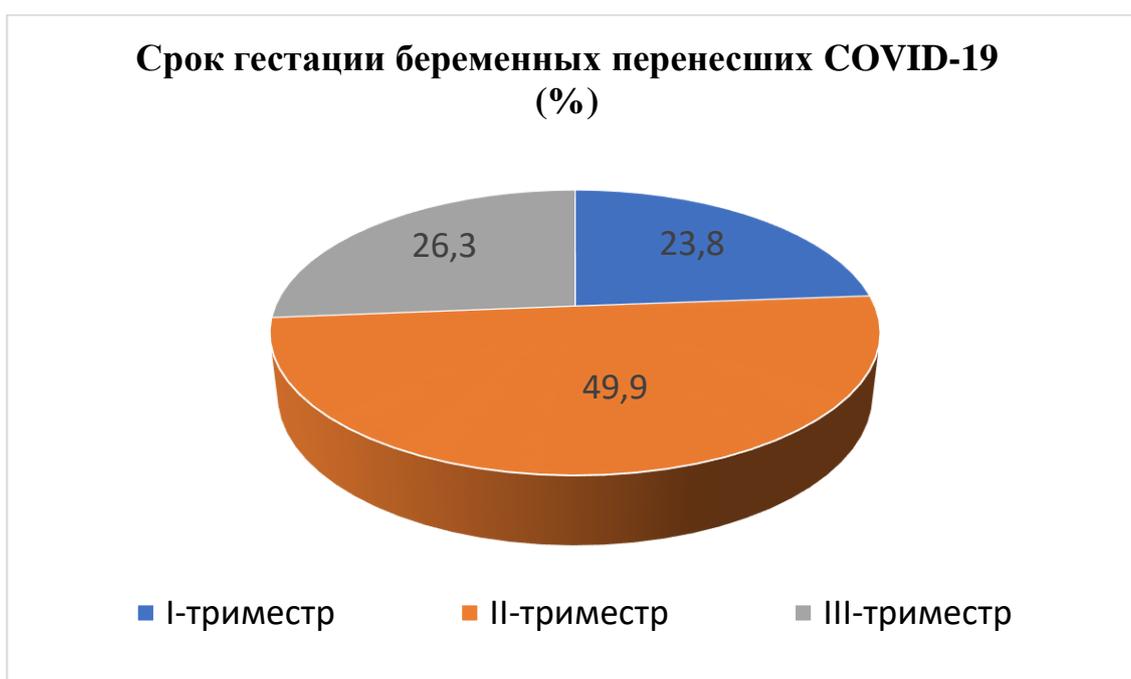
ГЛАВА-III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПЕРЕНЕСЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ.

3.1. Анализ структуры и частоты беременных, перенесших COVID-19.

Для изучения частоты и структуры беременности при коронавирусной инфекции нами проведен анализ 387 историй родов беременных, госпитализированных в отделения патологии беременных и родивших в Республиканском перинатальном центре с различными диагнозами за 2022 год.

Анализ историй родов женщин, поступавших в РПЦ на родоразрешение, показал, что 92 беременные (23,8%) переболели в первом триместре, 193 беременных (49,9%) перенесли коронавирусную инфекцию во втором триместре, а остальные 102 беременных перенесли COVID-19 в третьем триместре (26,3%). (рис. 3.1.).

Рисунок-3.1.



В зависимости от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции беременные были разделены на 3 группы:

1-группу составили 199 женщин (51,4%) с легким течением заболевания;
2-группу составили 167 женщин (43,2%) со средним течением заболевания;
3-группу составили 21 женщина (5,4%) с тяжелым течением заболевания;
(рис. 3.2.).

Рисунок-3.2



На первом этапе исследования проводили анкетирование путем сбора сведений о жизненном, акушерском и гинекологическом анамнезе, перенесенных заболеваниях и о течении данной беременности.

Среди переболевших COVID-19, проживающих в городе, было 269 (69,5%), а проживающих в области - 118 (30,5%) беременных. Основная доля областных женщин пришлось на Ташкентскую область – 192 (71,3%), а остальные 77 женщин (28,7%) были из других регионов республики.

Данные возрастной характеристики (табл. 3.1.) показывают, что женщины сравниваемых групп находились преимущественно в возрастном интервале 20-34 лет (80,9%), характеризующемся как активный репродуктивный возраст. Юных женщин было минимальное количество всего

2 (0,51%), тогда как, женщин позднего репродуктивного возраста было достоверно больше, что составило 72 (18,6%).

Таблица 3.1.

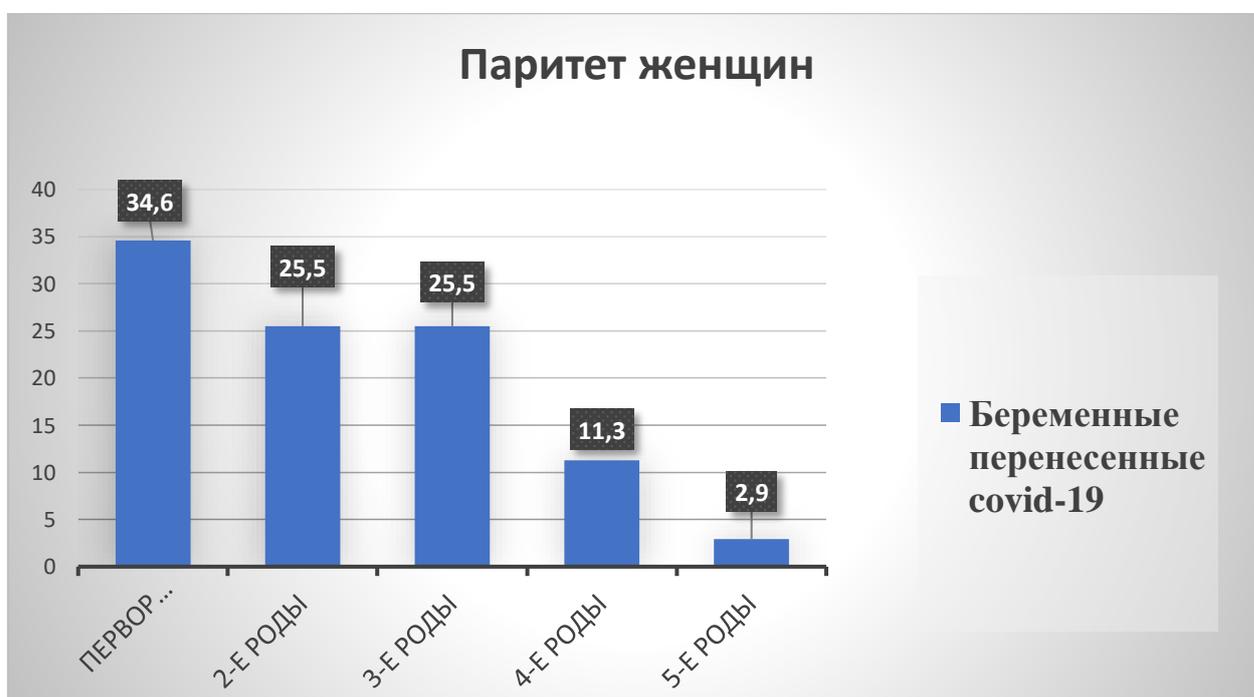
Возрастные категории беременных в сравниваемых группах

Возраст женщин, лет.	Легкое течение COVID-19 (n=199)		Среднее течение COVID-19 (n=167)		Тяжёлое течение COVID-19 (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
Менее 20	2	100,0	0	-	0	-
20-34	165	52,71	139	44,40	9	2,87*
35 и более	35	48,61	27	37,50	10	13,88

Примечание: * - достоверное отличие значений женщин от значений группы с тяжёлым течения ($p \leq 0,05$).

Анализ паритета женщин перенесших коронавирусную инфекцию выявил, что основную долю составили 134 женщины (34,6%) с первой беременностью, по 99 женщин (25,5%) имели вторую и третью беременность одинаково, у 44 (11,3%) беременность была 4-й, у 11 (2,9%) женщин – 5-й по счету (рисунок 3.3)

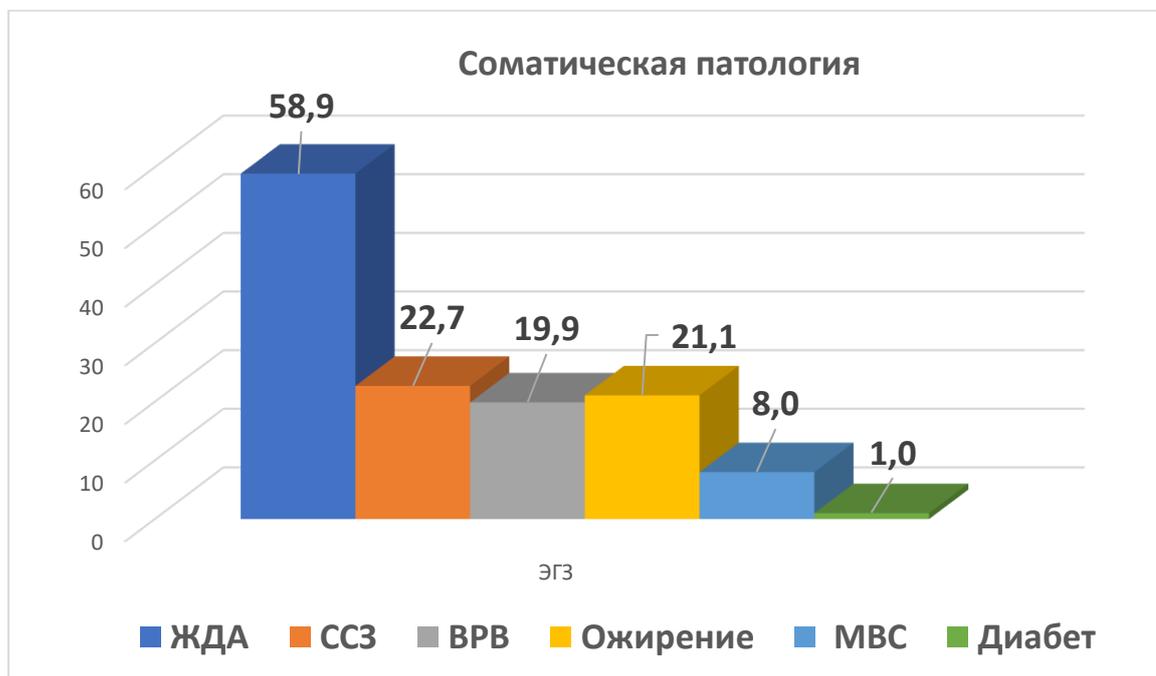
Рисунок-3.3



Учитывая влияние соматической патологии на процессы функционирования репродуктивной системы, мы провели тщательный анализ анамнестических данных у беременных, перенесших COVID-19. Данные о перенесенных заболеваниях беременных представлены в рисунке-3.4.

Рисунок- 3.4.

Частота и характер соматической патологии у женщин (%)



Анализ соматической патологии показал, что наиболее часто у беременных перенесших коронавирусную инфекцию встречалась анемия беременных в 228 случаев (58,9%), заболевания сердца в виде хронического миокардита 88 случаев (22,7%) и ожирение 82 случая (21,1%). При этом следует отметить, что указанные заболевания способствуют развитию инфекционных патологий, которые можно отнести к факторам риска или к пусковым моментам сенсibilизации организма.

Таким образом, проведенный анализ частоты и структуры беременных, перенесших COVID-19, показал, что 49,9% беременных заболели коронавирусной инфекцией во II-триместре, у 51,4% заболевание протекала в лёгкой форме. Большинство женщин заболевших были в активном репродуктивном возрасте от 20 до 35 лет и 65,4% беременных в основном

были повторнородящие. Из соматической патологии наиболее часто у встречалась анемия беременных (58,9%), заболевания сердца в виде хронического миокардита (22,7%) и ожирение (21,1%).

3.2. Оценка ультразвуковых и фетометрических показателей плода у беременных, перенесших COVID-19

При ультразвуковой фетометрии во втором и в третьем триместре среди 80 женщин, перенесших COVID-19 в сроке 24-36 недель задержку роста плода, мы диагностировали у 7 (8,75%) беременных (табл.3.2). Следует отметить, что высокий процент 20,0% ЗРП отмечено у беременных с тяжёлым течением коронавирусной инфекции. В группе со средним и лёгким течением COVID-19 не отмечено высокие показатели задержки роста плода.

Нарушение функции амниальных оболочек в виде многоводия диагностировано у 13 (16,25%) беременных как в ранние сроки гестации в 22-28 недели, так и в поздних сроках 29-36 недель. Повышение индекса амниотической жидкости в основном отмечено у беременных с тяжёлым перенесенным COVID-19. Почти каждая третья беременная (30,0%) которая перенесла COVID-19 в тяжёлой форме отмечено многоводие. У беременных со средним и лёгким течением коронавирусной инфекции статистически отмечены не высокие показатели многоводия (табл.3.2).

Расширение межворсинчатого пространства было установлено у 9 женщин (11,2%), что связано, скорее всего, с низким артериальным давлением в период плацентации, который пришелся на момент перенесенной коронавирусной инфекции. У женщин контрольной группы были выявлены аналогичные изменения, но в единичных случаях. Необходимо отметить, что лишь у 13,1% беременных по УЗИ не было выявлено изменений

Таблица 3.2

Изменения, выявляемые при УЗИ плода и плаценты во II-III триместре

	Течение COVID-19 (n=80)			
	Легкое n=30	Среднее n=30	Тяжёлое n=20	Контроль n=20
Многоводие	3 10,0±3,7	4 13,3±5,1	6 30,0±4,5*	-
ЗРП	1 3,3±1,2	2 6,6±3,3	4 20,0±1,6*	-
Увеличение толщины плаценты	2 6,6±3,1	3 10,0±3,9	4 20,0±1,8*	1 5,0±2,2
Гиперэхогенные включения	4 13,3±5,1	5 16,6±5,3	5 25,0±5,5	1 5,0±2,6
Расширение меж ворсинчатого пространства	2 6,6±2,7	4 13,3±4,1	3 15,0±3,4	1 5,0±2,1

Примечание: * – достоверность различий показателей по сравнению с группой женщин с физиологической беременностью ($p \leq 0,05$)

При изучении проблемы плацентарной недостаточности многие авторы уделяют внимание такому критерию, как толщина плаценты. В нашем исследовании увеличение толщины плаценты встретилось у 9 беременных (11,2%), перенесших коронавирусную инфекцию. Данная патология выявлялась нами во всех исследуемых группах, при этом наиболее высокий и достоверный показатель (20,0%) был в группе беременных с тяжёлым течением соответственно. В контрольной группе эта патология встречалась в единичном случае и составила 5,0%.

В нашем исследовании из других ультразвуковых признаков гиперэхогенные включения или «Сладж синдром» отмечалось у 14 беременных или в 17,5% случаев соответственно. При этом в 13,3% случаях данный маркер диагностирован у женщин, перенесших лёгкую форму, у

женщин со средним течением, в 16,6%, а у женщин с тяжёлым течением был высокий, но не достоверный показатель и составил 25,0%. Множественные гиперэхогенные включения встречались и в группе контроля, но в единичных случаях (5,0%).

Таким образом, после проведенного ультразвукового исследования по измерению фетометрических показателей плода можно сделать следующее заключение:

- У беременных с тяжёлым течением коронавирусной инфекции чаще отмечалось (20,0%) задержка развития плода (ЗРП).

- У каждой третьей беременной (30,0%) которая перенесла COVID-19 в тяжёлой форме отмечено многоводие.

- Увеличение толщины плаценты встречалось у 20,0% беременных перенесших коронавирусную инфекцию в тяжёлой форме соответственно.

- Расширение межворсинчатого пространства и гиперэхогенные включения в околоплодных водах при ультразвуковом исследовании оказались не достоверно измененными у беременных независимо от степени тяжести перенесённого заболевания.

Другим важным фактором, играющим значительную роль в прерывании беременности, является уменьшение объема формирующегося хориона и снижение маточно-плацентарного кровотока. При использовании доплерометрии можно определить скорость кровообращения в исследуемых сосудах. Согласно различным данным, наиболее доступными и удобными для исследования сосудами считаются артерии пуповины и матки, а также средняя мозговая артерия плода.

Согласно рекомендациям международного Фонда Медицины Плода (FMF) проводили оценку кровотока в маточных артериях (МА). В нашем исследовании визуализацию сосудов матки проводили при использовании цветного доплеровского картирования (ЦДК), а показатели гемодинамики в МА исследовались с помощью спектрального доплера, при этом необходимо подчеркнуть определяли уголнезависимые показатели кровотока, такие как

пульсационный индекс (PI) в обеих МА (D - правая, S - левая) и систоло-диастолическое отношение (S/D) в указанных сосудах.

Вместе с тем, доплерометрическое исследование гемодинамики в МА, спиралевидных артериях миометрия, артерии пуповины и СМА было проведено у всех исследуемых женщин. Исследования были проведены трёхкратно – в 22-25, 28-31 и 34-36 недель беременности. Кривая скорости кровотока в МА оценивалась по систолодиастолическому значению (S/D). Патологические изменения регистрировались во всех группах женщин, перенесших COVID-19. Результаты исследования представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.3.

Допплерометрические показатели периферического сосудистого сопротивления в маточной артерии у беременных, в зависимости от перенесенной коронавирусной инфекции

Группы	S/D	PI	IR
Контроль (n=20)	1,82±0,03	0,66 ±0,04	0,51±0,02
Легкое течение (n=30)	1,87±0,04	0,70±0,02	0,53±0,05
Среднее течение (n=30)	2,42±0,12	0,87±0,03*	0,70±0,04*
Тяжёлое течение (n=20)	2,74±0,08*	1,03±0,09*	0,80±0,03*

Примечание: – $p < 0,001$ при сравнении показателей с контрольной группой.

Стоит выделить, что в группе контроля S/D, PI и IR в маточной артерии составили 1,82±0,03, 0,66 ±0,04 и 0,51±0,02 соответственно.

У женщин, перенесших COVID-19, в МА отмечалось достоверное повышение индексов сосудистого сопротивления, показатели которого зависели от степени тяжести перенесенной инфекции. Так, в группе с тяжёлым течением S/D составило - 2,74±0,08, PI - 1,03±0,09 и IR - 0,80±0,03 соответственно и имели достоверные различия, чем в группе контроля ($p \leq 0,05$).

У женщин с лёгким течением заболевания показатели составили $1,87\pm 0,04$, $0,70\pm 0,02$ и $0,53\pm 0,05$ соответственно; а в группе беременных со средним течением COVID-19 $2,42\pm 0,12$; $0,87\pm 0,03$ и $0,70\pm 0,04$ соответственно ($p\leq 0,05$).

В группе женщин, перенесших COVID-19 показатели S/D, PI и IR в артерии пуповины имели достоверное повышение по сравнению с группой контроля и увеличивались в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции с $2,44\pm 0,02$, $0,79\pm 0,01$ и $0,57\pm 0,03$ среди женщин с лёгкой степенью соответственно, среди женщин со средним течением COVID-19 – до $3,37\pm 0,16$, $1,05\pm 0,08$ и $0,88\pm 0,06$ соответственно, а среди женщин с тяжёлым течением были самые высокие показатели – до $3,41\pm 0,16$, $1,09\pm 0,05$ и $0,99\pm 0,03$ соответственно ($p\leq 0,001$).

Таблица 3.4.

Допплерометрические показатели периферического сосудистого сопротивления в артерии пуповины у беременных, в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции

Группы	S/D	PI	IR
Контроль (n=20)	$2,40\pm 0,01$	$0,77\pm 0,03$	$0,55\pm 0,04$
Легкое течение (n=30)	$2,44\pm 0,02$	$0,79\pm 0,01$	$0,57\pm 0,03$
Среднее течение (n=30)	$3,37\pm 0,16^*$	$1,05\pm 0,08^*$	$0,88\pm 0,06^*$
Тяжёлое течение (n=20)	$3,41\pm 0,01$	$1,09\pm 0,05^*$	$0,99\pm 0,03^*$

Примечание: – $p < 0,001$ при сравнении показателей с контрольной группой.

Необходимо отметить, что у 5 женщин, перенесших COVID-19 тяжелой формы в сосудах пуповины было выявлено критическое состояние кровотока. О чем свидетельствовало наличие нулевых или отрицательных значений конечного диастолического кровотока, и нами проводились расчеты S/D, а определялись лишь IR ($1,01\pm 0,07$) и PI ($1,06\pm 0,03$).

S/D, PI и IR в среднемозговой артерии плода в контрольной группе составили $3,53\pm 0,03$, $1,33\pm 0,04$ и $0,80\pm 0,05$ (табл.3.4.).

Несмотря на перенесенную COVID-19 в лёгкой форме у беременной в среднемозговой артерии плода не были выявлены статистически значимые изменения по сравнению с группой контроля ($p>0,5$).

В средней мозговой артерии женщин, перенесших COVID-19 в лёгкой форме, отмечалось статистически значимое снижение S/D до $2,81\pm 0,01$ в отличии от данных других групп ($p\leq 0,001$), возможно это наблюдается в результате повышения индексов сосудистого сопротивления в артериях пуповины, которая свидетельствует об уменьшении кровотока, в основном за счет конечного диастолического компонента. Данное состояние указывает на компенсаторную централизацию кровообращения в организме плодов у женщин, перенесших термические ожоги.

Таблица 3.5.

Допплерометрические показатели периферического сосудистого сопротивления в среднемозговой артерии плода у беременных, в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции

Группы	S/D	PI	IR
Контроль (n=20)	$3,53\pm 0,03$	$1,33\pm 0,04$	$0,80\pm 0,05$
Легкое течение (n=30)	$3,38\pm 0,04$	$1,42\pm 0,03$	$0,78\pm 0,04$
Среднее течение (n=30)	$4,02\pm 0,02^*$	$1,66\pm 0,01^*$	$0,91\pm 0,01$
Тяжёлое течение (n=20)	$2,81\pm 0,01^*$	$1,11\pm 0,05^*$	$0,62\pm 0,03^*$

Примечание: – $p < 0,001$ при сравнении показателей с контрольной группой.

У женщин, перенесших COVID-19 в средней форме, наоборот, в СМА наблюдалось повышение индексов сосудистого сопротивления - $4,02\pm 0,02$, $1,66\pm 0,01$ и $0,91\pm 0,01$.

Таким образом, было выявлено, что у женщин, перенесших COVID-19 имеется четкая закономерность в динамике патологических изменений. Маточно-плацентарное кровообращение страдает у женщин, перенесших

COVID-19 легкой формы, а плодовой кровотока не изменялся, но имел склонность к ухудшению.

У женщин, перенесших COVID-19 средней формы, кроме вышеперечисленных нарушений, наблюдалось снижение ППК с сохранением кровообеспечения жизненно важных органов плода, в том числе в головном мозге.

У женщин, которые перенесли тяжелую форму COVID-19, могут возникнуть серьезные проблемы, когда сопротивление в кровеносных сосудах, особенно в самых маленьких кровеносных сосудах тела плода, становится слишком высоким во время диастолической фазы сердечного цикла, превышая давление, необходимое для обеспечения адекватной перфузии, то есть поставки кислорода и питательных веществ к тканям плода. Параллельно с этим может наблюдаться сильное сокращение сосудов в плоде, что дополнительно ухудшает ситуацию. Если этот процесс продолжается и не удастся компенсировать, то это может создать условия для антенатальной (перед родами) гибели плода.

Таким образом, у беременных женщин наблюдается прогрессирующее уменьшение маточно-плацентарного кровообращения, независимо от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции. Параллельно снижению маточно-плацентарной перфузии отмечается ухудшение плодово-плацентарного кровообращения, исключение составляет проявлений централизации кровообращения при легкой форме COVID-19. Возрастание индекса резистентности в исследуемых сосудах считаются более чувствительными показателями нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения.

В диагностике внутриутробной гипоксии лучшие результаты наблюдаются при оценке кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода, чем при оценке артерии пуповины. При оценке показателя КТГ в средней мозговой артерии не превышала 6-7 баллов, которая свидетельствует о развитии гипоксии плода. При обнаружении повышения

индексов сосудистого сопротивления в артерии пуповины КТГ в половине случаев оценивалась как нормальная или удовлетворительная. С другой стороны, это доказывает, что доплеровское исследование плодового кровотока позволяет несколько раньше диагностировать внутриутробное страдание плода, чем проведение КТГ.

3.3. Акушерские и перинатальные исходы у беременных, перенесших коронавирусную инфекцию.

У 39 женщин, перенесших коронавирусную инфекцию в анамнезе, были медицинские аборт, тогда как самопроизвольные выкидыши отмечались у 44х беременных. Неразвивающаяся беременность была выявлена у 49 женщин.

Госпитализация женщин вовремя гестации отмечалась у 177 беременных, что составило 45,7%. Следует отметить, что перинатальные потери в анамнезе у беременных, перенесших COVID-19, было выявлено в 19 случаев. Данные акушерского анамнеза представлены в рисунок 3.5.

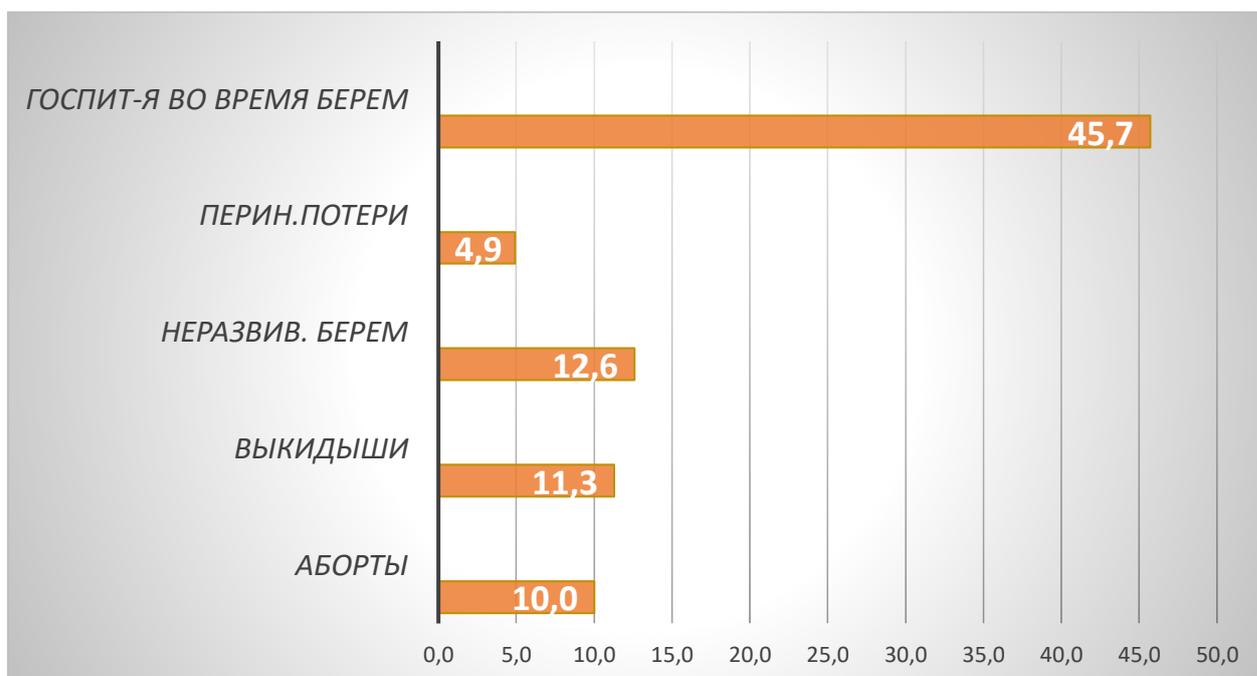


Рисунок 3.5. Акушерский анамнез беременных, перенесших COVID-19

Вышеизложенное позволяет нам утверждать, что если в анамнезе беременной женщины имеются самопроизвольные выкидыши и

неразвивающаяся беременность, то она считается фактором риска развития данной беременности на фоне перенесенного инфекционного заболевания, что чревато перинатальными потерями в последующих беременностях.

У женщин, перенесших COVID-19 наиболее частыми осложнениями, были преждевременные роды, частота которых составила 13,7%. Тяжёлая преэклампсия требует особого внимания, так как частота данного осложнения составила 18,3%.

Данные акушерской патологии у беременных, перенесших COVID-19 отражены в таблице 3.6.

Данная патология встречалась у беременных с тяжёлым перенесенным COVID-19 в 1,67 раз чаще, чем в группе с легким течением. Одним из важных показателей является частота оперативных родов, которая во всех группах с различным течением коронавирусной инфекции достоверно не отличалась.

Анализ исхода беременности для новорожденного после перенесенной коронавирусной инфекции показал, что перинатальная патология была разная и зависела от перенесенного COVID-19.

Таблица 3.6.

Акушерские исходы

	Легкое течение COVID-19 (n=199)		Среднее течение COVID-19 (n=167)		Тяжёлое течение COVID-19 (n=21)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Преждевременные Роды 22-28 недель	0	0	1	0,59	1	4,77
Преждевременные Роды 28-36 недель	30	15,0	18	10,7	3	14,2
Срочные роды	169	84,9	158	94,6	17	80,9
Кесарево сечение	71	35,6	62	37,1	10	47,6
Родовозбуждение	14	7,03	10	5,98	0	0

Родостимуляция	4	2,01	2	1,19	0	0
Тяжёлая преэклампсия	34	17,0	31	18,5	6	28,5
Рубец на матке	46	39,7	31	18,5	2	9,52

Всего родилось 387 детей, из них в первой группе - 199, во второй группе – 167 детей и в третьей группе у женщин с тяжёлым течением COVID-19 - 21 новорождённый. Наличие двоен или тройни во всех трёх группах не было. Распределение по массе представлено в таблице 3.7.

Анализ исхода беременности для новорожденного после перенесенной коронавирусной инфекции матери показал, что перинатальная патология была разная и зависела от тяжести перенесенного COVID-19 и срока гестации.

Таблица 3.7.

Распределение обследуемых групп по массе тела новорожденных

Группы	Легкое течение COVID-19 (n=199)		Среднее течение COVID-19(n=167)		Тяжёлое течение COVID-19 (n=21)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Менее 999гр	0	0	1	0,59	1	4,76*
1000-1499	4	2,01	3	1,79	2	9,5*^^
1500-2499	20	10,0	4	2,39	3	14,2^^
2500 и более	175	87,9	159	95,2^^	15	71,4

Примечание: * - достоверное различие относительно группы с лёгким течением ($p < 0,05$).

^^ - достоверное различие относительно группы со средне-тяжёлым течением ($p < 0,05$).

По весовой категории новорожденных наиболее значимые различия между группами наблюдались в категории очень низкой массой тела и низкой массой тела. Так, в группе беременных с тяжёлым перенесенным COVID-19 дети весом до 1000 г рождались в 8 раз чаще, чем в группе со среднетяжёлым течением. Точно такая же ситуация в весовой категории от 1000 до 1499г, где новорожденные в группе беременных с тяжёлым течением коронавирусной инфекции рождались также чаще в 5,3 раза чем в группе с среднетяжёлым течением.

Обращает внимание то, что в весовой категории 1500-2499г количество новорождённых, родившихся у беременных с тяжёлым течением, было в 6 раз больше, чем со среднетяжёлым течением заболевания.

В структуре патологических состояний у плода в исследуемых группах имело место лёгкая асфиксия –3,1%, тяжёлая асфиксия – 2,3%. Случаев ВПР новорождённых– среди беременных перенесших COVID-19 не было выявлено (табл.3.8.).

Таблица 3.8.

Патологические состояния новорожденных в сравниваемых группах

Патология новорожденности	Легкое течение COVID-19 (n=199)		Среднее течение COVID-19(n=167)		Тяжёлое течение COVID-19 (n=21)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Асфиксия легкая (12)	1	0,50	7	4,19*	4	19,0*
Асфиксия тяжелая (9)	1	0,50	2	1,19	6	28,5*
ВПР	-	-	-	-	-	-
ОАРИТ (23)	3	1,50	11	6,58	9	42,8*

Интенсив палата (25)	2	1,00	15	8,98*	8	38,0*
----------------------	---	------	----	-------	---	-------

Примечание * - достоверное различие относительно значений группы с лёгким течением COVID-19 ($p < 0,05$).

При рассмотрении этих причин в разрезе исследуемых групп мы наблюдали, что в группе женщин перенесенным с тяжёлым и со среднетяжёлым течением коронавирусной инфекции наиболее частой патологией была асфиксия.

Нужно отметить, что частота встречаемости лёгкой асфиксии у новорождённых в группе женщин, перенесших COVID-19 в тяжёлой форме, было в 4,5 раза больше, чем со среднетяжёлым течением коронавирусной инфекции.

Аналогичная ситуация и с тяжёлой асфиксией новорождённых, где частота встречаемости данной патологии у новорождённых в группе женщин, перенесших COVID-19 в тяжёлой форме, было в 24 раза больше, чем со средним течением коронавирусной инфекции

Интересным было отметить, что после рождения из всех 21 новорождённых родившихся от матерей с тяжёлым течением COVID-19 (42,8%) детей получали стационарное лечение в отделении реанимации новорожденных, (6,5 раз больше чем в группе беременных со средним течением COVID-19) остальные 8 (38,0%) новорождённых получали лечение в палате интенсивной терапии неонатального отделения РПЦ что также (4,2 раз больше чем в группе беременных со средним течением COVID-19).

Среди всех родившихся 387 новорождённых, случаев перинатальной смертности в нашем стационаре не было.

Таким образом, после проведенного исследования можно сделать следующее заключение:

На основании акушерского анамнеза беременных наиболее часто из репродуктивных потерь наблюдались неразвивающаяся беременность у 12,6% женщин и самопроизвольные ранние выкидыши в 11,3% случаев.

Среди акушерской патологии у беременных с перенесенным COVID-19 наиболее частыми были преждевременные роды, которые составили 13,7% и высокая частота тяжелой преэклампсии, которая составила 18,3%.

В структуре патологических состояний у плода в исследуемых группах основное место имело асфиксия –5,4%, как легкая, так и тяжелая форма.

Частота встречаемости легкой асфиксии у новорожденных в группе женщин, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, было в 4,5 раза больше, чем со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции.

Случаев ВПР новорожденных – среди беременных перенесших COVID-19 не было выявлено.

Из всех 21 новорожденных, родившихся от матерей с тяжелым течением COVID-19 (42,8%) детей получали стационарное лечение в отделении реанимации новорожденных, что на 6,5 раз больше, чем в группе беременных со средним течением COVID-19.

IV-глава «Особенности биохимических показателей околоплодных вод у беременных перенесших COVID-19»

В данной главе приводятся как неспецифические, так и специфические биохимические лабораторные показатели околоплодных вод плода у беременных, перенесших коронавирусную инфекцию, полученных путем трансабдоминального амниоцентеза.

4.1. Неспецифические биохимические маркёры амниотической жидкости у беременных перенесших коронавирусную инфекцию.

В исследование были включены 80 беременных в возрасте от 21 до 40 лет во II и III-триместре беременности, которые находились на стационарном лечении в Республиканском перинатальном Центре в отделение патологии беременных. Всем беременным вовремя гестации проведена оценка биохимического состава амниотической жидкости.

Забор околоплодных вод путём трансабдоминального амниоцентеза беременным проводился индивидуально. То есть если беременная перенесла COVID-19 в первом или во втором триместре, то амниоцентез проводился во II-триместре в диапазоне от 22х до 27 недель, а если беременная переболела данным заболеванием во втором или в третьем триместре, то амниоцентез проводился в III-триместре в диапазоне 28-34 недели.

Пациентки были разделены на следующие основные группы:

I группа (контрольная) – беременные с физиологической беременностью и без отягощенного акушерского и соматического анамнеза (n=20),

II- группа (основная) – беременные, перенесшие COVID-19, в сроке от 22 до 28 недель гестации (n=30).

III- группа (основная) – беременные, перенесшие COVID-19, в сроке от 29 до 38 недель гестации (n=30).

Таблица 4.1.

**Биохимические показатели амниотической жидкости у беременных
контрольной группы в сравнении с беременными,
перенесшими COVID-19**

Показатели	Контрольная группа (n=10)	Беременные в сроке гестации 22-28 недель (n=30)	Беременные в сроке гестации 29-36 недель (n=30)
TP, g/l	35,08±1,93	26,15±2,18	17,44±0,83*
GLU, mmol/l	2,31±0,32	3,22±0,44	6,89±1,29
UREA, mmol/l	8,83±1,24	6,67±1,64	5,20±1,38
CRE, mkmol/l	383,21±54,09	247,52±42,96	228,22±60,53
ALT, Unit/l	94,5±13,33	136,50±19,77*	145,83±9,74*
AST, Unit/l	30,63±4,321	29,225±4,06	59,91±23,81
ALP, Unit/l	21,28±3,002	49,57±13,57	139,21±37,86*
HB g/l	107,0±15,08	81,08±5,17	80,53±4,48
AMYL, Unit/l	197,3±11,37	143,01±14,32	121,14±9,21*
CHOL, mkmol/l	1,7±0,21	0,89±0,7*	0,54±0,105*
TG, mmol/l	0,27±0,03	0,3±0,48	0,6±0,44
LDL, mmol/l	0,03±0,002	0,04±0,01*	0,05±0,01
HDL, mmol/l	0,02±0,003	0,02±0,002	0,08±0,001*

*- отклонение достоверно по отношению к контрольной группе $p < 0,05$

В основных группах пациенток наблюдается снижение показателя общего белка в сравнении с контрольной группой (рис.2).

Более низкие уровни общего белка в амниотической жидкости могут быть следствием снижения его биосинтеза в организме матери, плода, в плаценте либо результатом повышенного потребления или потери данного вещества.

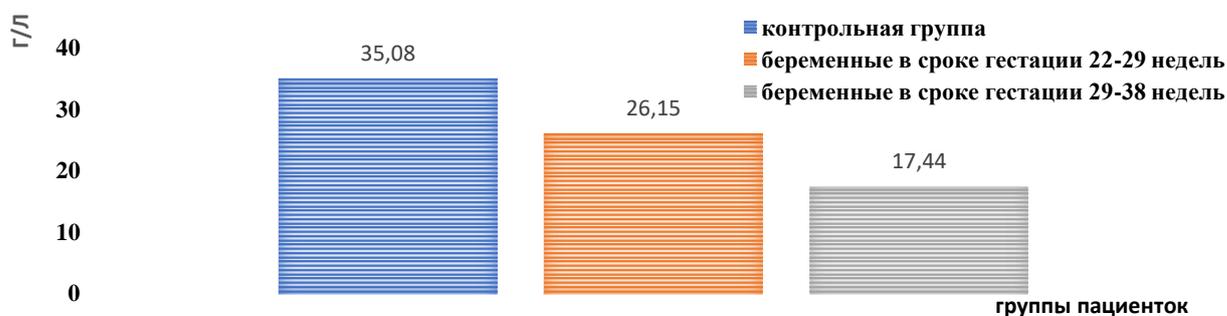


Рис.4.1. Сравнительное изучение содержания общего белка в амниотической жидкости у беременных, перенесших COVID-19 в сроке гестации 22-29 недель и 29-36 недель.

Активность щелочной фосфатазы (ALP) в амниотической жидкости значительно выше, чем в сыворотке крови матери, и со сроком беременности повышается, достигая максимума к моменту родов. При гипоплазии плаценты и/или нарушении ее функции происходит снижение активности щелочной фосфатазы, уменьшается доля данного плацентарного изофермента в общей фосфатазной активности.



Рис.4.2. Сравнительное изучение содержания щелочной фосфатазы в амниотической жидкости у беременных, перенесших COVID-19 в различные сроки гестации.

Снижение показателей биохимического состава амниотической жидкости у пациенток, перенесших COVID-19, позволяет сделать предположение о том,

что коронавирусная инфекция влияет как на организм беременной, так и на фето-плацентарный комплекс что отражается негативно на плоде.

Для получения более полной информации, при изучении биохимических показателей 2 группа беременных, перенесших COVID-19, в сроке от 22 до 28 недель гестации и 3 группа беременных, в сроке от 29 до 38 недель гестации, дополнительно были разбиты на группы по степени тяжести заболевания коронавирусной инфекцией.

Таблица 4.2.

Биохимические показатели амниотической жидкости беременных, перенесших COVID-19 во II-триместре

	Контрольн ая группа (n=10)	Беременные перенесшие COVID-19 в легкой форме (n=10)	Беременные COVID-19 в среднетяжел ой форме (n=15)	Беременные перенесшие COVID-19 в тяжелой форме (n=5)
TP, g/l	35,08±1,93	28,46±2,26	24,81±1,78	20,0±0,88
GLU, mmol/l	2,31±0,32	2,55±0,43	3,01±0,44*	2,94±0,45
UREA, mmol/l	8,83±1,24	6,53±1,46*	6,53±1,76	6,74±1,62*
CRE, mkmol/l	383,21±54,0	192,27±48,14	251,94±55,5*	207,74±38,77
ALT, Unit/l	94,5±13,33	136,15±9,27	119,18±22,94	126,65±19,34
AST, Unit/l	30,63±4,321	28,87±4,64*	25,72±4,61	24,5±2,92*
ALP, Unit/l	21,28±3,002	46,34±12,14	42,39±12,10	37,77±12,23
HB g/l	107,0±15,08	80,53±6,25*	83,28±3,56	79,42±6,34*
AMYL, Unit/l	197,3±11,37	149,256±2,15	142,89±3,21	130,90±3,01
Chol, mkmol/l	1,7±0,21	0,96±0,026	0,89±0,06	0,96±0,09
TG, mmol/l	0,27±0,03	0,35±0,17*	0,33±0,17*	0,32±0,18*
LDL, mmol/l л	0,03±0,002	0,03±0,01*	0,03±0,01	0,3±0,01
HDL, mmol/l	0,02±0,003	0,02±0,003	0,02±0,002*	0,2±0,002

*- отклонение достоверно по отношению к контрольной группе $p < 0,05$

Полученные результаты в группах пациенток, перенесших COVID-19, в зависимости от степени тяжести заболевания и сопутствующих заболеваний, подтверждают ранее полученные данные и вносят ясность в картину заболевания COVID-19.

Так, наибольшее снижение общего белка наблюдается в группах пациенток, перенесших заболевание в среднетяжёлой и тяжелой форме, и сопутствующих заболеваниях.

Уровень холестерина в группах пациенток, разделенных по степени тяжести, также заметно снижается с увеличением вирусной нагрузки в организме беременных, причем наиболее значимое снижение – с 1,7 мкмоль/л до 0,25 происходит в группах беременных в сроке гестации от 29 до 36 недель, когда происходит развитие легочной системы плода. Данный показатель говорит о нарушении поступления к плоду основного компонента клеточных мембран — холестерина, а следовательно, является одним из молекулярных механизмов формирования задержки роста плода.

Альфа-амилаза способствует расщеплению углеводов до моно- и дисахаридов, обеспечивая их усвоение. Низкий уровень амилазы в крови характерен для недостаточной функции поджелудочной железы, острого и хронического гепатита. Амилаза выводится с мочой. Уменьшение выделения данного фермента почками плода и, соответственно, падение ее уровня в амниотической жидкости могут указывать на нарушение функции печени, почек плода, недостаточное усвоение им углеводов, что в исследованиях напрямую коррелирует с показателями щелочной фосфатазы, ALT и AST.

Таблица 4.3

Биохимические показатели амниотической жидкости беременных, перенесших COVID-19 в III-триместре

Неспецифические биохимические показатели	Контрольная группа (n=10)	COVID-19 в легкой формы (n=16)	COVID-19 в среднетяжёлой формы
---	----------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

			(n=14)
TP, g/l	35,08±1,93	17,07±0,74	17,86±0,94
GLU, mmol/l	2,31±0,32	5,75±1,38*	5,42±1,21
UREA, mmol/l	8,83±1,24	5,06±1,41	5,78±1,51*
CRE, mkmol/l	383,21±54,09	264,37±58,14*	229,52±57,91
ALT, Unit/l	94,5±13,33	149,84±9,15	148,13±9,73*
AST, Unit/l	30,63±4,321	76,23±23,37*	54,375±22,75
ALP, Unit/l	21,28±3,002	168,43±32,74	138,79±33,53
Гемоглобин g/l	107,0±15,08	85,15±3,99	81,55±4,28*
AMYL, Unit/l	197,3±11,37	124,44±2,12	117,95±4,13
CHOL, mmol/l	1,7±0,21	0,29±0,04*	0,25±0,04*
TG, mmol/l	0,27±0,03	0,66±0,05*	0,53±0,04
LDL, mmol/l	0,03±0,002	0,06±0,01	0,04±0,01*
HDL, mmol/l	0,02±0,003	0,08±0,004*	0,07±0,013

*- отклонение достоверно по отношению к контрольной группе $p < 0,05$

Подводя итоги изучения биохимического состава амниотической жидкости в сравнении, можно сделать следующие выводы:

1. Биохимический состав амниотической жидкости беременных с коронавирусной инфекцией изменяется и напрямую зависит от степени тяжести перенесенного COVID-19.
2. В отличие от пациенток контрольной группы у беременных с коронавирусной инфекцией наблюдаются более низкие уровни общего белка, выполняющего строительную, энергетическую, транспортную и другие важнейшие функции, что негативно сказывается на состоянии беременной, и выявляет возможность поражения печени, почек, нарушения развития и функции плаценты организма матери.

3. Отмечается увеличение уровня активности щелочной фосфатазы, выявляющее повреждение клеток печени плода и с возможным развитием плацентарной дисфункции.
4. Отмечается меньшая концентрация альфа-амилазы, участвующей в углеводном обмене.
5. Наблюдается снижение уровня гемоглобина, выявляющее кислород дефицитное состояние и развитие гипоксии плода.

4.2. Специфические биохимические маркёры амниотической жидкости у беременных перенесших коронавирусную инфекцию.

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) в первую очередь поражает дыхательную систему. По мере прогрессирования заболевания оно может в более тяжелой форме у больных развиваются интерстициальное воспаление, легочные инфильтраты, массивный цитокиновый шторм и, как следствие, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), приводящий к дыхательной недостаточности.

Неонатальный респираторный дистресс-синдром (РДС) возникает из-за дефицита сурфактанта либо из-за неадекватной продукции сурфактанта, либо из-за инактивации сурфактанта в контексте незрелых легких. В состав сурфактанта входят фосфолипиды, белки и липиды. Особое значение имеет состав фосфолипидов.

Следующим этапом настоящих исследований было изучение влияния перенесенного вирусного заболевания SARS-CoV-2 на содержание фосфолипидов и пластинчатых тел в амниотической жидкости беременных женщин.

По результатам проведенных исследований, в основных группах пациенток, перенесших COVID-19, по сравнению с контрольной группой, наблюдается изменение специфических показателей амниотической жидкости, сведенное для сравнения в отдельную таблицу (таб.4.4).

Таблица 4.4.

**Характеристики сурфактанта амниотической жидкости у беременных
после COVID-19**

Фосфолипиды амниотической жидкости	Контрольная группа (n =20)	II-триместр	III-триместр
Фосфатидилхолин, mkg/ml	71,30±2,98	34,68±0,83	26,74±1,07
Фосфатидилинозитол, mkg/ml	5,28±0,17	4,30±0,15	4,22±0,11
Лизолецитин, mkg/ml	5,13±0,147	4,11±0,153	4,01±0,107
Сфингомиелин, mkg/ml	3,28±0,08	1,17±0,09	0,98±0,05
Пластинчатое тело (× 10 ⁹ /л)	103,0 ±1,15	72,18±1,06	67,0±1,21

*- отклонение достоверно по отношению к контрольной группе $p < 0,05$

Так, содержание фосфатидилхолина и сфингомиелина, основных поверхностно-активных веществ, вырабатываемых легкими, в группах беременных снижается в зависимости от степени тяжести заболевания. Концентрация фосфатидилхолина снижается в 1,98 – 2,36 раза в группе беременных, перенесших COVID-19 в сроке гестации 22-29 недель. В группе беременных, перенесших COVID-19 в сроке гестации 29-38 недель этот показатель снижен в 2,6 – 2,87 раза.

Концентрация сфингомиелина также снижается у беременных, перенесших COVID-19 в диапазоне 2,46 – 3,45 раза в зависимости от срока гестации и степени перенесенного заболевания.

Фосфатидилхолин и сфингомиелин являются поверхностно-активными веществами, вырабатываемые легкими, которые помогают им работать правильно. При нормальной беременности количество фосфатидилхолина в амниотической жидкости должно увеличиваться. В наших же исследованиях этот показатель снижается, что может говорить о несформированности и незрелости легких плода. Концентрация других изучаемых фосфолипидов,

представленных фосфатидилинозитолом и лизолецитином, также ниже показателей контрольной группы.

Таблица 4.5.

Специфические показатели амниотической жидкости беременных, перенесших COVID-19 во II-триместре

Специфические биохимические показатели	Контрольная группа (n=10)	Перенесшие COVID-19 легкой форме (n=10)	Перенесшие COVID-19 в средне тяжелой форме (n=15)	Перенесшие COVID в тяжелой форме (n=5)
Фосфатидилхолин, mkg/ml	71,30±2,9 8	36,07±0,5 7	34,47±0,86	33,53±0,59*
Фосфатидилинозитол, mkg/ml	5,28±0,17	4,26±0,09 *	4,33±0,17	4,35±0,20*
Лизолецитин, mkg/ml	5,13±0,14 7	4,06±0,20 2	4,14±0,128	4,08±0,131
Сфингомиелин, mkg/ml	3,28±0,08	1,13±0,09 *	1,15±0,09	1,33±0,08*
Пластинчатое тело (×10 ⁹ /л)	103,0 ±1,15	71,24±0,8 1	72,85±1,20*	72,39±0,79

*- отклонение достоверно по отношению к контрольной группе $p < 0,05$

Пластинчатое тело выделяется альвеолярными клетками II типа и прикрепляется к альвеолярной поверхности, затем контактирует с амниотической жидкостью. Пластинчатое тело амниотической жидкости постепенно увеличивается по мере течения беременности и созревания плода. Таким образом, концентрация пластинчатых телец в амниотической жидкости

отражает выработку и высвобождение легочного сурфактанта и может предсказать зрелость легких плода.

В исследуемых группах пациенток концентрация пластинчатого тела значительно меньше, чем в контрольной группе, причем в группе пациенток беременности в сроке 29-38 недель гестации концентрация пластинчатого тела снижается, что подтверждает данные по содержанию фосфолипидов в амниотической жидкости испытуемых и может говорить о незрелости легких плода.

Таблица 4.6.

Специфические показатели амниотической жидкости беременных, перенесших COVID-19 в III-триместре

Показатели	Контрольная группа (n=10)	COVID-19 в легкой форме (n=16)	COVID-19 в среднетяжелой форме (n=14)
Фосфатидилхолин, mkg/ml	71,30±2,98	27,06±0,97	26,39±1,20
Фосфатидилинозитол, mkg/ml	5,28±0,17	4,23±0,13*	4,21±0,10
Лизолецитин, mkg/ml	5,13±0,147	3,99±0,199	4,05±0,094*
Сфингомиелин, mkg/ml	3,28±0,08	0,96±0,04*	1,01±0,05
Пластинчатое тело (× 10 ⁹ /л)	103,0 ±1,15	67,50±1,32	66,43±1,07*

*- отклонение достоверно по отношению к контрольной группе p< 0,05

Полученные результаты в группах пациенток, перенесших COVID-19, в зависимости от степени тяжести заболевания и сопутствующих заболеваний, подтверждают ранее полученные данные и вносят ясность в картину заболевания COVID-19.

Полученные результаты в группах пациенток, перенесших COVID-19, в зависимости от степени тяжести заболевания и сопутствующих заболеваний,

подтверждают ранее полученные данные и вносят ясность в картину заболевания COVID-19.

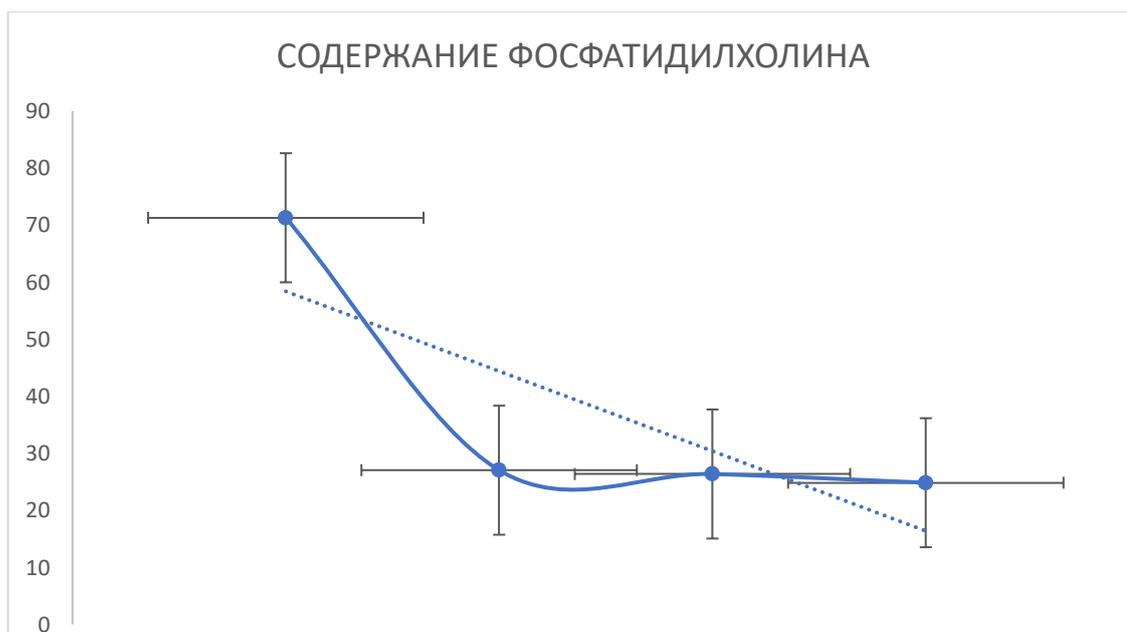
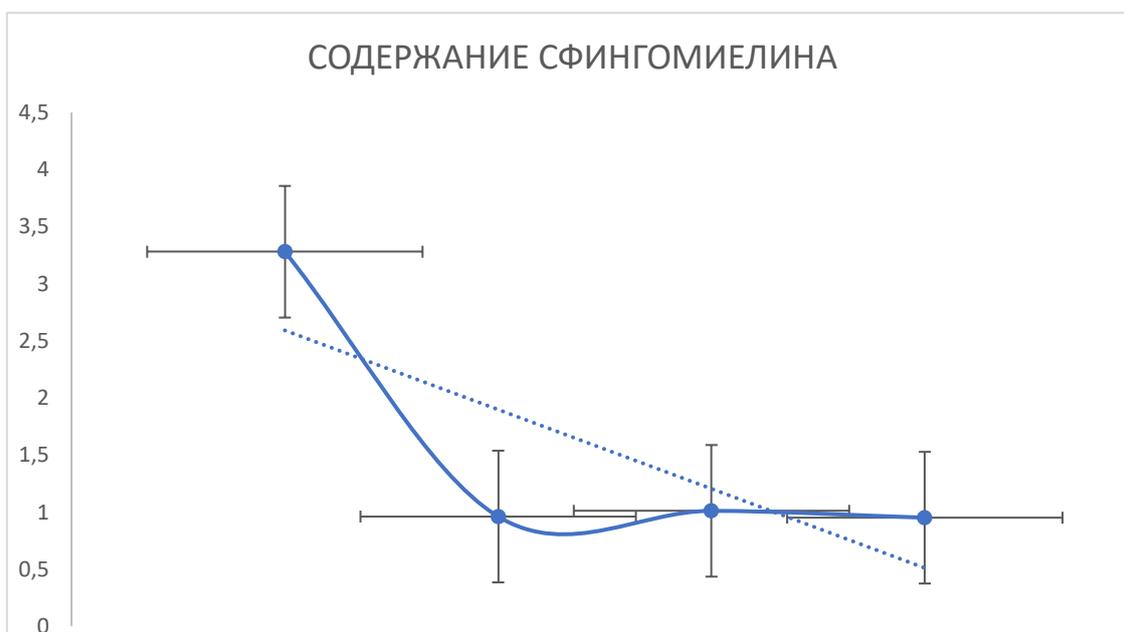


Рис.4.3 Содержание фосфатилхолина у беременных, перенесших COVID-19 в сроке гестации 29-36 недель в сравнении с беременными контрольной группы.

Так, содержание фосфатидилхолина и сфингомиелина, основных поверхностно-активных веществ, вырабатываемых легкими, в группах беременных снижается в зависимости от степени тяжести заболевания. Концентрация фосфатидилхолина снижается в 1,98 – 2,36 раза в группе беременных, перенесших COVID-19 в сроке гестации 22-29 недель. В группе беременных, перенесших COVID-19 в сроке гестации 29-38 недель этот показатель снижен в 2,6 – 2,87 раза (рис.4.6).

Концентрация сфингомиелина также снижается у беременных, перенесших COVID-19 в диапазоне 2,46 – 3,45 раза в зависимости от срока гестации и степени тяжести перенесенного заболевания (рис.4.4)

Рис.4.4. Содержание сфингомиелина у беременных, перенесших COVID-19 в сроке гестации 29-38 недель в сравнении с беременными контрольной группы.

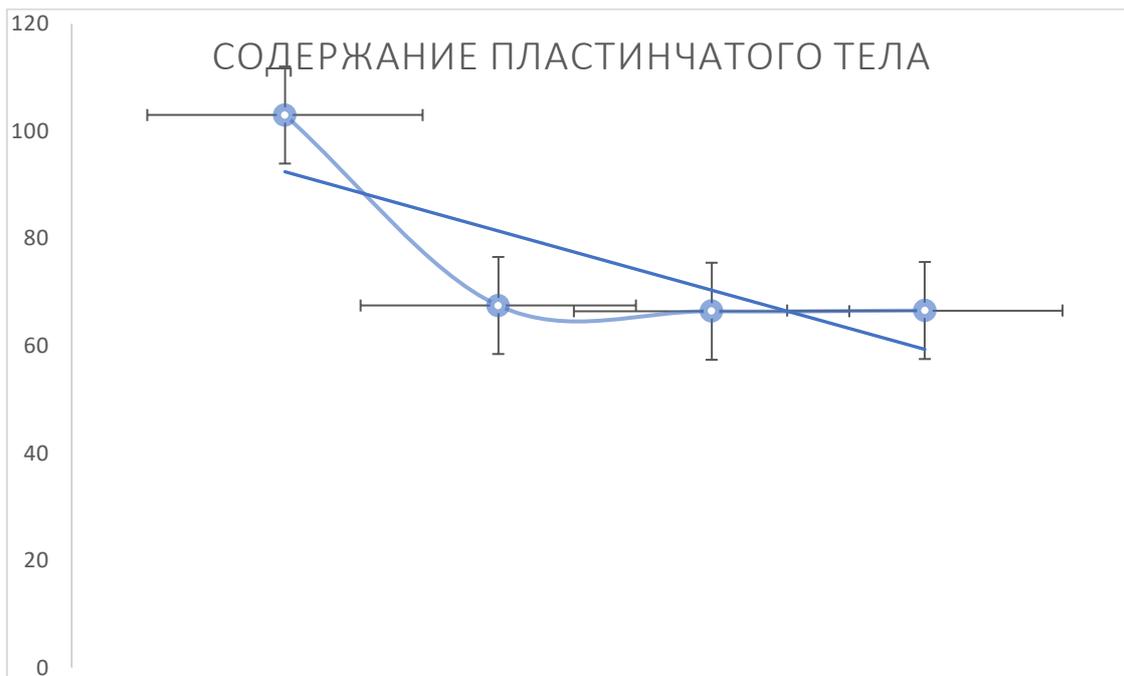


Концентрация данных показателей подтверждает сделанное ранее предположение о несформированности и незрелости легких плода, причем наибольшее снижение концентрации изучаемых фосфолипидов происходит в группах беременных, у которых имеются сопутствующие заболевания или осложненное течение беременности.

Концентрация других изучаемых фосфолипидов, представленных фосфатидилинозитолом и лизолецитином, также снижается и составляет более низкий уровень, чем у беременных контрольной группы.

Концентрация пластинчатого тела при нормальном развитии беременности и созревании плода увеличивается на сроке от 34 до 36 недель, так как начинается созревание легких, а в амниотической жидкости отражает выработку и высвобождение легочного сурфактанта и может предсказать этот процесс [166]. Однако, в исследованных группах беременных, на сроке гестации 29-36 недель происходит снижение данного показателя в среднем в 1,5 раза, что говорит о незрелости легких плода (рис.4.5).

Рис.4.5. Содержание пластинчатого тела у беременных, перенесших COVID-19 в сроке гестации 29-36 недель в сравнении с беременными контрольной группы.



Подводя итоги изучения специфического состава амниотической жидкости в сравнении, можно сделать следующие выводы:

1. Специфический состав амниотической жидкости у беременных перенесших коронавирусную инфекцию изменяется и напрямую зависит от степени тяжести перенесенной коронавирусной инфекции.
2. В отличие от пациенток контрольной группы у беременных с коронавирусной инфекцией наблюдаются более низкие уровни фосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилинозитола и лизолецитина, выявляющие несформированность и незрелость легких плода, а также внутриутробную пневмонию.
3. Отмечается снижение уровня пластинчатого тела, которое способствует снижению выработке и высвобождению легочного сурфактанта что в свою очередь приводит к незрелости легких плода.

ГЛАВА-V. ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ВРОЖДЕННЫХ АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

§ 5.1. Показатели основных иммуноглобулинов плода у беременных, перенесших COVID-19 в зависимости от срока гестации и степени тяжести перенесенного заболевания

В литературных источниках имеется довольно мало сведений, которые посвящены механизмам против инфекционной защиты плода. Со стороны материнского организма, механизмы защиты плода можно разделить на факторы специфической и неспецифической иммунных реакций, а также на механические факторы. Известно, что у женщины в период беременности наблюдается подавление специфической клеточной иммунной защиты, которая способствует сохранению плода, но против инфекционный иммунитет функционирует по гуморальному типу.

Непосредственно, иммунная система плода играет большую роль в защитных механизмах плода от инфекции, которая возможна не ранее 20-й недели беременности.

Необходимо отметить, что белковые факторы неспецифической иммунной защиты в последнее время представляют наибольший интерес для исследователей, среди которых следует выделить полифункциональные белки — это иммуноглобулины и цитокины или интерлейкины.

При нормальном течении беременности наблюдается функциональное подавление специфической клеточной иммунной защиты, которая в свою очередь способствует имплантации эмбриона и сохранению плода [7; С. 12-18, 19; С. 20, 22; С. 124-130, 29; С. 85-90].

Размер иммуноглобулинов М довольно крупный, вследствие чего они не переходят через плаценту, но продуцируются ее клетками [15; С. 44-48, 19; С. 20, 20; С. 87-93, 24; С. 7-13, 27; С. 206-211, 35; Р. 98]. С учетом этих

обстоятельств, важно провести более глубокое исследование роли врожденного гуморального иммунитета у плода в материнской утробе, особенно в случаях, когда матери переносили острые респираторные инфекции, такие как COVID-19.

Несмотря на огромный интерес научного сообщества к этой проблеме, результатов длительного анализа иммунологического поведения новорожденных в литературе очень мало.

Нам известно, что вовремя COVID-19 беременные сталкиваются с цитокиновым штормом – мощной воспалительной реакцией организма, которая является патологическим фактором, вызывающим развитие тромбозов, воспаление сосудов и другие проблемы для жизненно важных органов [35; P. 98 ,38; P. 628-642].

Естественно, после этого возникают последствия для организма, которые сейчас активно изучают ученые. Лица женского пола в период беременности с наличием COVID19 в ходе сопоставления с женщинами в период беременности без наличия COVID19 имеют начала процесса родоразрешения до наступления оптимальных сроков, а также имеют большие шансы летальные исходы для матери либо госпитализации в отделение интенсивной терапии [5; С. 25-35,11; С. 7-12, 17; С. 90-98, 26; С. 93-97, 31; С. 44-52].

Так, в имеющейся литературе освещены больше клеточные параметры иммунитета плода, особенно параметры общего анализа крови [28; С. 53-63, 35; P. 98], , причем, нам не удалось найти данных касаемых оценивания уровня иммуноглобулинов плода [29; С. 85-90, 35; P. 98].

Определено, что иммуноглобулины являются главными компонентами гуморального специфического иммунитета, представляя собой глобулярные белки плазмы крови, выделяющиеся плазматическими клетками иммунной системы, участвующие в нейтрализации структур антигенов.

Так, нами проведены исследования по изучению основных классов иммуноглобулинов у плода беременной женщины, перенесшей COVID-19 во время 2 и 3 триместров в среднетяжелой и тяжелой форме инфекционного процесса. Были изучены гуморальные факторы иммунитета плода, в частности, иммуноглобулины А, М, G.

Для установления нормативных значений иммуноглобулинов был проведен сбор материала у беременных женщин на втором триместре беременности. Данный материал был собран в рамках медицинских манипуляций, проводимых в связи с различными причинами. Все образцы были заморожены и сохранены для последующего анализа. Для установления нормативных значений были использованы образцы от беременных женщин, у которых не было выявлено никакой перинатальной патологии. Это позволило сопоставить полученные результаты с нормативными значениями и определить отклонения, если таковые имели место быть.

Для сопоставления результатов исследования в III-триместре беременности, мы прибегли к данным из литературы, так как они представлены в международных исследованиях и публикациях. Это обеспечило нам доступ к широкой базе данных и информации, которая может быть использована для анализа и сравнения результатов нашего исследования с предыдущими работами, проведенными другими исследователями в данной области.

В таблице 5.1. ниже представлены общие данные иммуноглобулинов у плода, где можно увидеть то, что средний уровень Ig G был значительно выше в плазме плода. В норме данный показатель равен $8,04 \pm 0,11$ г/л, а в рове плода повышен в 1,3 раза, что свидетельствует о повышении данного маркера гуморального иммунитета на фоне перенесенной COVID-19 беременной. Средняя концентрация IgG в основной группе составила $10,52 \pm 1,41$ г/л.

Важно отметить, что максимальное значение иммуноглобулина в основной группе составило 26,98 г/л, а минимальное – 2,51 г/л. Видно, достаточно большой размах значений в группе, что очевидно связано с индивидуальными иммунореактивными особенностями иммунной системы плода.

Таблица 5.1.

Основные общие сывороточные иммуноглобулины у плода, $M \pm m$, г/л

Значения	Основная группа, (n=60)	Группа контроля (n=10)	Достоверность Различий
Иммуноглобулин G	10,52 ± 1,41	8,04 ± 0,11	p <0,05*
Иммуноглобулин A	1,25 ± 0,03	1,15 ± 0,16	p >0,05
Иммуноглобулин M	1,61 ± 0,2	1,02 ± 0,11	p <0,05*

Данный факт является отражением иммунореактивности организма плода на перенесшую инфекцию матери и признаком скорее всего формирования пассивного иммунитета у плода за счет иммуноглобулина от матери, то есть, младенец скорее всего родиться с повышенным материнским иммуноглобулином G, т.к., иммуноглобулин G проникает через плацентарный барьер.

Выше показаны результаты изучения IgA и M. Анализ показал, что иммуноглобулин A достоверно не различался у плода с нормативными значениями. Но, показано, что наблюдается незначительное повышение IgA у плода матери, перенесшей COVID-19.

Из таблицы ниже видно, что среднее содержание Ig A в основной группе составило 1,25±0,03 г/л, а в группе контроля – 1,15±0,16 г/л. Важно отметить, что максимальное значение Ig A в основной группе составило 2,26 г/л, а минимальное – 0,98 г/л. Опять-таки, виден достаточно большой размах значений в группе, что указывает на дисбаланс в состоянии гуморального иммунитета, обусловленного вирусной инфекцией.

Полученные нами данные видимо свидетельствует об индивидуальных особенностях иммунной системы плода, которая развивается в данных условиях. Главная функция IgA — это первая линия защиты на слизистых оболочках организма, препятствующая проникновению чужеродных белков.

Далее, нами описаны результаты по исследованию Ig M. Анализ показал, что наблюдается увеличение концентрации в крови IgM в 1,6 раза по сравнению с нормативными значениями. Данный маркер не проникают через плаценту, он является собственным белком плода, который вырабатывает иммунная система плода на любой чужеродный агент, в частности, это рассматривается как иммунный ответ на коронавирусную инфекцию матери.

Из таблицы видно, что среднее содержание Ig M в основной группе составило $1,61 \pm 0,2$ г/л, а в группе контроля – $1,02 \pm 0,11$ г/л. Важно отметить, что максимальное значение Ig A в основной группе составило 4,35 г/л, а минимальное – 1,84 г/л. Опять-таки, виден достаточно большой размах значений в группе, что указывает на дисбаланс в состоянии гуморального иммунитета, обусловленного вирусной инфекцией. И более того, нам известно, что иммуноглобулин продуцируется уже плазматическими клетками самого плода, то есть, иммуноглобулин M является собственным белком врожденного гуморального иммунитета плода, в связи с чем, мы видим повышенные значения данного иммуноглобулина.

IgM это первый иммуноглобулин, который начинает синтезироваться в плоде человека (примерно на 18-20-й неделе). Иммуноглобулины M могут взаимодействовать с компонентом C1 системы комплемента и активизировать классический путь системы комплемента, в результате чего происходит опсонизация антигенов и цитолиз [17; С. 90-98, 34; Р. 68-86, 38; Р. 628-642, 41; Р. 284-287]. IgM при первичном столкновении с антигеном образуются первыми, они появляются и при повторных столкновениях, но в меньших количествах. Они не проходят через плаценту.

Полученные нами данные подтверждают научный потенциал исследований, и диктуют нам необходимость проведения дальнейших более углубленных исследований в данном направлении.

Далее, мы попытались вывести индексы изменения адаптационных гуморальных механизмов плода на данном сроке. Так, в норме индекс IgG/IgA составил 6,9, а IgG/IgM – 7,8. Тогда как в основной группе IgG/IgA составил – 8,4, а IgG/IgM – 6,5.

IgG был взят как основной числитель, так как, в крови его содержание наиболее значимое по количеству и по функциональному значению. Так видно, что в основной группе, то есть, в группе плода матери, перенесшей COVID-19, наблюдается повышение индекса IgG/IgA по отношению к норме, что свидетельствует о значительном повышении иммуноглобулина IgG. Но при этом отмечается снижение индекса IgG/IgM, что связано с повышением в основной группе иммуноглобулина M, что свидетельствует о инфекционном процессе, перенесенным в утробе.

Таким образом, выявлено, что содержание IgG было достоверно повышено в 1,3 раза, что свидетельствует скорее всего об активности врожденного гуморального иммунитета плода и передачи данных антител от матери.

Ig A достоверно не различался у плода с нормативными значениями.

Наблюдается увеличение концентрации в крови IgM в 1,6 раза, что свидетельствует об активности гуморального раннего собственного иммунитета плода.

Индекс изменения адаптационных гуморальных механизмов плода на данном сроке показал, что в норме индекс IgG/IgA составил 6,9, а у плода - 8,4. IgG/IgM составил 7,8, а у плода - 6,5. Данная картина свидетельствует о

значительном повышении иммуноглобулина IgG и о выработке собственного иммуноглобулина М плода.

В таблицах 5.2. и 5.3. представлены данные о содержании основных сывороточных иммуноглобулинов у плода в разных триместрах развития и их зависимость от степени инфекционного процесса, которые были детально изучены.

Таблица 4.2.

Основные сывороточные иммуноглобулины плода матери, перенесшей COVID-19 во II-триместре беременности, М±m, г/л

Значения	Среднетяжелое течение COVID-19	Тяжелое течение COVID-19	Контрольные данные
Иммуноглобулин G	4,85 ± 1,53	7,26 ± 1,32* [^]	3,17 ± 0,23
Иммуноглобулин A	0,88 ± 0,16	1,21 ± 0,11* [^]	0,82 ± 0,14
Иммуноглобулин M	1,74 ± 0,14*	1,92 ± 0,33*	0,95 ± 0,42

Примечание: * - достоверность различий с группой контроля, [^] - между изучаемыми группами (p < 0,05).

Анализ, проведенный во II триместре, исследовал уровень основных плазменных иммуноглобулинов в плоде в зависимости от тяжести течения COVID-19 у матери. Результаты, представленные в таблице 4.2., указали, что средняя концентрация иммуноглобулина G у плода в группе с тяжелым течением COVID-19 у матери было значительно выше, чем в норме и по сравнению с данными среднетяжелого течения.

В норме данная концентрация составляет 3,17 ± 0,23 г/л, а у плода отмечалось повышение этого показателя по сравнению с данными со среднетяжелым течением в 1,5 раза, а с нормативными данными – в 2,3 раза. Повышение уровня иммуноглобулина G у плода является результатом передачи антител от матери во втором триместре, которая перенесла инфекцию, через плаценту в результате увеличения гуморального фактора

неспецифической природы. Средний показатель IgG в данной группе составила $7,26 \pm 1,32$ г/л. Повышенная концентрация IgG у плода может быть последствием перенесения матерью инфекции, формирования материнского специфического иммунитета и переноса IgG через плаценту в кровь плода.

На данном сроке развития плода требуется особое внимание к изменению индекса адаптационных гуморальных механизмов. Иммунная система плода пока еще производит очень незначительное количество иммуноглобулинов, включая IgG, из-за чего в нашем исследовании индекс был значительно пониженным.

На данном сроке развития плода требуется особое внимание к изменению индекса адаптационных гуморальных механизмов. Иммунная система плода пока еще производит очень незначительное количество иммуноглобулинов, включая IgG, из-за чего в нашем исследовании индекс был значительно пониженным. При этом если в норме данный показатель IgG/IgA составит 3,8, то при перенесении матерью тяжелой формы COVID - 19, у плода данный показатель составит 6, а при среднетяжелом течении патологии-5. Точно также и концентрация IgG/IgM в норме составил 3,3, при тяжелой форме течения-3,8 и при среднетяжелой форме течения-2,8, что указывает на резкое увеличение концентрации иммуноглобулина G в кровотоке плода, скорее всего за счет материнских иммуноглобулинов G, и охоть и незначительной продукции собственных IgM плода.

При оценке иммуноглобулинов плода на втором триместре, матери которых перенесли различные формы COVID -19, как видно из таблицы 4.2 было установлено, что уровень IgA у плода, при тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей, был значительно повышен по сравнению со среднетяжелой формой течения, при этом в группе контроля данный показатель составил $0,82 \pm 0,14$ г/л. При тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось увеличение концентрации IgA у плода в 1,4 раза по

сравнению со среднетяжелой формой течения и увлечение в 1,5 раз по сравнению с группой контроля, среднее значение IgA в данной группе составила $1,21 \pm 0,11$ г/л, что указывает на перенесения матерью инфекции.

Кроме этого, как видно из таблицы 4.2, при проведении оценивания иммуноглобулинов плода на втором триместре, матери которых перенесли различные формы COVID-19 было установлено, что уровень IgM у плода, при тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей, был значительно повышен по сравнению со группой контроля, но не показателями среднего течения, при этом в группе контроля данный показатель составил $0,95 \pm 0,42$ г/л. При тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось увеличение концентрации IgM у плода в 1,1 раза по сравнению со среднетяжелой формой течения, что не был значимым, и увлечение в 2 раза по сравнению группы контроля, среднее значение IgM в данной группе составила $1,92 \pm 0,33$ г/л, что указывает продукцию данного иммуноглобулина плазматическими клетками самого плода на фоне перенесения инфекции как матерью, так и плодом.

Так, при анализировании концентрации главных иммуноглобулинов плода в 2 триместре в зависимости от тяжести течения COVID-19 у беременных указал о более повышенных показателях IgG при тяжелом течении. Причем, при тяжелом течении данный маркер увеличен по сравнению с данными со среднетяжелым течением в 2,3 раза, а с нормативными данными – в 1,5 раза.

При тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось увеличение концентрации IgA у плода в 1,4 раза по сравнению со среднетяжелой формой течения и увлечение в 1,5 раз по сравнению группы контроля.

При тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось увеличение концентрации IgM у плода в 1,1 раза по сравнению со среднетяжелой формой течения, что не был значимым, и увлечение в 2 раза по сравнению группы контроля, среднее значение IgM в данной группе составила $1,92 \pm 0,33$ г/л, что указывает продукцию данного иммуноглобулина

плазматическими клетками самого плода на фоне перенесения инфекции как матерью, так и плодом.

На данном сроке развития плода требуется особое внимание к изменению индекса адаптационных гуморальных механизмов. Иммунная система плода пока еще производит очень незначительное количество иммуноглобулинов, включая IgG, из-за чего в нашем исследовании индекс был значительно пониженным. При этом если в норме данный показатель IgG/IgA составит 3,8, то при перенесении матерью тяжелой формы COVID-19, у плода данный показатель составит 6, а при среднетяжелом течении патологии-5. Точно также и концентрация IgG/IgM в норме составил 3,3, при тяжелой форме течения-3,8 и при среднетяжелой форме течения-2,8, что свидетельствует о значительном повышении IgG в крови плода, скорее всего за счет материнских Ig G, и о хоть и незначительной продукции собственных IgM плода.

Далее было осуществлена оценка важных плазменных иммуноглобулинов у плода на третьем триместре гестации зависимо от степени инфекционного процесса, результаты которых отображены на таблице 4.3.

Оценивание Ig плода в III-триместре в зависимости от тяжести течения COVID-19 у беременных (таблица 4.3) указал о более повышенных показателях IgG при тяжелом течении по сравнению контроля ($8,57 \pm 0,23$ г/л.) При тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось увеличение концентрации IgG у плода в 1,2 раза по сравнению со среднетяжелой формой течения, что было недостоверным, и повышение в 1,4 раз по сравнению группы контроля, среднее значение IgG в группе с тяжелым течением составила $11,68 \pm 1,21$ г/л.

Естественно, что увеличенный уровень IgG у плода указывает на перенесение инфекционной патологии матерью и вовлечением в процесс иммунной системы плода, а также способность данного типа иммуноглобулина проходить через плацентарный барьер.

Таблица 4.3.

Основные сывороточные иммуноглобулины плода матери, перенесшей Covid-19 в III триместре беременности, $M \pm m$, г/л

Значения	Среднетяжелое течение COVID-19	Тяжелое течение COVID-19	Контрольные данные
Иммуноглобулин G	$9,74 \pm 1,23$	$11,68 \pm 1,21^*$	$8,57 \pm 1,32$
Иммуноглобулин A	$1,34 \pm 0,23$	$1,52 \pm 0,12$	$1,30 \pm 0,33$
Иммуноглобулин M	$1,68 \pm 0,23^*$	$1,79 \pm 0,15^*$	$1,45 \pm 0,24$

Примечание: * - достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 4.3, при оценке иммуноглобулинов плода на третьем триместре, матери которых перенесли различные формы КОВИД-19 было определено, что уровень IgA у плода, при тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей, был значительно повышен по сравнению с группой контроля ($1,30 \pm 0,33$ г/л). При тяжелой форме болезни в крови беременных было отмечено повышение уровня IgA у плода в 1,14 раз относительно сравнительной группы M и в 1.2 раза относительно контрольной группы, средняя концентрация для данной группы была равна $1,52 \pm 0,12$ г/л.

Это также указывает на увеличение гуморального неспецифического фактора, ответственный за инфекционный процесс на фоне перенесенной беременной COVID-19. Средняя концентрация Ig A в данной группе составила $1,52 \pm 0,12$ г/л. Видимо, такое повышение IgA у плода обусловлено непосредственной продукцией собственного IgA иммунитетом плода, и является отражением перенесенной инфекции матерью.

Кроме этого, при проведении оценивания иммуноглобулинов плода на третьем триместре, матери которых перенесли различные формы КОВИД-19 было установлено, что уровень IgM у плода, при тяжелой форме перенесения

COVID-19 у матерей, был значительно повышен по сравнению со группой контроля, но не показателями среднего течения, при этом в группе контроля данный показатель составил $1,45 \pm 0,24$ г/л. При тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось увеличение концентрации IgM у плода в 1,3 раза по сравнению группы контроля, среднее значение IgM в данной группе составила $1,72 \pm 0,15$ г/л, что указывает продукцию данного иммуноглобулина плазматическими клетками самого плода на фоне перенесения инфекции как матерью, так и плодом.

При этом если в норме данный показатель IgG/IgA составит 6,6, то при перенесении матерью тяжелой формы COVID-19, у плода данный показатель составит 7,6, а при среднетяжелом течении патологии-7,3. Точно также и концентрация IgG/IgM в норме составил 5,9, при тяжелой форме течения-6,5 и при среднетяжелой форме течения-5,9, что указывает о увеличении IgG в крови плода, скорее всего за счет материнских IgG, и незначительной продукции собственных IgA и IgM плода.

Оценивание основных Ig плода в 2 триместре в зависимости от тяжести течения COVID-19 у беременных указал о более повышенных показателях IgG при тяжелом течении по сравнению среднетяжелому течению и контролю. Причем, при тяжелом течении данный маркер увеличен по сравнению с данными со среднетяжелым течением в 2,3 раза, а с нормативными данными – в 1,5 раза.

Изучение среднего содержания Ig A у плода на фоне тяжелого течения COVID-19 у матерей был повышен по сравнению с данными нормы и со среднетяжелым течением. Так, у плода с тяжелым COVID-19 повышен по сравнению с данными со среднетяжелым течением в 1,4 раза, а с нормативными данными – в 1,5 раза.

Анализ среднего содержания иммуноглобулина M у плода на фоне тяжелого течения COVID-19 у матерей был повышен по сравнению с данными нормы, но не со значением со среднетяжелым течением. Так, у плода на фоне тяжелого течения увеличен со среднетяжелым течением в 1,1 раз и не был

достоверно отличим, а с нормативными данными повышен в 2 раза, что свидетельствует об активации собственного гуморального неспецифического иммунитета плода.

Изучение индекса соотношения позволило выявить, что если в норме соотношение IgG/IgA у плода на втором триместре составляет 3,8, а у плода матери с тяжелым течением – 6, со среднетяжелым течением - 5. IgG/IgM составил в норме – 3,3, а у плода с тяжелым течением – 3,8, со среднетяжелым течением – 2,8, что свидетельствует о значительном повышении IgG в крови плода, скорее всего за счет материнских иммуноглобулинов G, и о хоть и незначительной продукции собственных иммуноглобулинов M плода.

Оценивание основных Ig плода в 3 триместре в зависимости от тяжести течения COVID-19 у беременных указал о более повышенных показателях IgG при тяжелом течении по сравнению среднетяжелому течению и контролю. Причем, при тяжелом течении данный маркер увеличен по сравнению с данными со среднетяжелым течением в 1,2 раза, а с нормативными данными – в 1,4 раза.

Изучение среднего содержания IgA у плода на фоне тяжелого течения COVID-19 у матерей был повышен по сравнению с данными нормы и со среднетяжелым течением, но не достоверно. Так, у плода с тяжелым COVID-19 увеличен по сравнению с данными со среднетяжелым течением в 1,14 раза, а с нормативными данными – в 1,2 раза.

Анализ среднего содержания IgM у плода на фоне тяжелого течения COVID-19 у матерей был достоверно повышен по сравнению с данными нормы, но не со значением со среднетяжелым течением. Также достоверное повышение наблюдается между нормативными значениями и значениями среднетяжелым течением. Так, у плода на фоне тяжелого течения увеличен с нормой в 1,3 раза, что свидетельствует об активации собственного противoinфекционного гуморального неспецифического иммунитета плода.

Изучение индекса соотношения позволило выявить, что если в норме соотношение IgG/IgA у плода на третьем триместре составляет 6,6, а у плода

матери с тяжелым течением – 7,6, со среднетяжелым течением – 7,3. IgG/IgM составил в норме – 5,9, а у плода с тяжелым течением – 6,5, со среднетяжелым течением – 5,8, что свидетельствует о значительном повышении иммуноглобулина IgG в крови плода, скорее всего за счет материнских иммуноглобулинов G, и о хоть и незначительной продукции собственных иммуноглобулинов M плода.

§ 5.2 Оценка изменений в системе врожденной цитокиновой системе плода беременных, перенесших COVID-19

Оценить изменения в системе иммунитета, особенно в системе врожденного иммунитета не всегда удастся в практическом здравоохранении. К сожалению, нет специфических предикторов, указывающих перенес ли плод внутриутробное инфицирование и насколько сложен процесс.

Один из путей возникновения инфекционных и воспалительных заболеваний у новорожденных - это стимуляция иммунной системы плода антигенами, которые формируются в организм матери и активизируют клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы, но при этом эффекторные механизмы иммунного ответа могут быть недостаточными. Цитокины играют роль медиаторов взаимодействия между клетками и оказывают разнообразное биологическое воздействие на различные виды клеток, в основном на формирование и регуляцию иммунных защитных реакций.

Как указывают данные, цитокины играют важную роль в процессе воспаления. Поэтому анализ концентрации цитокинов может быть полезным для оценки активности патологических процессов, диагностики и определения степени тяжести заболеваний, оценки эффективности проводимой терапии и прогнозирования исхода болезни.

Сегодня, большое внимание исследователей и врачей уделяется иммунологическим и иммуногенетическим методам диагностики различных

инфекционных поражений у плода, в частности уделяют огромное внимание прогнозированию течения, тяжести и исхода процесса.

Исходя из вышесказанного, нами проведены исследования в сыворотке периферической крови плода во 3-триместре развития, были изучены концентрации основных про- и противовоспалительных цитокинов иммунной системы врожденного неспецифического иммунитета плода.

Результаты уровней цитокинового спектра IL-1 β , IL -4, IL -6 и IL -18, полученные из периферической крови эмбриона на различных сроках беременности, а также от степени тяжести перенесенного COVID-19 у матерей, отображены в таблице 4.1. и 4.2.

Для сравнения показателей концентрации иммуноглобулинов с показателями эмбриона, мы использовали материалы, отобранные у беременных на втором триместре беременности, направленные на данную процедуру по разным причинам, а собранный материал был отправлен на заморозку для дальнейшего использования.

С целью сравнения данных третьего триместра беременности были использованы материалы данных литературных источников в связи большого количества данных зарубежных источников.

В связи с сложностью получения нормативных значений исследуемых цитокинов, нами были использованы при необходимости дополнительно литературные данные по содержанию концентрации исследуемых цитокинов.

Так в таблице 4.1. представлены результаты анализов плода на втором триместре беременности. Контрольные значения были взяты из разных литературных источников, так как появилась необходимость сравнения с данными плода. Более того, в данной таблице представлены значения цитокинов плода в зависимости от тяжести инфекционного процесса, перенесенного матерями.

Таблица 5.3.

Изучение основных сывороточных цитокинов плода во втором триместре развития, $M \pm m$, г/л

Значения	Среднетяжелое течение Ковид-19 у матерей	Тяжелое течение Ковид-19 у матерей	Контрольные данные
Интерлейкин-1 β	24,33 \pm 1,44*	54,61 \pm 2,42* [^]	5,81 \pm 1,47
Интерлейкин-18	42,5 \pm 11,45*	131,5 \pm 22,1* [^]	12,5 \pm 1,83
Интерлейкин-4	13,1 \pm 1,51*	25,1 \pm 2,91* [^]	6,21 \pm 1,33
Интерлейкин-6	12,64 \pm 2,15*	19,4 \pm 1,27* [^]	7,32 \pm 1,39

Примечание: * - достоверность различий с группой контроля, [^] - между изучаемыми группами (p<0,05).

Из таблицы 5.3. видно, что среднее значение ИЛ -1 β у плода на фоне тяжелой формы болезни матери было значительно выше в 2,2 раза при сравнении их с данными среднетяжелым течением и в 9 раз по сравнению с контрольной группы. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено достоверное повышение ИЛ -1 β в 4 раза. Так, в норме ИЛ -1 β составило 5,81 \pm 1,47 пг/мл.

Далее, нами описаны результаты по исследованию ИЛ -18 у плода на фоне перенесенного COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением.

Как можно увидеть, уровень ИЛ-18 плода при тяжелом течении было трехкратно повышено относительно среднетяжелого и 11 кратно относительно контроля. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено достоверное повышение ИЛ -18 в 3,4 раза. Так, в норме ИЛ -18 составило 12,5 \pm 1,83 пг/мл.

Далее проведена оценка уровня ИЛ-4 плода, и было определено что уровень ИЛ-4 плода при тяжелом течении было 1,9 раз повышено относительно среднетяжелого и 4 кратно относительно контроля.

А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено достоверное повышение ИЛ -4 в 2 раза. Так, в норме ИЛ -4 составило $6,21 \pm 1,33$ пг/мл.

Далее будет представлен анализ по исследованию ИЛ-6. Так, видно, что среднее содержание ИЛ -6 у плода на фоне перенесенного тяжелого течения было достоверно повышено в 1,54 раза по сравнению с данными среднетяжелым течением и в 2,65 раз по сравнению с данными контроля. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено достоверное повышение ИЛ -6 в 1,7 раза. Так, в норме ИЛ-6 составило $7,32 \pm 1,39$ пг/мл.

Следовательно, нами представлены данные по исследованию основных цитокинов, имеющих важное значение в развитии плода на данном сроке, в формировании органов и систем, а также имеющих важную роль в формировании против инфекционного иммунитета.

Таким образом, ИЛ -1 бета у плода на фоне перенесенного тяжелого течения были выше в 2,2 раза при сравнении их с данными среднетяжелым течением и в 9 раз при сравнении с контрольной группы. При сравнении значений среднетяжелого и контрольных выявлено повышение ИЛ -1 бета в 4 раза. При тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось трехкратное увеличение концентрации ИЛ-18 у плода по сравнению со среднетяжелой формой течения и увеличение в 11 раз по сравнению группы контроля, при этом концентрация ИЛ-18 у плодов, матери которых перенесли среднетяжелую форму COVID-19 был повышен в 3,4 раза по сравнению группы контроля.

При тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось 1,9 кратное увеличение концентрации ИЛ-4 у плода по сравнению со среднетяжелой формой течения и увеличение в 4 раза по сравнению группы контроля, при этом концентрация ИЛ-18 у плодов, матери которых перенесли среднетяжелую форму COVID-19 был повышен в 2 раза по сравнению группы

контроля. При тяжелом варианте перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось 1,54 кратное увеличение концентрации ИЛ-6 у плода по сравнению со среднетяжелой формой течения и увеличение в 2,65 раз по сравнению группы контроля, при этом концентрация ИЛ-18 у плодов, матери которых перенесли среднетяжелую форму COVID-19 был повышен в 1,7 раза по сравнению группы контроля.

Согласно литературным данным установлено, что существует достаточно много различных иммунопатогенетических механизмов, обуславливающих какие-либо изменения у новорожденного, в частности у плода на фоне перенесенных инфекционных заболеваний у матери.

У беременных женщин, изменения в иммунной системе направлены на нормальное течение беременности. Одним из таких звеньев иммунной системы считаются цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками. В эндометрии в пролиферативную фазу иммунный ответ обеспечивается за счет Т-хелперов 1-типа, вырабатывающих провоспалительные цитокины - интерлейкин 1β (IL - 1β), интерлейкин 8 (IL - 8), фактор некроза опухолей α (ФНО α).

Как известно, деятельность цитокинов протекает при тесной взаимосвязи друг с другом с сохранением гомеостаза организма, при этом при различных состояниях цитокины имеют свойство осуществление различных функций.

Для нормального течения беременности смена иммунного ответа на опосредованный Т-хелперами 2 типа, при этом цитокиновый статус изменяется и наблюдается увеличение секреции противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-6). Видимо поэтому, нами выявлена активность противовоспалительных цитокинов, которые обуславливают активацию TH2 типа иммунитета.

Установлено, что со стороны исследователей разнонаправленные изменения цитокинового уровней при одних и тех же осложнениях беременности. Вероятно, на нормальное течение беременности и плода оказывает влияние не только конкретные свойства цитокинов или их концентрация, но, а также их динамическое равновесие.

Так, полученные нами результаты по изучению цитокинов у плода могут свидетельствовать о напряжении иммунной системы плода вследствие антигенной стимуляции, которая уже прошла. Причем повышение цитокинов, относящихся к разным фазам динамики инфекционного патологического процесса, позволяет говорить о продолжительном антигенном воздействии на организм плода.

Уровень провоспалительных и противовоспалительных медиаторов воспаления у плода от матерей с перенесенным Ковид-19 достоверно превышает аналогичные показатели плода от матерей с неперенесенным Ковид-19 во время беременности. Причем повышение цитокинов, относящихся к разным фазам динамики патологического процесса, позволяет судить об антигенной стимуляции организма плода еще в утробе матери и судить не только об изменениях в иммунной системе плода, формировании воспалительного потенциала у новорожденного, но и о внутриутробном инфицировании и течении внутриутробной инфекции.

Далее нами описаны результаты анализа по изучению основных цитокинов в венозной крови плода от матерей перенесших COVID-19 в III-триместра беременности, результаты исследований которых представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4.

Изучение основных сывороточных цитокинов плода на третьем триместре развития, $M \pm m$, г/л

Значения	Среднетяжелое течение Ковид-19 у матерей	Тяжелое течение Ковид-19 у матерей	Контрольные данные
Интерлейкин-1 β	4,62 \pm 1,26	5,12 \pm 1,33	3,53 \pm 1,92
Интерлейкин-18	3,45 \pm 1,05	7,75 \pm 1,44* [^]	5,13 \pm 1,21
Интерлейкин-4	3,72 \pm 1,57	8,22 \pm 1,31* [^]	5,11 \pm 1,04
Интерлейкин-6	2,44 \pm 1,65	7,42 \pm 1,33* [^]	3,70 \pm 1,15

Примечание: * - достоверность различий с группой контроля, [^] - между изучаемыми группами (p < 0,05).

Из таблицы 5.4 видно, что среднее содержание ИЛ -1 бета у плода на фоне перенесенного тяжелого течения был недостоверно повышен в 1,1 раза по сравнению с данными среднетяжелым течением и в 1,4 раза по сравнению с данными контроля. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено недостоверное повышение ИЛ -1 бета в 1,3 раза. Так, в норме ИЛ -1 бета составило 3,53 \pm 1,92 пг/мл. Как видно, по концентрации ИЛ -1 бета не наблюдается достоверного повышения.

Далее, нами описаны результаты по исследованию ИЛ -18 у плода на фоне перенесенного COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением. Видно, что среднее содержание ИЛ -18 у плода на фоне перенесенного тяжелого течения было достоверно повышено в 2,25 раза по сравнению с данными среднетяжелым течением и в 1,5 раз по сравнению с данными контроля. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено достоверное подавление ИЛ -18 в 1,5 раза. Так, в норме ИЛ -18 составил 5,13 \pm 1,21 пг/мл.

Далее, представлены результаты по исследованию ИЛ -4 у плода на фоне перенесенного COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением. Анализ показал, что среднее содержание ИЛ -4 у плода на фоне перенесенного тяжелого течения было достоверно повышено в 2,2 раза по сравнению с

данными среднетяжелым течением и в 1,6 раза по сравнению с данными контроля. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено недостоверное подавление ИЛ -4 в 1,4 раза. Так, в норме ИЛ -4 составило $5,11 \pm 1,04$ пг/мл.

Далее будет представлен анализ по исследованию ИЛ -6. Так, видно, что среднее содержание ИЛ -6 у плода на фоне перенесенного тяжелого течения было достоверно повышено в 3 раза по сравнению с данными среднетяжелым течением и в 2 раза по сравнению с данными контроля. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено недостоверное понижение ИЛ -6 в 1,5 раза. Так, в норме ИЛ -6 составило $3,70 \pm 1,15$ пг/мл.

Таким образом, ИЛ-1 бета в венозной крови плода на фоне перенесенного тяжелого течения был недостоверно повышен в 1,1 раза по сравнению с данными среднетяжелым течением и в 1,4 раза по сравнению с данными контроля. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено недостоверное повышение ИЛ-1 бета в 1,3 раза.

При тяжелой и среднетяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-18 в 2,25 раза у плода по сравнению со среднетяжелой формой течения и увеличение в 1,5 раза по сравнению группы контроля.

При тяжелой и среднетяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-4 в 2,2 раза у плода по сравнению со среднетяжелой формой течения и увеличение в 1,6 раза по сравнению группы контроля.

При тяжелой форме перенесения COVID-19 у матерей наблюдалось трехкратное увеличение концентрации ИЛ-18 у плода по сравнению со среднетяжелой формой течения и двукратное увеличение по сравнению группы контроля.

Исходя из этого, под влиянием цитокинов происходит опосредованное возникновение иммунных и воспалительных процессов у плода через плаценту, а также наблюдается дисфункция морфофункциональных параметров мембраны клеток, истощая протекторные свойства клеток.

Согласно данным литературных источников, за местный и локальный воспалительный процесс отвечает ИЛ -1 β , тем самым формируя защитную реакцию.

И, кроме того, также известно, что плацента сама продуцирует ИЛ -1 бета, уровень экспрессии которого в первую очередь зависит от воспалительного процесса. Во время беременности, ИЛ-1 β выполняет роль воспалительного цитокина, уровень которого повышается при возникновении инфекционного процесса внутриутробно, под влиянием которого отмечается различные местные изменения в плаценте, а также повышение активности иммунных механизмов матери и плода.

ИЛ -6 выделяющийся в основном макрофагами, считается главным регулятором иммунного ответа, реакций острой воспалительной фазы и кроветворения. Вместе с тем, ИЛ -6 выполняет функцию медиатора защиты от инфекционных процессов и тканевого повреждения. Продукция ИЛ -6 стимулируется ИЛ -1 β .

Повышение концентрации ИЛ-6 в кровяном русле в основном наблюдается при попадании патогенных агентов. ИЛ-6 активирует синтез белков острой фазы в печени, а ИЛ-1 β стимулирует их синтез, действуя через ИЛ-6.

Необходимо отметить о том, что при попадании инфекционного агента внутрь матки отмечается повышение уровня ИЛ-6, способствующий увеличению активности В-лимфоцитов и определяемый в составе амниотической жидкости и пупочной крови, который может использоваться в качестве предиктора, кроме этого при его повышении увеличивается риска

развития преждевременных родов, несмотря на то что во 2 триместре этот интрелейкин регулирует нормальное развитие плода. Повышение продукции данного цитокина в основном можно выявить при инфекционных процессах.

В связи с вышеизложенным, изучение изменения адаптационных гуморальных механизмов плода на данных сроках имеет важное диагностическое и прогностическое значение.

Известно, что повышенные значения ИЛ -1 β свидетельствуют о наличии воспалительного процесса у плода, связанного с выраженной иммунной реактивностью на антиген матери, что естественно ляжет в основу глубокой морфофункциональной незрелости органов и систем плода.

При этом высокий показатель ИЛ-4 и ИЛ-6 повышает риск развития осложнений плода, что в результате может привести к снижению качества жизни и адаптации ребенка.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают актуальность исследования и повышают интерес специалистов о влиянии цитокинового спектра на развитие перинатальных патологий, при этом определение уровня ИЛ-1 β может служить в качестве предиктора наличия патологического агента в крови.

ВЫВОДЫ

1. Частота заболеваемости COVID-19 среди беременных в I-триместре составило 23,8%, во II-триместре 49,9% а в III- триместре было 26,3%. По степени тяжести в 51,4% случаев было легкая форма, в 43,2% было со средним течением заболевания. Из экстрагенитальных заболеваний наиболее часто у встречались анемия беременных (58,9%), заболевания сердца в виде хронического миокардита (22,7%) и ожирение (21,1%).
2. Среди акушерской патологии у беременных с перенесенным COVID-19 наиболее частыми были преждевременные роды, которые составили 13,7% и высокая частота тяжелой преэклампсии, которая составила 18,3%. Частота развития преждевременных родов у беременных с тяжелым течением COVID-19 в сроке 22-28 недель было достоверно больше 8 раз, чем у беременных с перенесенным легким COVID-19.
3. В структуре патологических состояний у плода основное место имело асфиксия новорожденных. Из всех новорожденных, родившихся от матерей с тяжелым течением COVID-19 42,8% детей, получали стационарное лечение в отделении реанимации новорожденных, что на 6,5 раз больше, чем в группе беременных со средним течением COVID-19.
4. Наиболее частыми патологиями со стороны плода в 20% случаев по данным УЗИ было (СОП) синдром отставания развития плода и увеличение толщины плаценты которое наблюдалось на фоне многоводия в 30% случаев. По данным доплерометрии, при легкой форме перенесенной COVID-19 страдает маточно-плацентарное кровообращение, а плодовой кровоток практически не изменяется. При среднетяжелой форме перенесенной COVID-19 у беременных снижается плодово-плацентарное кровообращение с сохранением кровотока головном мозге плода. У женщин, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, когда диастолическое сопротивление в терминальном сосудистом русле превышает диастолическое перфузионное давление, а периферический спазм сосудов плода достигает максимальных значений,

состояние кровотока в артериях пуповины и среднемозговой артерии становится критическим.

5. Биохимический состав амниотической жидкости у беременных перенесших коронавирусную инфекцию изменяется и напрямую зависят от степени тяжести перенесенного заболевания. В околоплодных водах содержание общего белка в группе с тяжелой формой COVID-19 во II-триместре снижается в 1,75 раз, а в III-триместре в 1,96 раз по сравнению с группой контроля. Активность щелочной фосфатазы у беременных в зависимости от срока гестации, парадоксально увеличивается с 21,28 Ед/л в контрольной группе до 47,9 Ед/л во II-триместре и до 168,43 Ед/л в III-триместре, соответственно. С увеличением щелочной фосфатазы связано и снижение уровня альфа-амилазы в амниотической жидкости, участвующей в углеводном обмене плода.
6. Специфический состав амниотической жидкости у беременных перенесших коронавирусную инфекцию также изменяется и напрямую зависит от степени тяжести перенесенного заболевания и срока гестации. Концентрация фосфатидилхолина снижается в 2,36 раза у беременных, перенесших COVID-19 во II-триместре, а у беременных, перенесших COVID-19 в III-триместре этот показатель снижен в 2,87 раз по сравнению с контрольными данными. Уровень сфингомиелина также снижается у беременных с COVID-19 в диапазоне 2,46 – 3,45 раза в зависимости от степени тяжести перенесенного заболевания.
7. IgG плода на фоне тяжелого COVID-19 матери во II-триместре был повышен в 2,3 раза по сравнению с контрольными данными. Это повышение за счет материнских IgG так как он проникает через плаценту. У беременных с тяжелой формой COVID-19 во II-триместре IgM плода повышен по сравнению с контрольными данными в 2 раза, тогда как в III-триместре он повышен по сравнению нормативными данными в 1,3 раза. IgM плода продуцирован плазматическими клетками иммунитета самого плода для нейтрализации антигена. IgA у плода при тяжелом течении

COVID-19 матери во II-триместре достоверно повышен по сравнению с контрольными данными 1,5 раза. Повышение IgA у плода во II-триместре обусловлено первой линией защиты плода для нейтрализации вируса и является отражением перенесенной инфекции матерью.

8. Во II-триместре плодовые IL-1 β и IL-18 на фоне перенесенного тяжелого COVID-19 матери был повышен в 9 и в 11 раз, точно также содержание IL-4 и IL-6 у плода были повышены в 4 и в 2,65 раз по сравнению с данными контрольной группы. В III-триместре показатели IL-18, IL-4 и IL-6 у плода на фоне перенесенного тяжелого COVID-19 были повышены в 1,5, 1,6 и в 2 раза по сравнению с нормативными данными. Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плода от матерей с перенесенным COVID-19 во II-триместре был выше, чем в III-триместре срока гестации. Повышенные значения провоспалительного многофункционального ИЛ-1 бета плода во II-триместре свидетельствуют об первой защитной ответной реакции иммунной системы плода на патогенные факторы матери. Гиперпродукция противовоспалительного IL-4 тучными клетками плода является скорее всего его аллергической реакцией на чужеродный антиген. Избыток важнейшего медиатора острой фазы воспаления IL-6 плода могут вызывать повреждения тканей вследствие его аутоиммунной реакции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Беременные перенесшие COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме относятся к группе риска по развитию преждевременных родов и рождением недоношенных новорожденных с асфиксией различной степени.
2. В зависимости от тяжести перенесенных COVID-19 меняются доплерометрические показатели МППК. Ввиду того необходимо проводить в обязательном порядке доплерометрию плода в 24, 32, 36-недели беременности.
3. У беременных, перенесших среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 в околоплодных водах при выявлении дефицита фосфолипидов мембран сурфактанта плода, нужно прогнозировать развитие респираторного дистресс синдрома (РДС) у новорождённых.
4. В антенатальном периоде всем беременным независимо от срока гестации, перенесших среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 в течение своей беременности нужно проводить начиная с 24х недель и до доношенного срока профилактику РДС кортикостероидами.
5. Потенциал врождённого иммунитета плода у беременных, перенесших COVID-19 в средней и в тяжелой форме COVID-19 путем изучения основных иммуноглобулинов, выявил повышение двух классов IgG и IgM в крови плода, которые являются результатом иммунологического ответа плода.
6. Достоверное увеличение как провоспалительных так и противовоспалительных цитокинов плода, у беременных с тяжелым течением COVID-19, свидетельствует о напряжении иммунной системы плода вследствие антигенной стимуляции, которая уже прошла и служит маркером развития перинатальных осложнений и неблагоприятного прогноза.

7. Родоразрешение беременных, перенесших среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 в течение своей гестации с учётом большого риска развития преждевременных родов и применение фетальных технологий должно быть на третьем уровне оказания перинатальной помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С. Акушерство: учебник для медицинских вузов. — СПб.: СпецЛит, 2014.-С.65-67.
2. Артеменко В.В. Диагностическое значение клинико-лабораторного исследования амниотической жидкости при физиологическом и патологическом течении беременности // Здоровье женщины. — 2013. — Т. 81. — № 5. - С. 87–97.
3. Камышников В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: Справочное пособие. — Минск: Беларуская навука, 1999.-С.44-46.
4. Мельник Е.В., Малолеткина О.Л., Шилкина Е.В. Биохимические параметры околоплодных вод при дистрессе плода в родах // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — Т. 65. — № 5. - С. 33–40.
5. Чайка В.К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство. — Донецк: Альматео, 2006.-С.890.
6. Галянт О.И. Улучшение эффективности лечения новорожденных с постгипоксическими полиорганными нарушениями: дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 2008. –С.500.
7. Талалаенко А.К. Изучение физико-химических свойств околоплодных вод методом динамической межфазной тензиометрии // XXXIV Международная научная конференция «Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки». — Новосибирск, 2015. –С.765.
8. Chan J.F., To K.K., Tse. H., Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. Trends Microbiol. 2013 Oct;21(10).-P.544-55.
9. Mahase, Elisabeth. Severe complication during pregnancy are more common in unvaccinated women, study finds. BMJ: 376o117, 2022.-P.234.
10. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020 Apr;26(4).-P.450-452.

11. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020 Apr 06;30(7).-P.1346-1351.
12. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakze-van der Honing RW, Gerhards N, Tolsma P, Bouwstra R, Sikkema RS, Tacken MG, de Rooij MM, Weesendorp E, Engelsma MY, Brusckke CJ, Smit LA, Koopmans M, van der Poel WH, Stegeman A. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill*. 2020 Jun;25(23).-P.100.
13. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Apr 09;70(14).-P.519-522.
14. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses: (Trends in Immunology 41, 355-359; 2020). *Trends Immunol*. 2020 Jun;41(6).-P.545.
15. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Mar;7(3).-P.226-36.
16. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol*. 2020 May;41(5).-P.355-359.
17. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018 Aug;14(8).-P.1007-236.
18. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S.MED-ACE2-COVID19 study group. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020 May 30;395(10238).-P.1705-1714.
19. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb 24;12(1).-P.8.

20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2).-P.271-280.

21. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020 Jul;108(1):17-41.

22. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020 Jul;75(7).-P.1564-1581.

23. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7).-P.389-391.

24. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 09;383(2).-P.120-128.

25. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, van der Hoeven H. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020 Apr 27.-P.9.

26. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. 2020 March-April, *J Biol Regul Homeost Agents*. 34(2).-P.327-331.

27. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021 Apr 01;49(4).-P.598-622.

28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223).-P.497-506.

29. Liu H, Wei P, Zhang Q, Chen Z, Aviszus K. 501Y.V2 and 501Y.V3 variants of SARS-CoV-2 lose binding to Bamlanivimab in vitro. *bioRxiv*. 2021 Feb 16.-P.123.

30. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J*. 2020 Jun 07;41(22).-P.2130.

31. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 01;5(7).-P.811-818.

32. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 23;72(17).-P.2071-2081.

33. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1).-P.33.

34. Abou-Ismael MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020 Oct; 194.-P.101-115.

35. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6).-P.1514-1516.

36. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y, Cao Z, Gao Z. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020 Jul 13;24(1).-P.422.

37. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the

Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 01;77(8).-P.1018-1027.

38. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, Vunnam SR. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jul; 128.-P.104386.

39. Aleem A, Shah H. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 4, 2022. Gastrointestinal And Hepatic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19).-P.987.

40. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020 Jul;46(7).-P.1339-1348.

41. Ziemba R, Campbell KN, Yang TH, Schaeffer SE, Mayo KM, McGann P, Quinn S, Roach J, Huff ED. Excess Death Estimates in Patients with End-Stage Renal Disease - United States, February-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jun 04;70(22).-P.825-829.

42. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy [published online ahead of print, 2021 Sep 14]. –P.276.

43. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, et al. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med* 2021;174(1):69–79. doi:10.7326/M20-5008.

44. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252.-P.605–609

45. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, et al. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. *Mayo Clin Proc* 2020;95(10).-P.2189–2203.

46. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(44).-P.1641–1647.

47. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: National population-based cohort study. *BMJ* 2020;-P.369.

48. Jardine J, Relph S, Magee LA, et al. Maternity services in the UK during the coronavirus disease 2019 pandemic: a national survey of modifications to standard care. *BJOG* 2021;128(5).-P.880–889.

49. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; -P.765.

50. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020.-P. 15.

52. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(1): -P.109-16.

53. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(4).-P.573–581.

54. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020.-P.69.

55. Khan DSA, Hamid LR, Ali A, et al. Differences in pregnancy and perinatal outcomes among symptomatic versus asymptomatic COVID-19-infected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021.-P.801.

56. Kleinwechter HJ, Weber KS, Mingers N, et al. Gestational diabetes mellitus and COVID-19: results from the COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS). *Am J Obstet Gynecol* 2022.-P.657.

57. Yee J, Kim W, Han JM, et al. Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10(1).-P.18126.

58. Kulaga SS, Miller C. Viral respiratory infections and psychosis: a review of the literature and the implications of COVID-19. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 127:520–530. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.-P.5-8.

59. Hedermann G, Hedley PL, Bækvad-Hansen M, et al. Danish premature birth rates during the COVID-19 lockdown. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021;106(1).-P.93–95.

60. Yang R, Mei H, Zheng T, et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med* 2020;18(1).-P.330.

61. Vousden N, Bunch K, Morris E, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *PLoS One* 2021;16(5).-P.980.

62. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2021;31(5).-P.1–16.

63. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG* 2020;127(12).-P.1548–1556.

64. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(2).-P.596.

65. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine* 2020.-P.657.

66. Khan M, Nabeka H, Akbar S, et al. Risk of congenital birth defects during COVID-19 pandemic: draw attention to the physicians and policymakers. *J Glob Health* 2020;10(2).-P.202-378.
67. Chen H, Guo J, Wang C, 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).-P.809–815.
68. Leal CRV, Maciel RAM, Corrêa Júnior MD. SARS-CoV-2 infection and placental pathology. *Infecção por SARS-CoV-2 e patologia placentária. Rev Bras Ginecol Obstet* 2021;43(6).-P.474–479.
69. Seasely AR, Blanchard CT, Arora N, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated with the Omicron Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Obstet Gynecol* 2022.-P.400.
70. Shook LL, Brigida S, Regan J, et al. SARS-CoV-2 Placentitis Associated with B.1.617.2 (Delta) Variant and Fetal Distress or Demise. *J Infect Dis* 2022.-P.965.
71. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 2021.-P.224-391.
72. la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod* 2021.-P. 36-40.
73. Rotshenker-Olshinka K, Volodarsky-Perel A, Steiner N, et al. COVID-19 pandemic effect on early pregnancy: are miscarriage rates altered, in asymptomatic women? *Arch Gynecol Obstet* 2021.-P.303-839.
74. Hernández-Díaz S, Smith LH, Wyszynski DF, Rasmussen SA. First trimester COVID-19 and the risk of major congenital malformations-International Registry of Coronavirus Exposure in Pregnancy. *Birth Defects Res* 2022.-P.876.
75. McClymont E, Albert AY, Alton GD, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy with Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA* 2022.-P. 327.

76. Huntley BJF, Mulder IA, Di Mascio D, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals with and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2021.-P.137-585.

77. Ferrara A, Hedderson MM, Zhu Y, et al. Perinatal Complications in Individuals in California with or Without SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *JAMA Intern Med* 2022.-P.182-503.

78. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2021.-P.137-571.

79. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol* 2021.-P.225.

80. Shah PS, Ye XY, Yang J, Campitelli MA. Preterm birth and stillbirth rates during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study. *CMAJ* 2021.-P. 193.

81. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021.-p.900.

82. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK. Births: Provisional data for 2020. *Vital Statistics Rapid Release*; no 12. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. May 2021. –P.654.

83. Katz D, Bateman BT, Kjaer K, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Coronavirus Disease 2019 Registry: An Analysis of Outcomes Among Pregnant Women Delivering During the Initial Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Outbreak in the United States. *Anesth Analg* 2021.-P.133-462.

84. Data on COVID-19 during Pregnancy: Birth and Infant Outcomes <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pregnant-birth-infant> (Accessed on August 12, 2021).-P.300.

85. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022.-P.226-68.

86. DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, et al. Risk for Stillbirth Among Women with and Without COVID-19 at Delivery Hospitalization - United States, March 2020-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021.-P.70.

87. Srivastava K. Covid-19: Why has India had a spike in stillbirths? *BMJ* 2021.-374.

88. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women with and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021.-P.175.

89. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: A United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020.-P.134.

90. Badr DA, Picone O, Bevilacqua E, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Pregnancy Outcomes According to Gestational Age at Time of Infection. *Emerg Infect Dis* 2021.-P.27.

91. Orczyk-Pawilowicz M., Jawien E., Deja S., Hirnle L., Zabek A., Mlynarz P. Метабономика амниотической жидкости человека и материнской плазмы при нормальной беременности. *ПЛОС Один*. 2016; 11(4).-P.600.

92. Nardhy Gomez-Lopez, Roberto Romero, Yi Xu, Derek Miller, Yaozhu Leng, Bogdan Panaitescu, Pablo Silva, Jonathan Faro, Ali Alhousseini, Navleen Gill, Sonia S Hassan, Chaur-Dong Hsu the immunophenotype of amniotic fluid leukocytes in normal and complicated pregnancies. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2018; 79(4).-P.755.

93. Ten Broek CM, Bots J, Varela-Lasheras I, Bugiani M, Galis F, Van Dongen S. Amniotic fluid deficiency and congenital abnormalities both influence

fluctuating asymmetry in developing limbs of human deceased fetuses. PLoS One. 2013;8(11).-P.81824.

94. Tong XL, Wang L, Gao TB, Qin YG, Qi YQ, Xu YP. Potential function of amniotic fluid in fetal development---novel insights by comparing the composition of human amniotic fluid with umbilical cord and maternal serum at mid and late gestation. J Chin Med Assoc. 2009 Jul;72(7).-P.368-73.

95. Rogan SC, Beigi RH (2019) Treatment of viral infections during pregnancy. J Perinatol 46(2).-P.235–256

96. Racicot K, Mor G (2017) Risks associated with viral infections during pregnancy. J Clin Invest 127(5).-P.1591–1599

97. Brillo E, Tosto V, et al, Glob. libr. women's med., ISSN: -P.1756-2228.

98. Senthil R, Kunchithapathan B, Ramalingam S, Manivannan P. COVID-19 Awareness and Its Impact in Rural and Urban Puducherry—a Community Based Cross Sectional Study. J Evol Med Dent Sci (2020) 9(51).-P.3862–8.

99. Kramer B.W., Kallapur. S, Newnham J .& Jobe AH 2009 Prenatal inflammation and lung development. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 14. – P.2–7.

100. Lee J, Oh KJ, Yang HJ, Park JS, Romero R & Yoon BH 2009 The importance of intra-amniotic inflammation in the subsequent development of atypical chronic lung disease. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 22 – P.917–923.

101. Kunzmann S, Collins JJ, Kuypers E & Kramer BW 2013 Thrown off balance: the effect of antenatal inflammation on the developing lung and immune system. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2018.-P.429–437.

102. Stroustrup A & Trasande L 2010 Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993–2006. Pediatrics 126 .-P.291–297.

103. Balinotti JE, Tiller CJ, Llapur CJ, Jones MH, Kimmel RN, Coates CE, Katz BP, Nguyen JT & Tepper RS 2009 Growth of the lung parenchyma early in life. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 179.-P. 134–137.

104. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K & Taussig LM 1986 Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics* 109 – P.1040–1046.

105. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW & Davis NM 2006 Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 118 .-P.108–113.

106. Baraldi E & Filippone M 2007 Chronic lung disease after premature birth. *New England Journal of Medicine* 357.2007.-P. 1946–1955.

107. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, Murray CP, Wilson A & Chambers DC 2008 Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal* 32 –P.321–328.

108. Balinotti JE, Chakr VC, Tiller C, Kimmel R, Coates C, Kisling J, Yu Z, Nguyen J & Tepper RS 2010 Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 181 .2010.-P.1093–1097.

109. Fakhoury KF, Sellers C, Smith EO, Rama JA & Fan LL 2010 Serial measurements of lung function in a cohort of young children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 125 .-P.1441–1447.

110. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, Thomas S & Stocks J 2010 Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: The EPICure study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182.2010.-P. 237–245.

111. Getahun D, Strickland D, Zeiger RS, Fassett MJ, Chen W, Rhoads GG & Jacobsen SJ 2010 Effect of chorioamnionitis on early childhood asthma. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 164 .-P.187–192.

112. Speer C.P . Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology* 2003.-P.29–38.

113. Jobe A.H . The new bronchopulmonary dysplasia. *Current Opinion in Pediatrics* 23 .2011.-P.167–172.

114. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, Martin C & Developmental Epidemiology Network Investigators 2002 Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *Journal of Pediatrics* 140.2002.-P. 171–176.

115. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J & Jobe AH 2009 Prenatal inflammation and lung development. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 14.2009.-P. 2–7.

116. Yoon B.H., Jun J.K., Romero. R, Park K.H., Gomez. R., Choi JH & Kim IO 1997a Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177.-P. 19–26.

117. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F & Kim BI 1997b Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177.-P. 825–830.

118. Ghezzi F, Gomez R, Romero R, Yoon BH, Edwin SS, David C, Janisse J & Mazor M 1998 Elevated interleukin-8 concentrations in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 78.-P. 5–10.

119. Lee J, Oh KJ, Yang HJ, Park JS, Romero R & Yoon BH 2009 The importance of intra-amniotic inflammation in the subsequent development of atypical chronic lung disease. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 22.-P. 917–923.

120. Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Yao Q, Das A & Higgins RD 2011 Identification of extremely premature infants at high risk of rehospitalization. *Pediatrics* 128 .-P.1216–1225.

121. Hartling L, Liang Y & Lacaze-Masmonteil T 2012 Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 97 .-P.8–17.

122. Kallapur SG, Willet KE, Jobe AH, Ikegami M & Bachurski CJ 2001 Intra-amniotic endotoxin: chorioamnionitis precedes lung maturation in preterm lambs. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* 280.-P.527–536.

123. Kramer BW, Moss TJ, Willet KE, Newnham JP, Sly PD, Kallapur SG, Ikegami M & Jobe AH 2001 Dose and time response after intraamniotic endotoxin in preterm lambs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164.-P. 982–988.

124. Kramer BW, Kramer S, Ikegami M & Jobe AH 2002 Injury, inflammation, and remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* 283.-P. 452–459.

125. McAdams RM & Juul SE 2012 The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neurology Research International* 2012.-P.561-594.

126. Chaiworapongsa T, Hong JS, Hull WM, Romero R & Whittsett JA 2008 Amniotic fluid concentration of surfactant proteins in intra-amniotic infection. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 21 .-P.663–670.

127. Hartling L, Liang Y & Lacaze-Masmonteil T 2012 Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 97.-P. 8–17.

128. Speer CP 2011 Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? *Neonatology* 99.-P. 316–319.

129. Polin RA, Fox WW, Abman SH, Avery ME. Historical perspective. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 4th Edn. Philadelphia, Saunders, 2011.-P.1082–1084.

130. Gruenwald P. Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration. *Am J Obstet Gynecol* 1947; 53.-P.996–1007.

131. Simmons, G., Zmora, P., Gierer, S., Heurich, A. & Pöhlmann, S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antivir. Res.* 100, 2013.-P.605–614.

132. Song, J. W. et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat. Commun.* 11, 2020.-P.3410.
133. Stano, M., Beke, G. & Klucar, L. viruSITE-integrated database for viral genomics. *Database* (2016).-P.768.
-
134. Stuart, T. et al. Comprehensive integration of single-cell data. *Cell* 177, 1888–1902 e1821 (2019).-P.543.
135. Sutton, D., Fuchs, K., D’Alton, M. & Goffman, D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N. Engl. J. Med.* (2020).-P.876-879.
136. Szklarczyk, D. et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible. *Nucleic Acids Res.* 45, D362–D368 (2017).-P.2014-2016.
137. Tarca, A. L. et al. A novel signaling pathway impact analysis. *Bioinformatics* 25, (2009).-P.75-82
138. Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X. & Rashidian, M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: what it shows and what can be learned. *Immunol. Lett.* 225, 2021.-P.31–32.
139. Tay, M. Z., Poh, C. M., Renia, L., MacAry, P. A. & Ng, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 2020.-P.363–374.
140. Theis, K. R. et al. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 220, 2019.-P.267 -271.
141. Theis, K. R. et al. No consistent evidence for microbiota in murine placental and fetal tissues. 2020.-P.876.
142. Theis, K. R., Romero, R., Winters, A. D., Jobe, A. H. & Gomez-Lopez, N. Lack of evidence for microbiota in the placental and fetal tissues of Rhesus macaques. *sphere* (2020).-P.453.

143. Vivanti, A. J. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 11, 3572 (2020).-P.321.
144. Wang, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *J. Am. Med. Assoc.* 323, 2020.-P.1843–1844.
145. Woodworth, K. R. et al. Birth and infant outcomes following laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in pregnancy—SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *Mmwr. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 69, 2020.-P.1635–1640.
146. World Health Organization. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2: scientific brief, 8 February 2021. (World Health Organization, Geneva, 2021).-P.1050.
147. Xu, Y. et al. An M1-like macrophage polarization in decidual tissue during spontaneous preterm labor that is attenuated by rosiglitazone treatment. *J. Immunol.* 196, 2016.-P.2476–2491.
148. Yan, J. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 223, 2020.111 -114.
149. Yang, H. et al. Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019. *J. Infect.* 81,2020.-P. 40–44.
150. Zambrano, L. D. et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *Mmwr. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 69, 2020.-P.1641–1647.
- 151.** Zhang, X. et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* 583, 2020.-P.437–440.
-

