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

ХУРТОВА ЕЛЕНА ФЕДОРОВНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ У БЕРЕМЕННЫХ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Специальность 3.1.4 Акушерство и гинекология

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Спиридонова Наталья Владимировна

Самара 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16
1.1 Течение беременности при COVID-19 16
1.2 Акушерские и перинатальные исходы при COVID-19 18
1.3 Изменения в системе гемостаза при новой коронавирусной инфекции вне и во время беременности и риски тромбоэмболических осложнений 20

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 41
2.1 Методология исследования. Дизайн исследования 41
2.2 Общая характеристика исследуемых групп 44
2.2.1 Основная исследуемая группа 44
2.2.2 Подгруппы в группе исследования 44
2.2.3 Группа сравнения 1 45
2.2.4 Группа сравнения 2 49
2.3 Лабораторные исследования крови 50
2.3.1 Общеклинический анализ крови 51
2.3.2 Данные коагулограммы 51
2.4 Данные биохимического анализа крови 52
2.5 Методы математического анализа 53

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 58
3.1.1 Анализ исходов и осложнений течения данной беременности и родов у пациенток с COVID-19 и неинфицированных беременных группы высокого риска 58
3.1.2 Анализ осложнений течения данной беременности и родов у пациенток с COVID-19 с учетом степени тяжести инфекции 60
3.2.1 Анализ сроков и способов родоразрешения пациенток с COVID-19 и неинфицированных беременных группы высокого риска 63

3.2.2 Анализ сроков и способов родоразрешения пациенток с COVID-19 с учетом степени тяжести инфекции 64
3.3.1 Состояние новорожденных детей от инфицированных женщин в сравнении с детьми, рожденными в доковидный период 66
3.3.2 Состояние новорожденных детей от инфицированных женщин с учетом степени тяжести новой коронавирусной инфекции 67
3.4 Показатели периферической крови 69
3.4.1 Сравнительный анализ показателей периферической крови у пациенток, инфицированных COVID-19, и у здоровых беременных 69
3.4.2 Сравнительный анализ показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом тяжести инфекционного заболевания 70
3.4.3 Сравнительный анализ показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования и у здоровых беременных 72
3.4.4 Сравнительный анализ показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования 73
3.4.5 Посуточный сравнительный анализ показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования 76
3.4.6 Взаимосвязь показателей периферической крови с сутками заболевания и моментом тромбообразования у женщин, инфицированных COVID-19 83
3.5 Показатели стандартной коагулограммы 87
3.5.1 Сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, и у здоровых беременных 87
3.5.2 Сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом тяжести инфекционного заболевания 88

3.5.3 Сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, в зависимости от факта наличия и отсутствия тромбообразования и у здоровых беременных 90
3.5.4 Сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, в зависимости от факта наличия и отсутствия тромбообразования 91
3.5.5 Посуточный сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования..... 92
3.5.6 Взаимосвязь показателей стандартной коагулограммы с сутками заболевания и моментом тромбообразования у женщин, инфицированных COVID-19 95
3.6 Биохимические показатели крови 97
3.6.1 Сравнительный анализ биохимических показателей крови у женщин, инфицированных COVID-19, и у здоровых беременных 97
3.6.2 Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом тяжести инфекционного заболевания..... 98
3.6.3 Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования 99
3.6.4 Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у пациенток, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования 100
3.6.4.1 Показатели белкового обмена..... 100
3.6.4.2 Показатели углеводного обмена..... 103
3.6.4.3 Активность ферментов в крови 103
3.6.4.4 Уровень электролитов 104

3.6.5 Посуточный сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у пациенток, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования 105
3.6.5.1 Показатели белкового обмена 105
3.6.5.2 Показатели углеводного обмена 109
3.6.5.3 Активность ферментов в крови 110
3.6.6 Взаимосвязь показателей биохимического анализа крови с сутками заболевания и моментом тромбообразования у женщин, инфицированных COVID-19 113
3.7 Прогностические модели риска степени тяжести течения инфекции и тромбоза при тяжелом течении COVID-19 у беременных пациенток 116
3.7.1 Модель 1 – многоклассовая логистическая регрессия тяжести 116
3.7.2 Модель 2 – каскадная модель «тяжесть → тромбоз» 118
3.7.3 Модель 3 – логистическая регрессия Фирта 123
3.7.4 Сравнение моделей и клинические выводы 126
3.8 Клинические примеры оценки вероятности развития тяжелого течения инфекции и тромбоза у беременных пациенток, инфицированных COVID-19 при помощи разработанных программ 127

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ 135

Выводы 155
Практические рекомендации 157
Перспективы дальнейшей разработки темы 158
Список дитературы 159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время пандемия коронавирусной инфекции официально завершена, но вирус продолжает циркулировать, мутирует и периодически появляются сообщения о новых вспышках заболеваемости COVID-19 в различных регионах как в России, так и за рубежом. Продолжаются изучение данного инфекционного заболевания и накопление опыта по лечению и профилактике новой коронавирусной инфекции (НКИ) как вне [57, 60, 184, 35, 42], так и во время беременности [72, 3, 75].

Анализ результатов исследований последних лет указывает на необходимость включения беременных пациенток, несмотря на невысокие цифры заболеваемости, относительно небеременных пациенток в отдельную группу высокого риска тяжелого течения инфекции [101]. Однако число пациенток с тяжелой формой разнится: так, по данным американских ученых [105], тяжелая форма заболевания была у 69 % госпитализированных женщин, а исследователи из Китая [182] считают, что беременность и роды не усугубили течения болезни и все случаи пневмонии, вызванной COVID-19, протекали в легкой форме.

Относительно акушерских осложнений в пандемию коронавируса тоже нет единой точки зрения. Так, отечественные исследователи установили отсутствие специфического влияния НКИ на большинство показателей нормального течения родового акта, а также на состояние новорожденных от пациенток с COVID-19 различной степени тяжести [2]. Но, по данным зарубежных авторов, беременные женщины не только составляют группу особого риска инфицирования, но и имеют риск неблагоприятных акушерских осложнений у матерей по сравнению с общей популяцией [120].

Согласно литературным данным, течение инфекции у беременных практически не отличается от небеременных пациентов. Клинические

характеристики COVID-19 схожи с общей популяцией, часто наблюдается бессимптомное течение [103]. Однако тяжелое течение инфекции все же встречается и среди беременных пациенток [11] и нередко сопряжено с риском преждевременных родов, гибели плода, развитием акушерских осложнений.

Степень разработанности темы

Ухудшение состояния инфицированной женщины и плода часто происходит внезапно и нередко влечет за собой экстренное оперативное родоразрешения в целях сохранения жизни плода. В связи с этим исследователи принимают меры по разработке способов прогнозирования тяжелых форм НКИ для своевременного принятия мер по недопущению развития жизнеугрожающих состояний.

Поиск возможностей недопущения развития осложнений заболевания и прогнозирования дальнейшего развития заболевания стал приоритетным направлением для большого количества исследователей [17, 76, 4, 15]. Подобные разработки ведутся и для беременных [52, 16, 44]. Накоплен значительный объем данных об увеличении риска тромбозов у беременных, инфицированных COVID-19 [157, 177, 114, 136], однако до сих пор нет единой точки зрения, что именно происходит в системе гемостаза при данном инфекционном заболевании. Развивающееся гиперкоагуляционное состояние не подходит ни под один известный на сегодняшний день гиперкоагуляционный синдром, сочетая в себе признаки большинства из них [83].

Вместе с тем прогнозирование тяжелых форм заболевания и профилактика тромбозов у беременных при НКИ остается нерешенной задачей [98, 85]. Из всех известных на сегодняшний день и достоверных маркеров гиперкоагуляции и тромбоза самым доступным в реальной клинической практике является Д-димер, но на фоне беременности его значения в норме повышаются и тем самым осложняют интерпретацию результатов [133].

В ходе изучения проблемы тромботических осложнений НКИ было установлено, что у пациентов с тромбозами повышается уровень VIII фактора свертывающей системы крови, фактора фон Виллебранда (VWF), зафиксировано появление антифосфолипидных антител, повышение активности системы комплимента, снижение уровня ADAMTS-13 [139, 34, 53], однако все вышеперечисленные показатели гиперкоагуляции не внедрены в широкую клиническую практику повсеместно ввиду высокой стоимости и недоступности необходимого оборудования.

Исследователи подчеркивают, что, несмотря на рекомендуемую и проводимую профилактическую антикоагулянтную терапию ВТЭО, у пациентов с коронавирусной инфекцией все же случаются тромботические события [139, 138]. В связи с этим представляется значимым провести анализ динамических изменений общеклинических стандартных исследований, таких как общеклинический и биохимический анализ крови и стандартной коагулограммы у беременных и родивших пациенток, инфицированных COVID-19, с целью поиска изменений простых и общедоступных маркеров, позволяющих определить высокий риск развития тяжелой формы заболевания и риск развития тромбоза.

Цель исследования

Разработать алгоритм прогнозирования у беременных тяжелого течения коронавирусной инфекции на основании общеклинических данных исследований для оптимизации диагностических и профилактических стратегий.

Задачи исследования

1. Изучить течение беременности, родов и перинатальные исходы при новой коронавирусной инфекции в сравнении с пациентками высокой группы риска до появления коронавирусной инфекции.

2. Проанализировать изменения показателей общеклинического анализа крови и биохимического анализов крови у беременных с COVID-19

в сравнении с неинфицированными беременными с физиологическим течением гестации и в зависимости от тяжести течения инфекции.

3. Проанализировать в динамике течения инфекции посуточный анализ показателей общеклинического и биохимического анализов крови у беременных с COVID-19 с учетом тромботических осложнений.

4. Оценить в динамике течения инфекции посуточный анализ показателей коагулограммы у беременных с COVID-19 в зависимости от тяжести течения инфекции с учетом тромботических осложнений и в сравнении с неинфицированными беременными с физиологическим течением гестации.

5. Разработать модель расчета риска развития тяжелой формы коронавирусной инфекции при беременности и прогнозирования тромбозов у беременных женщин на основании общеклинических данных исследований.

Научная новизна

Проанализированы исходы и осложнения беременности у женщин, инфицированных НКИ в третьем триместре, и установлен высокий риск развития тромбозов, анемии, сепсиса, материнской смертности и дистресса плода при тяжелом течении инфекции без увеличения риска развития самопроизвольных преждевременных родов.

Впервые получены данные о возможности использования общеклинических анализов крови, рекомендованных клиническими рекомендациями РФ при НКИ, для прогнозирования развития тяжелой формы течения инфекции и развития тромбозов (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025694065 и № 2025692126).

Впервые установлено, что повышение ЛДГ, мочевины и натрия, снижение лимфоцитов и рост тромбоцитов позволяют отнести пациентку в группу с потенциально тяжелым течением инфекции с точностью 89 %,

и разработана программа для ЭВМ «Программа прогнозирования тяжелого течения коронавирусной инфекции у беременных» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025694065).

Проведен динамический посуточный сравнительный анализ показателей общеклинического и биохимического анализов крови и стандартной коагулограммы у инфицированных беременных пациенток с COVID-19 с наличием тромботических осложнений и с неосложненным течением инфекции. Выявлены показатели общего и биохимического анализов крови, которые значимо изменяются накануне развития тромботических событий: абсолютное количество лимфоцитов, эритроцитов, число крупных тромбоцитов, СРБ и ЛДГ, уровень глюкозы.

Доказано, что показатели стандартного набора параметров коагулограммы у беременных, инфицированных COVID-19, на фоне проводимой гепаринотерапии не могут быть использованы для формирования групп риска по возникновению тромбоза.

Впервые установлено, что повышение ЛДГ, гипергликемия и более низкий уровень эритроцитов коррелирует с риском тромбоза (точность = 0,98, чувствительность = 0,80, специфичность = 0,99, F1 = 0,80), и разработана программа для ЭВМ «Программа расчета степени риска тромбозов у беременных с тяжелым течением коронавирусной инфекции» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025692126).

Теоретическая и практическая значимость

Расширены представления об особенностях влияния НКИ на течение беременности и родов при инфицировании в третьем триместре беременности с увеличением вероятности развития анемии, тромбозов, сепсиса и материнской смертности при тяжелом течении инфекции без увеличения риска развития самопроизвольных преждевременных родов.

Показано, что ведущим показанием к родоразрешению при тяжелом течении инфекции явился дистресс плода, чаще требовался перевод ребенка

на второй этап выхаживания без увеличения показателей перинатальной смертности.

Впервые доказана возможность использования общеклинических анализов крови (ЛДГ, мочевины, натрия, числа лимфоцитов и тромбоцитов) для прогнозирования тяжелого течения новой коронавирусной инфекции с точностью 89 %.

Доказано, что не следует использовать показатели стандартного набора параметров коагулограммы у беременных, инфицированных COVID-19, на фоне проводимой гепаринотерапии для формирования групп риска по возникновению тромбоза.

Впервые доказана возможность использования общеклинических анализов крови (ЛДГ, глюкоза и уровень эритроцитов) для прогнозирования развития тромботических осложнений с точностью 98 %.

Разработанные программы ЭВМ для прогнозирования развития осложнений послужат основанием для проведения коррекции лечебных мероприятий в группе высокого риска развития осложнений.

Методология и методы исследования

Исследование является ретроспективным, наблюдательным, обсервационным. Теоретической базой исследования стали данные зарубежных и отечественных исследований по выбранной теме. В ходе анализа данных литературы была определена степень разработанности темы и сформулированы цель и задачи исследования. В качестве объекта исследования были взяты данные беременных женщин, походивших стационарное лечение по поводу НКИ, данные беременности и родов пациенток высокой группы риска и данные беременных с физиологическим течением гестации в доковидный период. В основу методологии исследования были положены методы научного познания (анализ, логика, наблюдение, сравнение, синтез). Кроме того, были использованы анамнестические, антропометрические, клинические, лабораторные, молекулярно-генетические и инструментальные методы (УЗИ, КТ)

с последующей статистической обработкой исследуемых данных. Статистический анализ выполнялся с применением специализированного программного обеспечения. Все исследования проведены с соблюдением международных этических и юридических норм и правил проведения исследований в медицине.

Положения, выносимые на защиту

1. Беременные, инфицированные COVID-19, относятся к высокой группе риска развития акушерских осложнений.

2. Тяжелая форма COVID-19 у беременных ассоциирована с развитием анемии, тромботических осложнений, сепсиса и материнской смертности. НКИ в третьем триместре не приводит к самопроизвольным преждевременным родам, но повышает вероятность экстренного кесарева сечения в связи с антенатальным дистрессом плода.

3. Предикторами тяжелой формы заболевания НКИ являются повышение уровней ЛДГ, мочевины, натрия со снижением количества тромбоцитов и лимфоцитов.

4. Оценка показателей стандартного набора параметров коагулограммы у беременных, инфицированных COVID-19, на фоне проводимой гепаринотерапии не может быть использована для формирования групп риска по возникновению тромбоза. Предикторами риска развития тромбозов являются повышение уровней ЛДГ, глюкозы и снижение уровня эритроцитов.

Апробация результатов исследования.

Материалы и основные положения диссертации были доложены и обсуждены на следующих научных конференциях и форумах:

1. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения: молодые ученые – медицине. Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета» (Самара, 2023, 2025, 2026).

2. V Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 15–16 ноября 2023 г.).

3. 76-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 90-летию университета «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 25–26 апреля 2024 г.).

4. III Дальневосточной конференции молодых ученых «Медицина будущего» (Владивосток, 23–26 апреля 2024 г.).

5. Алмазовском международном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 11–16 мая 2024 г.).

6. XXV юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, Технопарк Сколково, 1–3 октября 2024 г.).

7. Региональном собрании акушеров-гинекологов при поддержке РОАГ «Актуальные вопросы» (Самара, 25 октября 2024 г.).

8. Международная конференция «Научные исследования стран ШОС: синергия и интеграция» = International Conference «Scientific Research of the SCO Countries: Synergy and Integration» (Китай, 10 апреля 2024 г.).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность результатов обусловлена достаточным количеством пациенток исследуемой группы и групп сравнения 1 и сравнения 2, применением стандартизованных методов компьютерной статистической обработки данных с применением лицензированного программного обеспечения. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины и одобрено заключением центра доказательной медицины СамГМУ о корректности дизайна исследования, соответствия планируемой статистической обработки содержанию и задачам исследования, адекватности групп.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные в ходе исследования результаты внедрены в учебную деятельность кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и в практическую ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина».

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ данных литературы и сбор, систематизация и анализ данных историй болезни (230), историй родов (100) и амбулаторных карт беременных (46). Автор лично выполнил все этапы исследования, включая разработку дизайна исследования, статистическую обработку данных и описание полученных результатов, публикации по теме исследования. Выводы и практические рекомендации также сформулированы лично автором.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена согласно плану комплексной НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинические аспекты и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного здоровья семьи» (номер государственной регистрации 01201053583) и «Проблемы репродуктивного здоровья женщин в различные возрастные периоды и пути их решения» (номер государственной регистрации АААА-А21-121011990153-5).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Результаты диссертационного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта специальности: физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и

науки РФ, в том числе 1 – в Scopus. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ: № 2025694065 «Программа прогнозирования тяжелого течения коронавирусной инфекции у беременных» и № 2025692126 «Программа расчета степени риска тромбозов у беременных с тяжелым течением коронавирусной инфекции».

Структура и объем диссертационного исследования

Диссертационное исследование состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего в себя 216 литературных источников (из них 84 отечественных и 132 зарубежных). Работа изложена на 188 страницах машинописного текста, содержит 34 таблицы и проиллюстрирована 19 рисунками.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Течение беременности при COVID-19

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). 11 марта 2020 года ВОЗ объявила пандемию новой коронавирусной инфекции. Наиболее распространенным клиническим проявлением заболевания стала двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4 % пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока [36].

При появлении новой коронавирусной инфекции и изучении ее течения у различных групп пациентов появились данные исследований, в которых утверждалось, что беременные женщины представляют собой группу особо высокого риска инфицирования, ввиду того что само по себе состояние беременности сопровождается снижением иммунитета, что повышает восприимчивость к инфекционным заболеваниям [148, 8]. Однако существуют публикации, авторы которых сообщают, что заболеваемость Sars-Cov-2 среди беременных не выше, чем в общей популяции [10]. Нет и единой точки зрения о тяжести течения инфекционного процесса у беременных пациенток. Так, Гончарова М.А. и Петров Ю.А. в своей обзорной статье пришли к выводу, что заболевание протекает одинаково в общей популяции и в категории беременных пациенток [22]. Согласно данным некоторых отечественных зарубежных исследователей, сопутствующая беременность повышает риски

осложненного течения инфекции [11, 181, 183, 201]. Но существуют публикации, согласно которым у беременных заболевание в основном протекает в бессимптомной или легкой форме [89, 196]. При более детальном изучении данного вопроса было установлено, что тяжесть течения заболевания зависит от сроков инфицирования, что может быть связано с физиологическими изменениями в организме беременной женщины и особенностями функционирования иммунной системы в период беременности [41, 14]. Инфицирование в первом и третьем триместрах беременности ассоциировано с большими рисками осложнений и неблагоприятными исходами [7]. Согласно действующим на сегодняшний день методическим рекомендациям по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19, беременные женщины должны быть отнесены в группу высокого риска тяжелого течения заболевания [46].

Проблема перинатальных исходов и акушерских осложнений на фоне инфицирования также продолжает изучаться. По данным зарубежных исследований, инфицирование COVID-19, особенно в третьем триместре, повышает риск преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО), преждевременных родов, преэклампсии, частоту кесарева сечения, рождения детей с низкой массой тела и неонатальной смертности [166, 88, 165]. Однако, согласно более поздним данным исследователей из Пакистана, инфицирование COVID-19 не повышало рисков неблагоприятных исходов беременности по сравнению с неинфицированными пациентками, что снова дает основания продолжать исследования влияния новой коронавирусной инфекции (НКИ) на акушерские осложнения [141].

Еще одной проблемой, возникшей перед акушерами с появлением НКИ, стало развитие гиперкоагуляционного синдрома как одного из частых осложнений инфекционного процесса [170].

1.2 Акушерские и перинатальные исходы при COVID-19

Вопрос влияния коронавирусной инфекции на исход беременности продолжает изучаться. Так, в начале пандемии, основываясь на ранее полученных данных, при инфекционных заболеваниях в период беременности предполагалось, что инфицирование сопряжено с риском преждевременных родов и внутриутробной передачей инфекции от матери к плоду [8, 212, 216]. Постепенно стали накапливаться знания о новом заболевании, в том числе у беременных женщин. Так, в ходе изучения влияния вируса на исход беременности мнение о вертикальной передаче вируса от матери к плоду постоянно менялось: изначально сообщалось, что риск инфицирования практически отсутствует [192]. Затем появились данные о том, что риск вертикальной передачи существует [180]. Приводимые данные носили противоречивый характер и чаще всего авторы не могли сделать однозначный вывод и приходили к мнению, что необходимо продолжать изучать данную проблему [205], и исследования продолжаются до сегодняшнего дня, несмотря на официальное завершение пандемии. В одном из последних исследований учеными Саудовской Аравии было доказано, что риск вертикального инфицирования действительно существует, однако для адекватной оценки зависимости данного явления от генетической эволюции вируса необходимо дальнейшее изучение [147].

Самыми частыми перинатальными исходами на фоне коронавирусной инфекции, по данным исследований, были низкая масса тела при рождении (ОШ: 9; ДИ: 2,4–3,0), преждевременные роды (ОШ: 2,5; ДИ: 1,5–3,5), недоношенность (21 % (12;34)), госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных (43 % (2;96)), дистресс плода (30 % (12;58)) [103]. Также при наличии коронавирусной инфекции отмечается увеличение частоты преждевременного разрыва плодных оболочек [47] и преждевременных родов, которые чаще бывают оперативными. Показанием к экстренному досрочному родоразрешению чаще всего

являлось ухудшение состояния матери (47–55 %), реже – дистресс плода (15–17,5 %) [7].

Клинические проявления коронавирусной инфекции у беременных не отличаются от таковых у небеременных пациентов [120], и нет однозначной точки зрения, что беременность приводит к осложненному течению инфекции, однако нередки случаи резкого ухудшения состояния беременных инфицированных женщин с внезапным развитием дыхательной недостаточности, переводом в ОРИТ на ИВЛ [208]. Также имеются данные о повышенной смертности беременных относительно небеременных пациентов (11,3 % (9,6;13,3) против 6,4 % (4,4;8,5)) [103], что увеличивает риски экстренного родоразрешения по показаниям со стороны матери. Согласно исследованиям, коронавирусная инфекция приводит к увеличению частоты оперативных родов, по данным разных исследователей – от 42 до 44 % [48, 7], а некоторые зарубежные исследования даже обозначают цифру 88 % [115]. Еще одним частым акушерским осложнением у беременных с НКИ, по данным исследователей, является развитие преэклампсии (ПЭ): у 38,2 % беременных, из них в 11,8 % случаев – тяжелая [47]. Исследования, посвященные связи данного осложнения с коронавирусом, продолжаются до сих пор, и данные о связи высокой частоты тяжелых форм с перенесенной коронавирусной инфекцией ($p = 0,006$) также подтверждаются [72, 67], но окончательного мнения по этому вопросу на сегодняшний день не сформировано. Некоторые авторы сообщают о развитии так называемого преэклампсиеподобного синдрома на фоне ковид-инфекции, в связи с развитием поражения эндотелия, который имеет сходные клинические проявления, но отличается по лабораторным параметрам [116, 65]. Из послеродовых осложнений, согласно некоторым данным, у пациенток с COVID-19 часто развиваются послеродовые кровотечения (54,5 %) [103], что одновременно вызывает некоторое недоумение, поскольку коронавирусная инфекция с первых случаев характеризовалась повышенным

риском развития тромбозов, а беременность сама по себе физиологически сопровождается усилением прокоагулянтной активности.

1.3 Изменения в системе гемостаза при новой коронавирусной инфекции вне и во время беременности и риски тромбоэмболических осложнений

Практически с момента появления НКИ врачи разных стран в процессе выявления и лечения заболевших стали отмечать состояние гиперкоагуляции и тромбоэмболические осложнения. В мае 2020 года от имени Европейского общества кардиологов в European Heart Journal итальянскими авторами был опубликован случай двусторонней ТЭЛА у 75-летней COVID-19-положительной женщины, госпитализированной по поводу тяжелой двусторонней пневмонии [87]. Французскими авторами в 2020 году было проведено многоцентровое проспективное когортное исследование, посвященное выявлению риска тромбоза у пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2. В исследование были включены все пациенты, направленные в четыре отделения интенсивной терапии (ОИТ) из двух центров французской третичной больницы по поводу острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) из-за COVID-19 в период с 3 по 31 марта 2020 года. У 150 пациентов было диагностировано 64 клинически значимых тромботических осложнения, в основном легочная эмболия (16,7 %). У 28 из 29 пациентов (96,6 %), получавших непрерывную заместительную почечную терапию, наблюдался тромбоз контура. У большинства пациентов (>95 %) был повышен уровень D-димера и фибриногена. Ни у одного пациента не развилось диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Активность фактора фон Виллебранда (vWF), антиген vWF и VIII фактор свертывающей системы крови (FVIII) были значительно увеличены, и 50 из 57 протестированных пациентов (87,7 %) имели положительный волчаночный антикоагулянт. Сравнение с пациентами с ОРДС, не связанными с COVID-19 (n = 145), подтвердило, что у пациентов с COVID-19

и ОРДС (n = 77) развилось больше тромботических осложнений, в основном тромбоэмболий легочной артерии (11,7 % против 2,1 %, $p < 0,008$). Параметры коагуляции значительно различались между двумя группами [139]. В июле 2020 года коллегия авторов из Нидерландов опубликовала статью, посвященную частоте развития тромботических осложнений у тяжелобольных пациентов, госпитализированных с COVID-19 в ОИТ. Была проведена оценка частоты комбинированного исхода венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и артериальных тромботических осложнений у всех пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии. Несмотря на систематическую профилактику тромбоза, частота тромботических осложнений у пациентов с инфекциями COVID-19 в ОИТ составила 31 %, что является чрезвычайно высоким показателем, и хорошо сопоставима с частотой ВТЭ у других категорий пациентов с явным ДВС-синдромом. Примечательно, что ни у одного из пациентов, принимавших участие в исследовании, не развился ДВС-синдром [143].

Исходя из данных, приводимых авторами различных исследований, связь ВТЭО и новой коронавирусной инфекции очевидна. Механизм развития гиперкоагуляционного синдрома продолжает изучаться и в настоящее время до конца не раскрыт. Из изменений в системе гемостаза, по данным независимых исследователей из разных стран, было выявлено повышение D-димера, фибриногена, фактора Виллебранда и VIII фактора свертывающей системы крови, наличие волчаночного антикоагулянта [139]. Китайские исследователи Tang N. et al. [86] сообщили о повышении концентрации D-димера и продуктов распада фибрина, незначительном и умеренном увеличении протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Еще одно исследование китайских коллег приводит данные о незначительной тромбоцитопении у пациентов с ковид-пневмонией. Также китайскими авторами описаны три пациента с COVID-19, у которых тромботические осложнения, проявившиеся тромбозами артерий конечностей, ишемическими инсультами,

возникли на 3, 10 и 18-й дни заболевания. При детальном обследовании у всех были обнаружены антитела к β2-гликопротеину-I, относящиеся к иммуноглобулинам (Ig) классов G и A, а также антикардиолипиновые антитела, относящиеся к IgA [108]. Французскими авторами при обследовании 56 пациентов с доказанным диагнозом COVID-19 у 25 (45 %) обнаружен волчаночный антикоагулянт, в то время как антитела к β2-гликопротеину и антикардиолипиновые антитела выявлены только у пяти (10 %) [135]. В другом исследовании волчаночный антикоагулянт обнаружен у 50 (87,7 %) из 57 обследованных с COVID-19 [139].

В настоящее время остается неясным, является ли COVID-19 непосредственной причиной коагулопатических нарушений, или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса в результате массивных воспалительных реакций [43]. Вместе с тем выделяют несколько групп факторов риска развития тромбообразования при COVID-19: внешние (малоподвижное состояние человека, изменение газового состава воздуха в помещении, лекарственная терапия), внутренние (острые и хронические заболевания человека, изменение тока крови, изменение физико-химических свойств крови) и непосредственно COVID-19-опосредованные факторы [1]. В начале заболевания отмечается гиперкоагуляция, а при дальнейшем развитии, в зависимости от степени тяжести, сопутствующих заболеваний, индивидуальных особенностей пациента, может развиться ковид-ассоциированная коагулопатия (КАК) – изменения в системе гемостаза, происходящие на фоне коронавирусной инфекции, которые не укладываются ни в один из известных на сегодняшний день синдромов. Дифференциальный диагноз КАК следует проводить с ДВС-синдромом, сепсис-индуцированной коагулопатией, антифосфолипидным синдромом, гемофагоцитарным синдромом, тромботической микроангиопатией, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Возможно также сочетание с перечисленными гиперкоагуляционными состояниями.

В обзоре, посвященном коагулопатии при COVID-19, Г.М. Галстян рассматривает возможные механизмы развития КАК: высвобождение цитокинов, нетоз и антифосфолипидные антитела [20]. Высвобождение цитокинов провоцируют интерстициальное воспаление, эндотелиальное повреждение и активацию коагуляции, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит тканевому фактору. Он выделяется моноцитами, а также эндотелиальными клетками, поврежденными либо активированными вследствие действия цитокинов. В результате образуется тромбин, что приводит к тромбозам альвеолярных капилляров.

Нетоз (вид программируемой клеточной гибели нейтрофилов) был открыт в 2004 году, его результатом является формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек – NETs. Они представляют собой внеклеточные структуры, подобные сетям из нитей хроматина, выстланных высокоактивными протеазами и белками ядерного, цитозольного и гранулярного происхождения. Как и при сепсисе, при COVID-19 установлено участие нейтрофильных внеклеточных ловушек в процессах тромбообразования. У пациентов с COVID-19 и тромбозами обнаружено высокое содержание в крови маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек (внеклеточной ДНК, миелопероксидазы, связанной с ДНК, и цитруллинированного гистона H3), которые также обладают прокоагулянтной активностью и повышают риск тромбозов. Подобную версию выдвигают и зарубежные исследователи [209]. Этот тромбовоспалительный процесс приводит к эндотелиальному повреждению, увеличению генерации тромбина, в результате чего происходит микротромбообразование (иммунотромбоз).

Еще один возможный механизм вовлечения гемостаза в патогенез COVID-19 – это выработка антифосфолипидных антител. При этом отмечается увеличение АЧТВ, что при назначении гепаринотерапии создает определенные сложности. Понимая изменения в системе гемостаза при новой коронавирусной инфекции вне беременности, ситуация сопутствующей

беременности приводит к затруднениям в работе врачей, поскольку исходно гемостазиологические параметры при беременности вне COVID-19 отличаются от гемостазиологических параметров небеременных. До сих пор не установлены официально признанные нормативы гемостазиологических параметров при беременности. При исследовании крови у беременных женщин показатели системы гемостаза на практике, как правило, соотносят с допустимыми интервалами значений коагулограммы, определенных для небеременных женщин, что затрудняет проведение адекватной оценки состояния свертывающей системы крови. В настоящее время ведутся разработки референсных значений для показателей гемостаза для беременных с учетом срока беременности. Профессор Момот А.П. с соавт. В своих исследованиях [24, 49, 61-63, 78, 29] выявили, что при физиологической беременности медиана количества тромбоцитов смещается незначительно и ее изменения не достигают статистической значимости. В третьем триместре нижняя граница нормы составляет 109–114 х10^9/л. Фибриноген также повышается на фоне физиологического течения беременности и к моменту родов возрастает в 1,82 раза. Отмечается повышение уровня Д-димера с увеличением срока беременности. И к моменту родов этот показатель увеличивается в 4,7 раза.

Группа исследователей из Челябинской медицинской академии провела исследование уровня показателей гемостаза при физиологической беременности [13]. В результате исследования было установлено, что количество тромбоцитов в динамике беременности (10–12, 22–24 и 33–36 недель) остается практически неизменным. Однако в третьем триместре беременности отмечается их незначительное снижение, что, возможно, связано с относительной гемодилюцией и частичным физиологическим потреблением тромбоцитов в маточно-плацентарном кровотоке. При исследовании агрегационной активности тромбоцитов отмечалось возрастание показателей спонтанной и индуцированной агрегации со всеми индукторами. Показатели АЧТВ, ПВ не имели статистических различий

по триместрам. В ходе исследования также было выявлено отсутствие изменений активности антитромбина III на фоне беременности. Статистически значимым оказалось увеличение тромбинового времени к концу беременности в сравнении с показателями в I и II триместрах. Также было отмечено повышение уровня фибриногена в течение всей беременности, выходящего за пределы обычных значений уже к концу I триместра, замедление эуглобулинового и XII а-зависимого лизиса сгустков, повышение содержания РФМК, D-димера.

Ретроспективное исследование показателей гемостаза при беременности было проведено на кафедре акушерства и гинекологии Уральского ГМУ. В результате исследования было выявлено, что количество тромбоцитов практически не изменяется на протяжении всей беременности, а уровень фибриногена и РФМК прогрессивно повышается со сроком беременности и к концу третьего триместра приближается к границе тромботического риска. Показатели ПТИ и МНО не имели статистических различий в исследуемых группах, а уровень АЧТВ при осложненной беременности был достоверно ниже в каждом триместре [23]. Подобные исследования ведутся и за рубежом. Группа китайских исследователей предлагает каждой лаборатории установить собственные референтные интервалы для D-димера для разных недель беременности и послеродового периода [123]. Szecsi P., Jorgensen M., Klajnbard A. et al. в 2010 году в своем исследовании рассчитали контрольные интервалы для каждого триместра беременности с использованием только неосложненных беременностей для активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, D-димера, антитромбина 3, протеинов S и C, дополнительно для определения протромбинового времени и факторов свертывания II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII. Уровень факторов свертывания крови II, V, X, XI, XII и антитромбина, белка C, АЧТВ, протромбинового времени оставался в основном неизменным во время беременности, родов и послеродового периода и находился в пределах контрольных интервалов для

небеременных. Однако уровни фибриногена, D-димера и факторов свертывания VII, VIII и IX заметно увеличились [134]. Группа китайских ученых из провинции Хэнань в своем исследовании предприняла попытку установить контрольные интервалы для параметров свертывания крови у небеременных и беременных женщин Китая. Акцент сделан не только на наличии беременности, но и на расовой принадлежности [189]. А в исследовании Хо и др. обнаружено, что у китайцев уровень протеинов С и S ниже, чем у европеоидов и других жителей Восточной Азии [197]. Во всех приведенных исследованиях отмечается отсутствие выраженных изменений уровней АЧТВ, ПТИ, МНО и количества тромбоцитов в зависимости от срока беременности и выявлено достоверное повышение уровней фибриногена и D-димера.

Самыми доступными и основными показателями гемостаза для широкого применения в клинической практике в РФ являются именно АЧТВ, ПТИ, МНО и фибриноген. В случае выявления отклонений от нормы и наличия показаний коагулограмма дополняется определением уровня D-димера, агрегации тромбоцитов и в некоторых случаях – тромбоэластографией (ТЭГ) [31]. Исследование уровней фактора Виллебранда, ADAMTS-13 и уровней факторов свертывания крови в реальной клинической практике производится довольно редко. При физиологически протекающей беременности происходит увеличение экспрессии фактора Виллебранда. К 18-й неделе его уровень повышается в 1,75 раза в сравнении с небеременными женщинами, а за весь период гестации увеличивается в 2,5 раза [63]. Активность металлопротеиназы ADAMTS-13, расщепляющей фактор Виллебранда, снижается к концу беременности в 1,65 раза по сравнению с небеременными женщинами. В первом триместре она еще относительно стабильна, а начиная с 22 недель беременности отмечается понижение активности ADAMTS-13 в 1,35–1,46 раза в сравнении с показателями на прегравидарном этапе [50].

В норме гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза при беременности в лабораторных показателях начинает регистрироваться со второго месяца беременности. Далее происходит его прогрессивное увеличение вплоть до родов. Отмечается рост уровня прокоагулянтных факторов (VIII, VII, V, X, XII, фибриногена), а активность антикоагулянтной системы снижается в связи с развитием резистентности к активированному протеину С и снижением на 40 % уровня протеина S. С увеличением срока беременности плацента начинает продуцировать ингибитор активатора плазминогена типа 2 (PAI-2). В сосудистой стенке на эндотелии отмечается трехкратное увеличение экспрессии ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1). В конечном счете процесс фибринолиза замедляется. В то же время на фоне беременности наблюдается повышение уровней тромбин-активированного ингибитора фибринолиза (TAFI) и антиплазмина, в результате чего отмечается усиление гипофибринолиза, что является основной причиной развития гиперкоагуляции и повышения риска тромбообразования при беременности [25, 95]. В связи с явлением физиологической гиперкоагуляции на фоне беременности, по мнению отечественных и зарубежных исследователей, при оценке гемостазиограммы необходимо использовать референсные значения показателей гемостаза для каждого триместра беременности [40, 70, 134, 160, 168, 174, 132, 100]. Однако данный вопрос до сих пор остается открытым, потому что, несмотря на наличие довольно большого количества исследований, посвященных изменениям показателей гемостаза у беременных, четкие нормативы для каждого срока беременности окончательно так и не были установлены.

Учитывая, что беременность – физиологическое состояние организма женщины, сопровождающееся гиперкоагуляционным сдвигом в системе гемостаза, необходимым с самых ранних сроков для имплантации яйцеклетки, в последующем для безопасности процессов формирования плаценты и остановки кровотечения во время родов, соответственно,

в период беременности возникает повышенный риск развития венозных тромбоэмболических осложнений [25, 31, 40, 70].

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных и глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию [12]. Согласно эпидемиологическим данным одного популяционного английского и двух американских когортных исследований, частота встречаемости венозной тромбоэмболии составляет 0,5–2,2 % на 1000 родов [206, 144, 210]. По данным восьмого отчета конфиденциального расследования случаев материнской смертности в Соединенном Королевстве, самым частым вариантом ВТЭО (примерно одна треть) являются легочные эмболии, 2 % из которых заканчиваются смертельным исходом [173]. Из всех случаев венозных эмболий на фоне беременности примерно 75–80 % приходится на тромбозы глубоких вен (ТГВ) и 20–25 % случаев – на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [203]. Heit J. с соавт. в ходе 30-летнего популяционного американского исследования установили, что по сравнению с небеременными женщинами того же возраста риск ВТЭО на фоне беременности и в послеродовом периоде возрастает в 4–5 раз. Самый высокий риск развития тромбоэмболических осложнений отмечается первые 3–6 недель послеродового периода, но риски развития тромбозов могут сохраняться вплоть до 12 недель после родов. Наибольшое количество ВТЭО развивается в послеродовом периоде, примерно от одной трети до половины случаев, когда риск в 3–5 раз выше, чем в антенатальном периоде. В то же время не менее половины ВТЭО развивается в течение первых двух триместров [206]. Эмболические осложнения являются одной из самых частых причин материнской смертности и в развитых странах составляют от 0,4 до 1,6 случая на 100 000 беременностей [12].

Кроме вышеперечисленных изменений в системе гемостаза на фоне беременности повышение в крови уровня прогестерона приводит к снижению тонуса венозной стенки. С увеличением срока беременности

развивается механическое препятствие току крови из-за сдавления основных сосудов брюшной полости растущей маткой. В результате венозное давление увеличивается в среднем на 10 мм рт. ст. Венозный стаз начинает развиваться уже в конце первого триместра, что также ведет к повышению протромботического потенциала. Скорость венозного кровотока прогрессивно снижается и к 25–29-й неделе беременности достигает 50 %. Максимальное снижение скорости отмечается с 36 недель беременности. После родоразрешения скоростные показатели венозного кровотока приходят в норму только через шесть недель [71]. Наличие тромбоэмболических осложнений во время беременности сложно изучать, поскольку редка частота встречаемости этой патологии и в публикациях чаще встречаются описания случаев, чем данные крупных исследований. Servante J. et al. в 2020 году провели систематический обзор случаев заболевания COVID-19 при беременности, описанных в электронных библиографических базах данных (Medline, Embase и База данных по охране материнства и младенчества) [133]. Поиск проводился с 8 апреля по май 2020 г. Исследовались случаи беременности у женщин с инфекцией COVID-19, в которых сообщалось об исходе беременности (продолжающейся или завершившейся родами). Дополнительные случаи, известные авторам, были добавлены из регистров, включая базу данных Системы акушерского надзора Великобритании (UKOSS), Исследовательскую группу East Midlands (группа, недавно сформированная для исследования доброкачественных гематологических изменений во время беременности) и из регистра Международного общества по тромбозам и гемостазу при беременности и коагулопатии, связанной с COVID-19 (COV-PREG-COAG) (ISTH). Сообщалось о 1063 беременных женщинах с COVID-19, где были предоставлены данные о материнских исходах. Из них трое (0,28, 95 % ДИ от 0,0 до 0,6) имели тромбоэмболические заболевания, у семи (0,66, 95 % ДИ от 0,17 до 1,1) был диагностирован ДВС-синдром, а еще у трех (0,28, 95 % ДИ от 0,0 до 0,6) отмечена коагулопатия.

Коллегия зарубежных исследователей из Канады и Франции приводит данные анализа двух тяжелых случаев новой коронавирусной инфекции на фоне беременности [175]. В первом случае наблюдения это была 40-летняя беременная с семейной нейтропенией, диагностированной в младенчестве, с неосложненным течением во взрослом возрасте. Она была госпитализирована на сроке 35 недель и 3 дня с кашлем и гипертермией. SARS-CoV-2 подтвержден полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на мазке из носоглотки. В течение 48 часов наблюдались прогрессирующая тромбоцитопения, снижение фибриногена и АЧТВ с сопутствующим повышением количества нейтрофилов в ответ на гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). В связи с указанными изменениями было принято решение об экстренном родоразрешении путем операции кесарево сечение (КС). В ходе операции случилось кровотечение объемом 1,5 л. В итоге мать с ребенком были выписаны домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по самоизоляции. Во втором случае это была 23-летняя первобеременная пациентка, поступившая в одну из больниц Франции на сроке гестации 35 недель и 2 дня. Мазок из носоглотки выявил SARS-CoV-2. У этой пациентки также отмечались тромбоцитопения, повышение АЧТВ и трансаминаз. Индекс массы тела (ИМТ) 32 кг/м^2. Нарушения сердечного ритма плода в сочетании с прогрессирующей коагулопатией и повышением уровня трансаминаз стали показанием для экстренного КС. Обильного кровотечения и коагулопатии в ходе операции не возникло. Профилактическое введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) было проведено в первые сутки после родов. В обоих случаях были зафиксированы повышенные уровни D-димеров (17-кратное и 12-кратное в 1-м и 2-м случае соответственно превышение нормы во время беременности). Повышенный уровень D-димеров считается плохим прогностическим показателем и у небеременных пациенток. Остается неясным, какой порог D-димера может указывать на неблагоприятный прогноз во время беременности. В 1-м и 2-м случаях

отмечалось снижение лимфоцитов до 0,16 и 0,32 соответственно. У обеих пациенток также наблюдался повышенный уровень трансаминаз. Описанные лабораторные нарушения могут напоминать HELLP-синдром, и поэтому наличие взаимосвязи с COVID-19 имеет первостепенное значение для надлежащей диагностики и лечения [110]. Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) рекомендует рутинные измерения D-димеров, протромбинового времени и количества тромбоцитов у всех пациентов с COVID-19 с целью стратификации риска неблагоприятных исходов и предлагает госпитализировать пациентов со значительным повышением уровня D-димера (в 3–4 раза выше верхней границы нормы) даже при отсутствии других симптомов [84].

Irshad Ahmed с соавт. сообщают о первом случае материнской смертности в Великобритании от COVID-19, связанном с тромботическими осложнениями. Это была 29-летняя пациентка. Сопутствующие заболевания: ожирение – ИМТ 35 кг/м^2, СД 2-го типа (инсулинопотребный), бронхиальная астма, почечный канальцевый ацидоз и дефицит витамина D. На сроке 31 неделя беременности пациентка была госпитализирована в состоянии тяжелой гипоксии. Требовалась постоянная кислородная поддержка в виде ИВЛ. На следующий день отмечено нарастание дыхательной недостаточности, и в связи с этим проведено экстренное родоразрешение путем операции кесарево сечение. Через сутки пациентке стало лучше, ее перевели на CPAP-терапию. А еще через трое суток пациентка пожаловалась на нечеткость зрения, снова возникла необходимость в ИВЛ из-за ухудшения дыхательной функции. На КТ органов грудной клетки выявлены тромбоэмболия легочной артерии в правой нижней доле и обширные двусторонние изменения, соответствующие пневмонии COVID-19. На КТ-ангиографии головного мозга – тромбоз базиллярной артерии. Через сутки пациентка скончалась [127].

Итальянские исследователи сообщают о случае ТЭЛА у молодой беременной женщины на фоне COVID-19. 17-летняя женщина с ожирением

(ИМТ 32 кг/м^2) была госпитализирована на 29-й неделе беременности, ее акушерский и семейный анамнез по ВТЭ был не отягощен. На 7-е сутки у пациентки развилась острая дыхательная недостаточность. На КТ диагностирована сегментарная эмболия легочной артерии в правой верхней доле. В показателях гемостаза отмечались незначительное снижение показателя протромбинового времени и повышение фибриногена. Остальные показатели гемостаза (АЧТВ и D-димер) были в пределах нормы. Авторы считают, что беременные женщины с ожирением и COVID-19 имеют особенно высокий риск тромбоэмболии легочной артерии [188].

При оценке рисков развития ВТЭО у всех беременных женщин, согласно действующим в РФ на сегодняшний день клиническим рекомендациям, ИМТ более 30 кг/м^2 является одним из факторов риска развития тромбозов и повышает суммарный риск на 1 балл. ИМТ более 40 кг/м^2 повышает суммарный риск на 2 балла [12].

Согласно методическим рекомендациям по организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19, у беременных и рожениц с COVID-19 рекомендуется контроль лабораторных показателей: международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, тромбоцитов, гемоглобина, учитывая высокий риск развития коагулопатических нарушений и гиперфибринолиза. Кратность обследования зависит от степени тяжести заболевания и применения антикоагулянтов.

При снижении уровня тромбоцитов <100х10^9/л или фибриногена <2 г/л, увеличении АЧТВ или МНО, увеличении тромбоцитов >300х10^9/л или фибриногена >6 г/л у пациенток с подтвержденным COVID-19 во время беременности, родов и послеродового периода рекомендуется провести тромбоэластографию/тромбоэластометрию [36].

В настоящее время единого утвержденного стандарта оценки риска ТЭО и схемы профилактики и лечения коагулопатии у беременных

с коронавирусной инфекцией нет, и проблема продолжает изучаться. В августе 2020 года официальный журнал Международного общества по тромбозам и гемостазу опубликовал результат исследования группы экспертов, который был рассмотрен, подвергнут критике и одобрен Подкомитетом Международного общества по тромбозам и гемостазу по проблемам женского здоровья при тромбозах и гемостазах (ISTH SSC for Women's Health) [113]. В ходе исследования были выделены конкретные гемостатические проблемы во время беременности и разработаны предварительные рекомендации по оказанию помощи беременным женщинам, пострадавшим от COVID-19, с коагулопатией или тромботическими осложнениями. Создан международный регистр для сбора данных для поддержки лечения COVID-19 и связанной с ним коагулопатии во время беременности. Авторами был проведен структурированный поиск литературы в научных базах MEDLINE, EMBASE и EPUB. После исключения дубликатов было найдено в общей сложности 1257 публикаций, посвященных инфекции у небеременных пациентов, из которых 371 подверглась полнотекстовой проверке. И выявлено только четыре публикации, относящиеся к коагулопатии COVID-19 у беременных. Все это были отчеты о случаях. В ходе исследования авторами были проведены оценка параметров коагуляции при нормальной беременности (третий триместр) и анализ изменений показателей гемостазиограммы при COVID-19 на фоне беременности. На основании полученных данных были сформулированы примерные рекомендации для беременных пациенток с коронавирусной инфекцией. Авторы предлагают использовать соотношение протромбинового времени (ПВ) и АЧТВ во время беременности с коэффициентом ≥1,5 в качестве порогового значения для коагулопатии, а не полагаться на длительность, измеряемую в секундах, поскольку с увеличением срока беременности ПВ и АЧТВ укорачиваются, особенно в третьем триместре. Уровень фибриногена предлагается оценивать индивидуально у каждой пациентки, уделяя особое внимание

гипофибриногенемии в акушерских условиях. Авторы подчеркивают, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить пороговые значения фибриногена и их прогностическую ценность при COVID-19 во время беременности. Повышенный уровень фибриногена, вероятно, является отражением воспалительного состояния, но, если состояние пациента ухудшается и развивается коагулопатия, можно увидеть низкие уровни. При подсчете тромбоцитов предлагается использовать клинически значимый порог количества тромбоцитов $\leq 100\times10^9$/л для определения тромбоцитопении во время беременности, как это было бы в случае беременностей, не затронутых COVID-19. Количество тромбоцитов, которое имеет решающее значение для риска кровотечений во время беременности, варьируется в зависимости от клинической ситуации; в то время как во время беременности используется порог 30×10^9/л, для родов требуется минимальное количество тромбоцитов 50×10^9/л. Во время беременности наблюдается снижение количества тромбоцитов, а гестационная тромбоцитопения поражает от 5 до 11 % беременных женщин во втором и третьем триместрах. При оценке уровня D-димера предлагается значительно повысить уровень данного показателя, в несколько раз превышая верхний предел нормы для беременности, прежде чем рассматривать его как показатель коагулопатии. В норме уровни D-димера прогрессивно повышаются во время беременности и достигают пика в третьем триместре.

В исследовании Tang et al. в 2020 году повышенный уровень D-димера у беременных был одним из предикторов смертности с уровнями 2,12 мкг/мл (диапазон 0,77–5,27 мкг/мл) у умерших с COVID-19 по сравнению с 0,61 мкг/мл (диапазон 0,35–1,29 мкг/мл) у выживших [168]. Уровень 2 мкг/мл все еще может быть в пределах нормы для беременных женщин, а значение легкого или умеренного повышения уровня D-димера во время беременности остается неизвестным. Необходимо проведение дополнительных исследований, прежде чем можно будет предложить пороговое значение для

беременных женщин, но тем не менее, учитывая четкие доказательства связи между повышением уровня D-димера и коагулопатией/смертностью от COVID-19 у небеременных женщин, значительное повышение уровня D-димера при беременности должно вызывать опасение и обязательно находиться под контролем. Также предлагается любое повышение уровня продуктов деградации фибрина (РФМК) рассматривать как ранний патологический признак, особенно когда он связан с отклонениями других параметров гемостазиограммы. Уровни РФМК были повышены у небеременных пациентов, не выживших после COVID-19. Этот показатель, по-видимому, не претерпевает значительных изменений во время нормальной беременности, но заметно повышается во время родов и в первую неделю после нормальных родов. Значительно повышенные уровни наблюдаются при осложненных беременностях, таких как отслойка плаценты, эклампсия, внутриутробная гибель плода. Сообщаемый диапазон РФМК при COVID-19 вне беременности составляет 4,0 ~ 15,0 мкг/мл, в среднем 7 мкг/мл.

Учитывая возможное развитие коагулопатии и повышение риска ВТЭ при COVID-19, как и для небеременной популяции, всем беременным и послеродовым женщинам, госпитализированным с COVID-19, следует рассмотреть возможность профилактики ВТЭ низкомолекулярным гепарином (НМГ) с учетом веса. Увеличение ПВ и АЧТВ не следует рассматривать как противопоказание для тромбопрофилактики. Если антикоагулянтная терапия противопоказана, следует назначить механическую профилактику (перемежающуюся пневматическую компрессию). При подготовке к выписке следует провести тщательную и индивидуальную оценку риска ВТЭ с учетом других факторов риска ВТЭ для планирования продолжительности НМГ после выписки: для беременных пациенток с легким и средней степени тяжести течением заболевания и коротким периодом госпитализации, в результате которой не было проведено родоразрешение, может потребоваться от 10 до 14 дней НМГ. Для

женщин с тяжелым заболеванием и очень высоким уровнем D-димера, особенно в третьем триместре, потребуется продолжение применения НМГ на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде. Для послеродовых женщин продолжительность тромбопрофилактики может варьироваться от 2 до 6 недель в зависимости от других факторов риска, способа родоразрешения, тяжести инфекции COVID-19 и продолжительности госпитализации.

Всем женщинам с заболеванием легкой и средней степени тяжести, находящимся на амбулаторном лечении, также должна проводиться оценка риска ВТЭ. Тромбопрофилактику НМГ следует рассматривать при вынужденной иммобилизации, высокой температуре, обезвоживании или дополнительных материнских факторах риска ВТЭ.

Открытым остается вопрос и по использованию шкалы DIC (Лабораторные критерии диагностики ДВС-синдрома) для выявления случаев по результатам лабораторных исследований, включающей в себя протромбиновое время, количество тромбоцитов и уровень фибриногена [119]. Коагулопатия при COVID-19 характеризуется незначительными изменениями этих параметров, а это означает, что использование только показателя DIC может быть менее точным в качестве показателя коагулопатии COVID-19 во время беременности. Кроме того, многие авторы не сообщали об уровнях фибриногена или протромбиновом времени, что неверно занизило оценку частоты коагулопатии. D-димер, как и С-реактивный белок, является реагентом острой фазы, уровень которого может быть повышен при травме или любом воспалительном состоянии. Повышенные уровни D-димера трудно интерпретировать, поскольку этиология их повышения может быть многофакторной. Повышение уровня D-димера может происходить во время неосложненной беременности, хотя обычно они не так выражены, как в некоторых случаях в этом исследовании, где были указаны значения. Пневмония также связана с высокими уровнями D-димера, как и тромбоэмболические явления. Беременные женщины,

у которых были выявлены тяжелые клинические признаки пневмонии при COVID-19, имели более высокий уровень D-димера и СРБ. С другой стороны, значительное повышение уровня D-димера было также отмечено в двух зарегистрированных случаях коагулопатии, связанной с COVID-19, во время беременности, ни один из которых не был осложнен пневмонией или значительным респираторным нарушением. Эффективность D-димера в диагностике тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у беременных была исследована с противоречивыми результатами. Группа DiPEP (диагностика легочной эмболии у беременных) пришла к выводу, используя измерение D-димера с помощью ELISA (считается отрицательным, если его уровень <400 нг/мл) и используя технологию Innovance (референсный диапазон 1–1,3 мг/л), что D-димер был бесполезен для диагностики легочной эмболии на фоне беременности. Однако имеются сообщения, что измерение D-димера может быть проведено для исключения легочной эмболии у беременных с использованием значения >1000 нг/мл, если отсутствовали клинические критерии, или <500 нг/мл, если были клинические признаки тромбоза глубоких вен, кровохарканье или наиболее вероятный диагноз ТЭЛА. Таким образом, потенциальное прогностическое значение D-димера при беременности в условиях COVID-19 нельзя полностью игнорировать, поэтому необходимо дальнейшее изучение. Кроме того, стоит оценить другие инструменты для оценки гиперкоагуляции или других форм коагулопатии, такие как тромбоэластография/тромбоэластометрия.

Таким образом, результаты приведенного систематического обзора показывают, что гематологические осложнения чаще наблюдаются у беременных с инфекцией COVID-19 (1,26 %), чем у беременных без инфекции (0,45 %), и подтверждают текущие рекомендации RCOG, предписывающие всем беременным женщинам, госпитализированным с подтвержденным или подозреваемым COVID-19, принимать низкомолекулярный гепарин (НМГ) в профилактической дозировке, если роды не ожидаются в течение 12 часов, и продолжать это лечение в течение

10 дней после выписки. Для диагностики коагулопатии у беременной женщины с COVID-19 авторы рекомендуют проверить общий анализ крови, продукты распада D-димера/фибрина, скрининг свертывания (АЧТВ, МНО, ПТИ, протромбиновое время) и фибриноген и использовать эти параметры для расчета оценки риска ДВС, связанного с беременностью [133].

В июле 2021 года официальный журнал Международного общества по тромбозам и гемостазу опубликовал сообщение подкомитета ISTH SSC по проблемам женского здоровья, посвященное опыту врачей в лечении коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 (КАК), во время беременности. Авторами был проведен самостоятельный опрос с использованием онлайн-платформы RedCap. Ответы на опрос основывались на данных, предоставленных респондентами, 1546 случаев коронавирусной инфекции на фоне беременности, из которых у 1298 была указана степень тяжести заболевания. Большинство из них были легкими 64,4 %, (n = 837), средняя степень тяжести заболевания, требующая госпитализации, отмечалась в 31,7 % (n = 411), и тяжелые случаи, требующие интенсивной терапии, составили 3,9 % (n = 50). Наиболее часто оцениваемыми лабораторными параметрами были количество тромбоцитов n = 43 (81 %) и С-реактивный белок n = 40 (76 %), другими часто используемыми маркерами, включая количество лимфоцитов, стали D-димер, протромбиновое время, АЧТВ и фибриноген. IL-6 и фактор фон Виллебранда (VWF) были оценены лишь у двух и одной беременной соответственно. Хотя фактор фон Виллебранда имеет такие же прогностические последствия, что и D-димер, специфичность тестирования, вероятно, ограничивает возможность его регулярного исследования в клинических условиях. Кроме того, известно, что VWF увеличивается на протяжении всей беременности, поэтому его трудно интерпретировать при COVID-19. В общей сложности 14 участников опроса (24 %) диагностировали ковид-ассоциированную коагулопатию (КАК) в своей группе пациентов с предполагаемой распространенностью 1 % среди всех беременностей с COVID-19 (20 из 1546). Из 20 случаев коагулопатии,

ассоциированной с COVID-19, осложнения включали тромботические события n = 7 (35 %), кровотечение n = 4 (20 %) или и то, и другое n = 2 (10 %). Лабораторные данные были схожи у пациенток как с КАК, так и без нее. Большинство респондентов определили тромбоцитопению n = 13 (65 %), повышенный уровень СРБ n = 17 (85 %) и повышенный уровень D-димера n = 16 (80 %) в популяции с КАК. Встречались как гиперфибриногенемия n = 6 (30 %), так и гипофибриногенемия n = 3 (15 %). Учитывая физиологическое увеличение фибриногена, связанное с беременностью, и корреляцию гипофибриногенемии (<2 г/л) с тяжелым послеродовым кровотечением, в этой ситуации авторы рекомендовали рассмотреть вопрос об исключении фибриногена. Высокая частота встречаемости повышенного уровня СРБ и D-димера у этих пациентов с коронавирусной инфекцией предполагает, что это является следствием воспаления, поскольку наблюдается также среди небеременных женщин с COVID-19.

Вопрос относительно использования антикоагулянтов относился только к подгруппе с диагностированной КАК. НМГ был единственным использованным антикоагулянтом и был назначен 90 % пациентов с КАК n = 18. Двое пациентов (10 %) не получали антикоагулянты. Сообщалось о тромбозе у 7 из 18 (39 %) пациентов, получавших НМГ. Тромбоз произошел в общей сложности у четырех пациентов при стандартной профилактической дозировке и у трех пациентов, получавших профилактическую дозу в зависимости от веса. Сообщалось также о серьезном послеродовом кровотечении и необходимости применения препаратов крови при введении НМГ (11 и 6 %, соответственно), хотя дальнейшая информация о перинатальном периоде недоступна. О дородовых кровотечениях не сообщалось, и у одного пациента (6 %) не было осложнений от НМГ.

Предпочтительная доза НМГ варьировалась в зависимости от тяжести заболевания. При тяжелом течении заболевания респонденты предпочли индивидуальный подход к антикоагулянтной терапии. Это включало использование антикоагулянтов в течение 6–12 недель после родов до

нормализации гемостатических параметров или в зависимости от статуса матери [177].

Таким образом, в различных исследованиях, изучающих гемостазиологические нарушения при коронавирусной инфекции у беременных женщин, на сегодняшний день нет единого мнения, что именно происходит: развивается ДВС-синдром или же это какой-то новый вид нарушения процессов свертывания крови, что приводит к трудности в выборе лечебной тактики из-за отсутствия стандартизованных значений параметров свертывания для диагностики коагулопатии при COVID-19 на фоне беременности.

В действующих на сегодняшний день методических рекомендациях по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19 в качестве мониторинга прокоагулянтной активности предлагается использовать параметры стандартной коагулограммы (МНО, АЧТВ, тромбиновое время и фибриноген). Однако данными многочисленных исследований было показано, что при КАК простой коагулограммы бывает недостаточно и некоторые ее параметры, как, например, АЧТВ, часто дают обратный результат и затрудняют адекватную оценку состояния системы гемостаза и своевременное проведение коррекции проводимой профилактики ТЭО.

Недостаточно информации об использовании антикоагулянтов у беременных, их дозировании при COVID-19 во время беременности. В связи с этим при COVID-19 на фоне беременности врачи назначают антикоагулянты, но даже, несмотря на проведение профилактической антикоагулянтной терапии, коагулопатия, связанная с COVID-19, во время беременности может привести к тромбозу.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методология исследования. Дизайн исследования

Исследование является ретроспективным наблюдательным, обсервационным. На первом этапе исследования с целью набора материала был выполнен анализ данных 230 историй болезней беременных пациенток, проходивших стационарное лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 в отделении для взрослого населения № 2 ковидного госпиталя ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина с 01.04. 2020 по 01.11.2021. По результатам первичного анализа данных литературы и собранного материала было установлено, что наиболее тяжело инфекция протекала у женщин, находившихся в третьем триместре беременности на момент инфицирования. В связи с этим было решено включить в исследование только пациенток, находившихся в третьем триместре беременности, для изучения влияния вируса на акушерские осложнения, тактику и исход родоразрешения, исход беременности и послеродовый период.

Критерии включения: лабораторно верифицированная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) НКИ COVID-19; III триместр беременности.

Критерии невключения: I и II триместры беременности; отсутствие лабораторного подтверждения НКИ COVID-19 методом ПЦР.

Согласно критериям включения, была отобрана основная исследуемая группа пациенток – 99 человек (Рисунок 1).

С целью определения степени оценки влияния НКИ COVID-19 на течение беременности и родов нами на 2-м этапе для сравнительного анализа полученных данных была набрана группа сравнения 1, в которую вошли беременные группы высокого риска, родоразрешенные в учреждении 3-го уровня – Перинатальном центре ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, в доковидный период (2018 г.). Нами изучены

акушерские осложнения, исход беременности, тактика и исход родоразрешения и послеродовый период в сравнении с пациентками высокой группы риска, не инфицированными COVID-19. Всего 100 человек. Критерии включения в данную группу: госпитализация и родоразрешение в стационаре 3-го уровня (Перинатальном центре ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина) до возникновения коронавирусной инфекции, третий триместр беременности, высокая группа риска в соответствие с Порядком оказания помощи 1130н.

Группу сравнения 2 составили 46 женщин с физиологической гестацией, состоявших на учете по беременности в доковидный период с 2014 по 2018 г. Данная группа была набрана с целью изучения данных анализов крови при нормальной беременности и сравнения с результатами исследований крови инфицированных женщин. Критерии включения: физиологическое течение беременности, наблюдение за беременными в доковидный период до возникновения новой коронавирусной инфекции.

В результате дальнейшего изучения пациентки основной группы были разделены по степени тяжести инфекции на три подгруппы: 1) с легким течением (n = 16), 2) со среднетяжелым течением (n = 73), 3) с тяжелым течением (n = 10).

Учитывая поставленные задачи исследования, в работе проанализированы в динамике изменения показателей общеклинического анализа крови, коагулограммы и биохимического анализов крови у беременных с COVID-19 в зависимости от тяжести течения инфекции и с учетом тромботических осложнений. Исходя из полученных данных созданы математические модели расчета риска развития тяжелой формы коронавирусной инфекции при беременности и прогнозирования тромбозов у беременных женщин на основании общеклинических данных исследований.

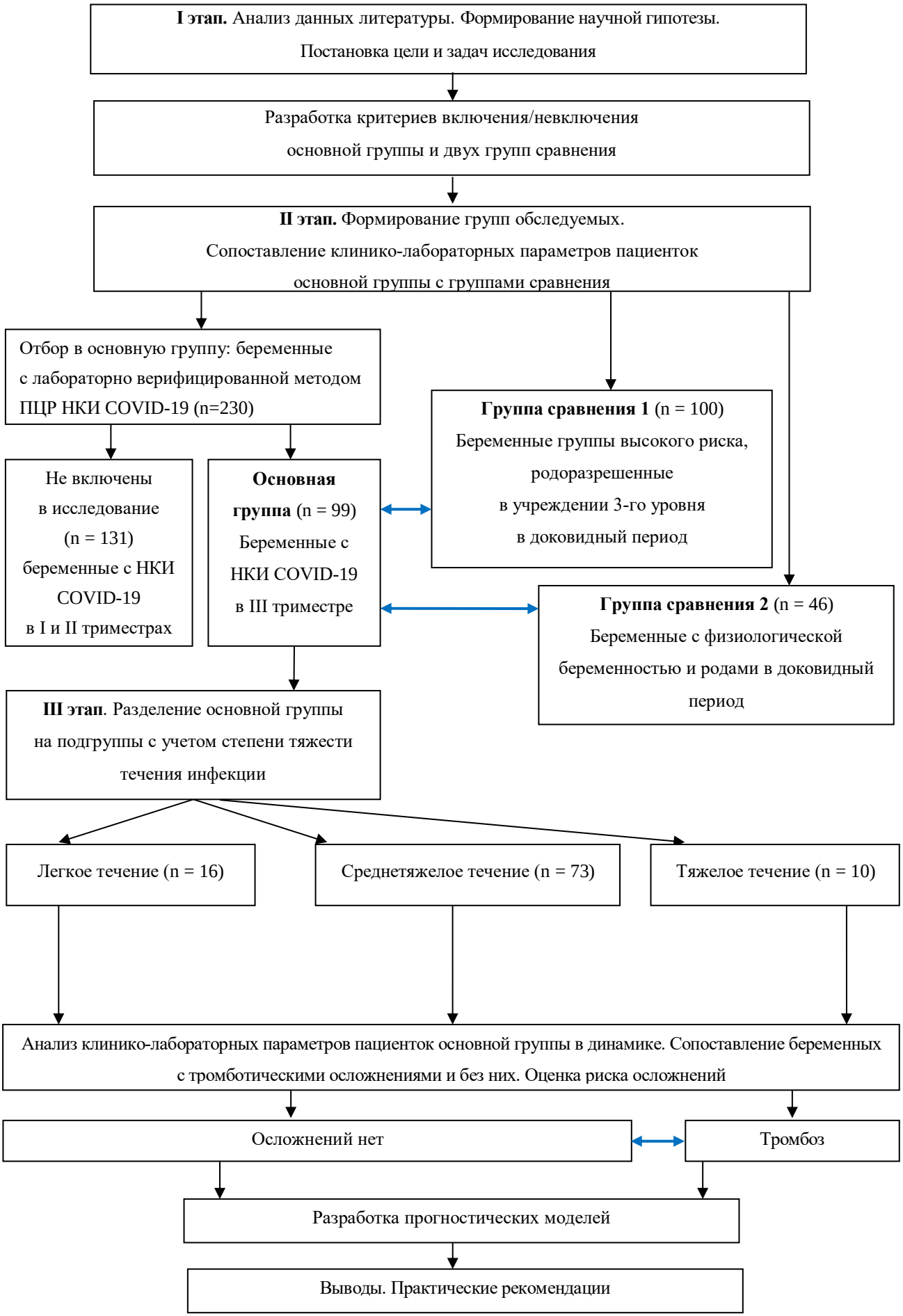


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

2.2 Общая характеристика исследуемых групп

В ходе исследования были использованы результаты молекулярно-генетического метода исследования (ПЦР), рентгенографического метода исследования (КТ органов грудной клетки), пульсоксиметрии, общеклинического и биохимического лабораторных исследований крови пациенток, стандартной коагулограммы, данные ультразвукового метода обследования, антропометрические и морфометрические данные пациенток, методы статистической обработки данных.

2.2.1 Основная исследуемая группа

Основную группу составили 99 беременных пациенток, находившихся на стационарном лечении в специализированном отделении для оказания помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией на базе ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина в 2020–2021 гг. в третьем триместре гестации. Срок беременности на момент госпитализации в специализированное отделение составил 33,9 (4) недели, медиана и квартили: 34 (30;37) недели. Факт инфицирования был подтвержден у всех женщин при помощи метода ПЦР.

2.2.2 Подгруппы в группе исследования

На II этапе все пациентки основной группы с учетом тяжести течения инфекции были разделены на подгруппы: 1) женщины с легким течением инфекции – 16 женщин, 2) женщины со среднетяжелым течением – 73 женщины и 3) пациентки с тяжелым течением инфекции – 10 женщин. Среди женщин с тяжелым течением инфекции было зафиксировано 2 случая материнской смертности, 2 случая сепсиса и 5 случаев тромбоза. В обеих случаях смертности у пациенток имелся тромбоз. Из 2 случаев сепсиса только у 1 женщины имелось тромботическое событие.

Среди женщин, включенных в исследование, были диагностированы тромбозы следующих локализаций: тромбоз вен верхних и нижних конечностей; массивная тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз селезеночной вены в воротах селезенки; тромб левого предсердия. Высокий риск ВТЭО был у 3 из 5 пациенток с тромбозами. Среди женщин со среднетяжелым и легким течением инфекции также имелись пациентки с высоким риском ВТЭО, однако тромбозов у них не было. В связи с этим в ходе исследования было принято решение о проведении анализа параметров крови, стандартно изучаемых у беременных в соответствии с действующими клиническими рекомендациями: клинического анализа крови с лейкоформулой, биохимического анализа крови, параметров гемостаза с целью выявления возможных прогностических маркеров тромботических осложнений как одних из самых опасных и в то же время характерных, по данным исследований, для коронавирусной инфекции. Кроме того, проведены динамический посуточный сравнительный анализ параметров крови с учетом наличия и отсутствия тромбоза и поиск корреляций выявленных изменений с моментом развития тромботических событий.

Возраст женщин с тромботическими осложнениями – 33,2 (28,5;37,5) лет, без осложнений – 31,5 (28,0;35,0) года статистически не различался ($p = 0,512$). ИМТ инфицированных женщин с тромбозами – 31,0 (30,5;37,0) кг/м^2 и без тромбозов – 30,0 (26,0;34,5) кг/м^2 статистически значимо не различались ($p = 0,165$).

2.2.3 Группа сравнения 1

Для сравнения осложнений и исходов беременности и родов была набрана группа сравнения из 100 беременных женщин высокого риска, удовлетворяющих критериям для определения этапности оказания медицинской помощи и направления беременных женщин в акушерские

стационары третьей А группы, согласно приказу 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», родоразрешенных в третьем триместре беременности в доковидный период (конец 2018 – начало 2019 года) в учреждении 3-й группы – Перинатальном центре ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина».

У всех беременных, составивших основную и сравниваемую группы, проводился сбор анамнестических данных. Были оценены: возраст беременной, наличие вредных привычек, образование, семейное положение, вид осуществляемой деятельности с разделением на: студентки, домохозяйки и работающие женщины. При оценке акушерско-гинекологического анамнеза отмечали количество беременностей (паритет), родов.

Набранные группы были сопоставимы по месту проживания, возрасту, семейному положению, паритету, профессиональной принадлежности, принадлежности к высокой группе риска развития акушерских осложнений, но имели статистически значимые различия по ИМТ, риску тромботических событий и сроку беременности на момент родов (Таблица 1).

Таблица 1 – Данные беременных по группам

Параметр	Основная группа Me(Q1;Q3)	Группа сравнения Me(Q1;Q3)	p-значение
Возраст (лет)	32,00 (28,00;35,00)	30,00 (26,50;34,00)	0,111
ИМТ (кг/м^2)	30,00 (26,00;33,00)	28,00 (25,00;31,00)	0,008
Риск ВТЭО (баллы)	3 (2;4)	2 (1;2)	<0,001
Срок беременности на момент родов (недели)	38 (37;39)	39 (38;40)	0,002

Продолжение Таблицы 1

Параметр	Основная группа Me(Q1;Q3)	Группа сравнения Me(Q1;Q3)	p-значение
Паритет *			
Первобеременные n (%)	38 (38,3)	44 (44)	0,508
Повторно-беременные/из них первородящие n (%)	61 (61,6)/ 26 (42,6)	56 (56)/18 (32,1)	0,508/ 0,540
Профессиональная принадлежность			
Студентки n (%)	18 (18,1)	21 (21)	0,747
Работающие женщины n (%)	35 (35,3)	41 (41)	0,500
Домохозяйки n (%)	46 (46,4)	38 (38)	0,286
Семейное положение			
Замужем n (%)	76 (76,7)	81 (81)	0,577
Не замужем n (%)	23 (23,2)	19 (19)	0,577

*Примечание. Качественные показатели сравнивались с применением критерия $\chi 2$ с поправкой Йейтса.

Подробно изучены сопутствующие экстрагенитальные заболевания. Согласно анамнестическим данным по количеству перенесенных и сопутствующих заболеваний, статистически значимо группы различались только по заболеваниям ЖКТ, нервной системы и глазным болезням с преобладанием количества всех случаев в группе сравнения (Таблица 2).

Таблица 2 – Перенесенные и сопутствующие заболевания беременных по группам

Сопутствующие заболевания	Основная группа	Группа сравнения	$\chi 2$ с поправкой Йейтса	p-значение
Заболевания ЖКТ n (%)	7 (7)	18 (18)	4,460	0,003

Продолжение Таблицы 2

Сопутствующие заболевания	Основная группа	Группа сравнения	$\chi 2$ с поправкой Йейтса	p-значение
Заболевания сердечно-сосудистой системы n (%) *	7 (7)	4 (4)	–	0,537
Заболевания легких n (%)*	3 (3)	7 (7)	0,916	0,333
Аллергические заболевания n (%)*	0	2 (2)	–	0,497
Заболевания глаз n (%)	10 (10,1)	38 (38)	19,659	0,000
Заболевания ЛОР-органов n (%)	7 (7)	15 (15)	2,425	0,119
Заболевания опорно-двигательной системы n (%)	6 (6)	6 (6)	0,078	0,779
Заболевания нервной системы n (%)	6 (6)	25 (25)	12,167	0,000
Сахарный диабет (не ГСД) n (%)*	1 (1)	2 (2)	–	1
Заболевания кожи n (%)*	0	4 (4)	–	0,121
Патология щитовидной железы n (%)	8 (8)	13 (13)	0,807	0,368
Эндокринные заболевания n (%)	8 (8)	10 (10)	0,050	0,822
Тромбофилия n (%)*	3 (3)	6 (6)	–	0,498
Заболевания мочевыводящих путей n (%)	18 (18,1)	30 (30)	3,178	0,074

Продолжение Таблицы 2

Сопутствующие заболевания	Основная группа	Группа сравнения	$\chi 2$ с поправкой Йейтса	p-значение
Варикоз вен нижних конечностей n (%)	6 (6)	7 (7)	<0,001	0,985
Инфекционные заболевания (кроме ОРВИ) n (%)	5 (5)	14 (14)	3,635	0,056
Анемия до беременности n (%) *	3 (3)	5 (5)	–	0,721
Заболевания молочных желез n (%)*	0	4 (4)	–	0,121
Гинекологические заболевания n (%)	16 (16,1)	30 (30)	4,610	0,031
Беременность наступила в результате ЭКО n (%)*	4 (4)	7 (7)	-	0,538

*Примечание. При значениях <5 применялся точный критерий Фишера.

В работе с данными инфицированных женщин оценивались данные анамнеза (время появления первых признаков заболевания и на какие сутки от начала заболевания пациентка была госпитализирована), осложнения течения данной беременности и родов, способы и сроки родоразрешения, рост и вес новорожденных, оценка по Апгар на 1-й и 5-й минуте, сроки выписки из родильного дома.

2.2.4 Группа сравнения 2

Для оценки показателей общеклинического анализа крови, коагулограммы и биохимического анализа крови была набрана группа

беременных с физиологической гестацией, в которую вошли 46 женщин, состоявших на учете по беременности в ООО «Консультативная клиника «Панацея» в доковидный период, с 2014 по 2018 год. Возраст женщин в группе сравнения 2 составил 30,00 (26,00;34,25) лет. Индекс массы тела (ИМТ) у здоровых пациенток составил 22,00 (20,00;23,00) кг/м^2. Риск ВТЭО – 0 (0;1) баллов. В исследование были включены данные анализов крови, взятых так же, как и у инфицированных женщин, в третьем триместре беременности. Срок беременности женщин на момент забора крови для общеклинического исследования составил 30,25 (28,88;33,70) нед., для исследования коагулограммы – 29,40 (27,58;30,13) нед., для биохимического исследования крови – 29,45 (27,58;30,20) нед. Исследования крови проводились в рамках стандарта ведения беременности в соответствии с приказом № 572 об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», действующим на момент наблюдения за течением беременности.

2.3 Лабораторные исследования крови

Учитывая, что все пациентки велись с учетом действующих клинических рекомендаций в соответствии с действующим порядком оказания помощи, мы поставили для себя задачу оценить вероятность прогнозирования риска тяжелого течения коронавирусной инфекции и серьезных осложнений с учетом общестандартных и доступных методов исследования. Проводился анализ параметров общеклинического анализа крови, коагулограммы и биохимического анализа крови.

2.3.1 Общеклинический анализ крови

В ходе исследования данных инфицированных женщин оценивались следующие параметры общеклинического анализа крови: гемоглобин, г/л; количество эритроцитов, $*10^9$/л; гематокрит, %; количество тромбоцитов, $*10^9$/л; тромбокрит, %; средний объем тромбоцита, фл; средний диаметр тромбоцита, %; число крупных тромбоцитов, *10/л; число крупных тромбоцитов, %; PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (показатель гетерогенности тромбоцитов), %; лейкоциты, *10/л; нейтрофилы, %; нейтрофилы количество, *10/л; лимфоциты, %; лимфоциты количество, *10/л. Приведенные параметры анализа крови инфицированных пациенток оценивались за весь период госпитализации методом простого сравнения усредненных данных основной группы и группы беременных с физиологической гестацией. Кроме того, были выполнены динамический посуточный анализ каждого показателя с учетом суток от начала заболевания и корреляционный анализ с целью поиска связи динамических изменений параметров общего анализа крови с эпизодом тромбообразования у инфицированных пациенток.

У пациенток из группы с физиологическим течением гестации были исследованы те же самые показатели. Кроме того, был проведен простой сравнительный анализ усредненных значений данных инфицированных пациенток с учетом факта наличия тромбоза с данными женщин из группы с физиологическим течением гестации.

2.3.2 Данные коагулограммы

У всех госпитализированных пациенток в исследованиях коагулограммы присутствовали данные: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), сек; МНО (международное нормализованное отношение); протромбиновое время, сек; протромбин по Квику, %;

фибриноген, г/л. Д-димер присутствовал в исследованиях крови не у всех инфицированных женщин, в связи с чем не был включен в исследование. Данные коагулограммы оценивались методом простого сравнения усредненных данных в выделенных подгруппах основной группы и посуточных изменений в динамике с учетом момента тромбообразования. Затем был выполнен поиск корреляций динамических изменений с сутками от момента заболевания и временем возникновения тромбоза. Проведен простой сравнительный анализ усредненных значений вышеуказанных показателей коагулограммы исследуемой группы с данными пациенток группы беременных с физиологическим течением гестации.

2.4 Данные биохимического анализа крови

В биохимическом исследовании крови инфицированных пациенток были оценены следующие показатели: общий белок, г/л; альбумин, г/л; глюкоза, ммоль/л; мочевина, ммоль/л; креатинин, мкмоль/л; АЛАТ (аланин-аминотрансфераза), ед./л; АСАТ (аспартат-аминотрансфераза), ед./л; коэффициент де Ритиса; КФК (креатинфосфокиназа), ед./л; ЛДГ (лактатдегидрогеназа), ед./л; билирубин общий, мкмоль/л; билирубин прямой, мкмоль/л; фибриноген, г/л; уровень СРБ (С-реактивный белок), г/л. Данные были разделены на группы по обменам: белковый – общий белок, альбумин, мочевина, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, фибриноген, СРБ; углеводный – глюкоза. Отдельно осуществлялась оценка показателей ферментов: АЛАТ, АСАТ, коэффициента де Ритиса, КФК, ЛДГ. Проводился простой сравнительный анализ исследуемых параметров биохимии крови в зависимости от факта наличия тромботических осложнений и степени тяжести заболевания (усредненные значения и посуточные изменения). Также был проведен корреляционный анализ динамики показателей с сутками заболевания и моментом развития тромбоза. В биохимическом анализе крови здоровых

беременных были исследованы общий белок, глюкоза, АЛАТ, АСАТ, мочевина, креатинин, билирубин общий и прямой. В связи с этим сравнение данных исследуемой группы и группы сравнения 2 проводилось только по указанным показателям.

2.5 Методы математического анализа

Программное обеспечение. Сбор и хранение данных осуществлялись в пакете Microsoft Excel 2016. Статистический анализ выполняли в специализированном пакете: IBM SPSS Statistics software Version 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA, лицензия № 5725-A54). Для ряда частных задач по математическому моделированию использовалось свободно распространяемое программное обеспечение с открытым исходным кодом (open source): R (версия 4.3.3) (https://r-project.org) и Python (версия 3.11) (https://www.python.org). Работу с консолью R проводили в графической оболочке, или интегрированной среде разработки RStudio 2024.02. Использовались следующие библиотеки R и Python: logistf, glmnet, caret, rms, rmda, pROC, ggplot2, dunn.test, openxlsx (R) и pandas, lifelines, scikit-learn (Python).

Организация данных для математической обработки. В настоящей работе использовали две различные формы представления данных и организации датасета.

Организация данных 1. При сборе данных из медицинской документации и их формализации для последующего анализа результаты каждого обследования каждой женщины располагались друг под другом (Таблица 3). Так, массив данных по основной группе пациенток состоит из 1544 строк-наблюдений по 99 беременным и 72 столбцов – изучаемых признаков.

Таблица 3 – Схематическое представление первого варианта организации данных

ФИО	№ исследования	Признак 1	Признак 2
Беременная 1	1	3	25
Беременная 1	2	5	24
Беременная 1	3	7	19
Беременная 2	1	8	26
Беременная 2	2	8	27
Беременная 2	3	10	23

Следует отметить, что у разных пациенток было разное количество обследований: от 7 до 66 в зависимости от продолжительности коронавирусной инфекции. В 80 % случаев число обследований не превышало 16. Каждому обследованию в файле данных соответствовала одна строка (запись).

Первый вариант представления данных использовался в настоящей работе для сопоставления основной группы с двумя группами сравнения и для сравнения различных подгрупп основной группы между собой.

Организация данных 2. Все сроки наблюдения каждой пациентки представлены в одной строке. Соответственно, массив данных по основной группе содержит 99 строк и 3700 столбцов-признаков (Таблица 4). Этот способ организации данных удобен для анализа динамики изменений лабораторных показателей с течением времени. Такую форму представления первичных данных применяли для построения прогностических моделей оценки тяжести состояния беременной и развития осложнений.

Таблица 4 – Схематическое представление второго варианта организации данных

ФИО	Признак 1.1	Признак 1.2	Признак 1.3	Признак 2.1	Признак 2.2	Признак 2.3
Беременная 1	3	5	7	25	24	19
Беременная 2	8	8	10	26	27	23

Статистический анализ. Перед выполнением статистических процедур у количественных признаков выявляли выбросы и оценивали соответствие распределения нормальному закону. Для этого использовали графоаналитический подход: изучали гистограммы распределения, рассчитывали показатели асимметрии и эксцесса, применяли критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Поскольку для многих признаков выявлены те или иные отклонения от нормальности, применяли непараметрические методы анализа.

Описательные статистики у количественных признаков представлены в виде медиан (Me) и квартилей (Q1;Q3). Анамнестические данные по заболеваниям, осложнениям, способам родоразрешения – абсолютными числами (n) и процентами (%).

Для сравнения групп использованы: U-критерий Манна – Уитни (для двух независимых выборок), ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с последующими апостериорными сравнениями по критерию Данна (для трех независимых выборок).

Сравнение качественных признаков проводилось с использованием критерия $\chi 2$ Пирсона (для бинарных признаков с поправкой Йетса либо с помощью точного критерия Фишера).

Для выявления взаимосвязей динамических изменений показателей анализов крови с сутками развития тромбозов выполнялся корреляционный анализ Спирмена (r).

Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Математическое моделирование. В качестве прогностических моделей в работе использованы различные варианты и модификации логистической регрессии. Особенности массива данных – гетерогенная многомерная панельная структура с редким бинарным исходом, высоким уровнем корреляции лабораторных признаков и индивидуальной длиной наблюдения – обусловили выбор регуляризованных и смещенно-корректных моделей. К ним относится логистическая регрессия Фирта (Firth logistic

regression), а также многоступенчатый подход, учитывающий как тяжесть заболевания, так и риск тромбоза. Регрессия Фирта основана на модификации функции логарифма правдоподобия, применяемой в «обычной» логит-регрессии с добавлением штрафного члена (пенализации). Такая модификация устраняет смещение оценок и гарантирует существование решения даже при крайне малом числе прогнозируемых событий, что и было в настоящем исследовании (5 % тромбозов). Для оценки устойчивости моделей применялась 5-кратная кросс-валидация и bootstrap (1000 итераций).

В качестве потенциальных предикторов – объясняющих независимых переменных – на входе в модели были использованы медианные значения клинико-биохимических показателей за несколько суток наблюдения. Данные предварительно стандартизовали, чтобы обеспечить сопоставимость регрессионных коэффициентов у разных лабораторных показателей друг с другом. Переменными отклика – прогнозируемыми событиями – в математических моделях были тяжесть течения COVID-19 у беременных и наличие у них тробмообразования.

Качество классификации оценивалось по площади под ROC-кривой (ROC-AUC), а также по площади под PR-кривой (PR-AUC). PR-кривая отражает соотношение между прогностической ценностью положительного результата (ПЦПР, или precision) и чувствительностью (sensitivity, или recall) и является более информативной, чем ROC-кривая, в случае несбалансированных классов – редких осложнений. Оптимальная пороговая вероятность (точка отсечения, cut off) рассчитывалась по двум критериям. Во-первых, по F1-критерию по формуле

$$F1 = 2 * (precision * recall) / (precision + recall). \quad (1)$$

Во-вторых, использовался критерий Юдена, равный сумме чувствительности и специфичности минус 1. То значение пороговой вероятности, при котором критерий Юдена или критерий F1 максимален, и является наилучшей точкой отсечения, обеспечивая достаточно высокое

качество классификации. В работе приведены показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов, общей точности прогноза (accuracy) в оптимальной по F1-критерию пороговой вероятности.

Графические иллюстрации качества прогноза представлены графиком калибровки модели и анализом решающих кривых. Калибровочные графики отражают качество классификации в разных диапазонах предсказанной вероятности. Модель тем лучше, чем ближе ее калибровка к диагонали. Анализ решающих кривых (Decision Curve Analysis, DCA) позволяет оценить клиническую полезность моделей классификации (net benefit), он учитывает последствия решений, принятых на основе модели.

Таким образом в работе использованы как традиционные статистическое методы для выявления различий между группами и тесноты взаимосвязей между признаками, так и продвинутые методы математического моделирования в условиях редких событий с последующей оценкой их устойчивости кросс-валидацией и бутстрепом.

Благодарим специалистов центра доказательной медицины и биостатистики СамГМУ за помощь в выборе методов статистической обработки данных и разработке математических моделей.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1.1 Анализ исходов и осложнений течения данной беременности и родов у пациенток с COVID-19 и неинфицированных беременных группы высокого риска

В ходе анализа осложнений течения данной беременности, родов и послеродового периода у пациенток с COVID-19 и неинфицированных беременных группы высокого риска установлено увеличение количества случаев анемии и частоты тромботических событий у инфицированных пациенток (Рисунок 2).

Анемия при беременности является одним из самых частых осложнений. Увеличение количества случаев анемии ($p < 0,001$) у пациенток с коронавирусной инфекцией возможно объяснить несколькими моментами. С одной стороны, само по себе состояние беременности увеличивает потребность организма женщины в железе как за счет увеличения собственных потребностей, так и за счет потребностей развивающегося плода [37, 26]. С другой стороны, коронавирусная инфекция также может служить причиной анемизации в результате как нарушения метаболизма железа из-за выраженных воспалительных процессов [90], так и гемолиза [91] и требует особого подхода в лечении [18]. Соответственно, инфицирование коронавирусной инфекцией на фоне беременности значительно повышает риски развития анемии [69]. Кроме того, была отмечена тенденция к увеличению частоты тромботических событий у инфицированных пациенток ($p = 0,068$), которые, вероятнее всего, являлись осложнением именно коронавирусной инфекции [176], и все случаи материнской смертности инфицированных женщин были только среди женщин с тромботическими осложнениями. Среди неинфицированных женщин случаев тромботических событий и материнской смертности не было.

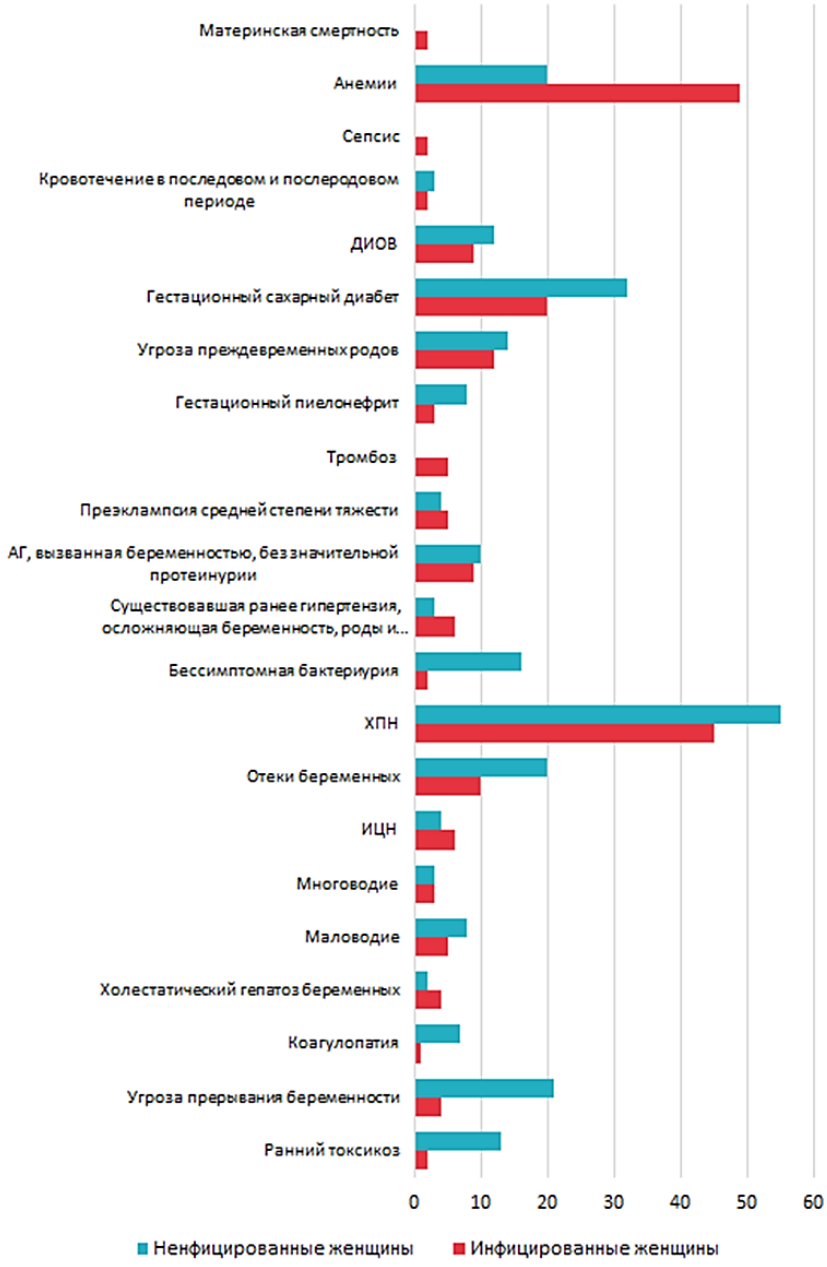


Рисунок 2 – Заболевания, осложнившие беременность, роды и послеродовый период (абс.) у пациенток высокой группы риска, не инфицированных COVID-19, и инфицированных пациенток

Для получения более ясного понимания всех возможных факторов развития того или иного осложнения родов и послеродового периода были также проанализированы заболевания, осложнившие течение данной беременности. Обращает на себя внимание, что установленный во время беременности диагноз «коагулопатия» встречался у семи пациенток высокой

группы риска и лишь у одной пациентки с COVID-19 (p = 0,073), который был установлен еще до момента инфицирования.

У инфицированных COVID-19 пациенток наиболее частыми осложнениями течения беременности были: хроническая плацентарная недостаточность (45 %), анемии (49 %, что более чем в 2 раза чаще, p<0,001), гестационный сахарный диабет (ГСД) (20 %). У неинфицированных пациенток высокой группы риска наиболее частыми осложнениями течения беременности был хроническая плацентарная недостаточность (55 %), гестационный сахарный диабет (32 %, p = 0,083) и анемии (20 %). Течение беременности осложнилось угрозой прерывания беременности (21 %, p<0,001), бессимптомной бактериурией (16 %, p = 0,001) и ранним токсикозом (13 %, p = 0,007).

Среди осложнений родов и послеродового периода обращает на себя внимание тот факт, что тромбозы и материнская смертность фиксировались только среди женщин с коронавирусной инфекцией. При проведении сравнительного анализа статистически значимой разницы по количеству случаев материнской смертности (p = 0,477) и тромбозам (p = 0,068) выявлено не было, однако все случаи тромбозов и материнской смертности были проанализированы, и установлено, что у всех погибших женщин после родов развился тромбоз. В связи с этим в ходе дальнейшего исследования было решено обратить особое внимание на тромботические события как наиболее частое и грозное, по данным литературы, осложнение COVID-19.

3.1.2 Анализ осложнений течения данной беременности и родов у пациенток с COVID-19 с учетом степени тяжести инфекции

При разделении инфицированных беременных на подгруппы по степени тяжести инфекционного процесса в ходе исследования было установлено, что в процентном соотношении наиболее частыми осложнениями были ХПН, анемия и ГСД. При этом чаще всего анемия и

ХПН отмечались среди пациенток с тяжелым течением, а ГСД – у женщин со среднетяжелым течением. При анализе историй болезни было установлено, что на момент госпитализации в инфекционное отделение диагноз ГСД был уже установлен врачом женской консультации. Таким образом, коронавирус никак не повлиял на развитие ГСД. И наличие ГСД, в свою очередь, не явилось фактором риска тяжелой формы заболевания. Наиболее грозные осложнения, такие как тромбоз и сепсис, отмечались только среди женщин с тяжелым течением инфекции. Также среди женщин с тяжелым течением инфекции были зафиксированы два случая материнской смертности, и при этом у обеих пациенток был тромбоз. По этим же осложнениям отмечалась наиболее выраженная статистически значимая разница между подгруппами женщин (Таблица 4).

Таблица 4 – Заболевания, осложнившие беременность, роды и послеродовый период у инфицированных женщин COVID-19, с учетом степени тяжести инфекции

Осложнение	Легкое, абс. (%) n = 16	Среднетяжелое, абс. (%) n = 73	Тяжелое, абс. (%) n = 10	$\chi 2$	p-значение
Ранний токсикоз	0 (0%)	2 (2,7%)	0 (0%)	0,73	0,695
Угроза прерывания беременности	0 (0%)	3 (4,1%)	1 (10%)	1,59	0,451
Коагулопатия	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,36	0,835
Холестатический гепатоз беременных	0 (0%)	3 (4,1%)	1 (10%)	1,59	0,451
Маловодие	2 (12,5%)	3 (4,1%)	0 (0%)	2,52	0,283
Многоводие	0 (0%)	2 (2,7%)	1 (10%)	3,7	0,157
ИЦН	3 (18,75%)	2 (2,7%)	1 (10%)	6,21	0,044
Отеки беременных	3 (18,75%)	7 (9,6%)	0 (0%)	2,46	0,291
ХПН	7 (43,75%)	33 (45,2%)	5 (50%)	0,1	0,949
Бессимптомная бактериурия	0 (0%)	2 (2,7%)	0 (0%)	0,73	0,695

Продолжение Таблицы 4

Осложнение	Легкое, абс. (%) n = 16	Среднетяжелое, абс. (%) n = 73	Тяжелое, абс. (%) n = 10	χ2	p-значение
Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	0 (0%)	6 (8,2%)	0 (0%)	2,27	0,320
АГ, вызванная беременностью, без значительной протеинурии	3 (18,75%)	6 (8,2%)	0 (0%)	2,87	0,237
Преэклампсия средней степени тяжести	0 (0%)	3 (4,1%)	0 (0%)	1,1	0,576
Тромбоз	0 (0%)	0 (0%)	5 (50%)	46,87	<0,001
Гестационный пиелонефрит	0 (0%)	2 (2,7%)	1 (10%)	2,174	0,337
Угроза преждевременных родов	4 (25%)	8 (10,9%)	0 (0%)	3,96	0,137
Гестационный сахарный диабет	2 (12,5%)	16 (22%)	2 (20%)	0,72	0,696
ДИОВ	1 (6,25%)	8 (10,9%)	0 (0%)	1,46	0,480
Кровотечение в последовом и послеродовом периоде	0 (0%)	2 (2,7%)	0 (0%)	0,73	0,695
Сепсис	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	18,17	<0,001
Анемии	8 (50%)	32 (43,8%)	9 (90%)	7,5	0,023
Материнская смертность	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	18,17	<0,001

В связи с этим было принято решение более углубленного изучения изменений в стандартных анализах крови у инфицированных женщин, прописанных в клиническими рекомендациях, с целью поиска возможных прогностических маркеров риска развития тромботических осложнений как наиболее опасных и характерных для коронавирусной инфекции.

3.2.1 Анализ сроков и способов родоразрешения пациенток с COVID-19 и неинфицированных беременных группы высокого риска

Для оценки влияния коронавирусной инфекции на сроки и способы родоразрешения был выполнен анализ частоты оперативных и самопроизвольных родов у инфицированных женщин и пациенток высокой группы риска, родоразрешенных в доковидный период в том же учреждении 3-го уровня (Перинатального центра ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина»).

При исследовании способа родоразрешения статистически значимых различий в частоте самопроизвольных родов и операции кесарево сечение у женщин с коронавирусной инфекцией и у пациенток из группы сравнения выявлено не было (Таблица 5).

Среди инфицированных женщин количество преждевременных родов составило 15 случаев и превышало почти в 2 раза число случаев в группе сравнения (8 преждевременных родов), однако в ходе исследования было установлено, что данные различия статистически не значимы. При этом все преждевременные роды у инфицированных пациенток были оперативными по экстренным показаниям: дистрессу плода на фоне нарастающей дыхательной недостаточности у матери. Самопроизвольных преждевременных родов у инфицированных пациенток в исследуемой группе не было. Таким образом, причина преждевременного родоразрешения на фоне коронавирусной инфекции – ухудшение состояния матери, которое неизбежно сопровождается снижением компенсаторных возможностей и ухудшением состояния плода, требующими немедленного оказания помощи.

Таблица 5 – Сроки и способы родоразрешения пациенток с COVID-19 и неинфицированных беременных группы высокого риска

Родоразрешение	Пациентки с COVID-19 n = 99	Неинфицированные женщины n = 100	$\chi 2$	p-значение
Срочные роды	84	92	– 1,84	– 0,175
Преждевременные роды	15	8		
Самопроизвольные роды	51	54	0,12	0,725
Кесарево сечение	48	46		
Плановое кесарево сечение	23	30	0,32	0,981
Экстренное кесарево сечение	25	16	0,16	1,995

При оценке показаний к оперативному родоразрешению на фоне инфекции значимых различий в количестве плановых и экстренных операций выявлено не было, однако незначительно преобладали все же экстренные оперативные роды.

3.2.2 Анализ сроков и способов родоразрешения пациенток с COVID-19 с учетом степени тяжести инфекции

При проведении анализа частоты кесарева сечения и самопроизвольных родов с учетом степени тяжести инфекционного процесса было установлено, что частота оперативного родоразрешения в подгруппе пациенток с тяжелым течением была выше и составила 90 % от всего числа родов в данной подгруппе (Таблица 6).

Таблица 6 – Сроки и способы родоразрешения пациенток с COVID-19 с учетом степени тяжести инфекции

Родоразрешение	Беременные с COVID-19 с разделением по степеням тяжести, n = 99			χ2	p-значение
	Легкое, n = 16 (% от числа всех родов в данной подгруппе)	Среднетяжелое, n = 73 (% от числа всех родов в данной подгруппе)	Тяжелое, n = 10 (% от числа всех родов в данной подгруппе)		
Срочные	16 (100%)	63 (87%)	2 (20%)	30,23	<0,001
Преждевременные	0 (0%)	10 (13%)	8 (80%)		
Самопроизвольные роды	10 (62,5%)	40 (54,7%)	1 (10%)	7,99	0,018
Кесарево сечение	6 (37,5%)	33 (45,3%)	9 (90%)		
Плановое кесарево сечение	5 (83%)	18 (54%)	0 (0%)	11,88	0,003
Экстренное кесарево сечение	1 (16%)	15 (45%)	9 (100%)		

При анализе показаний к оперативным родам у инфицированных пациенток было установлено, что все операции были выполнены по экстренным показаниям. У женщин с легким и среднетяжелым течением преобладали плановые операции. Также был проведен анализ сроков родоразрешения у инфицированных пациенток с учетом тяжести инфекционного процесса. Наибольший процент числа преждевременных родов был зафиксирован среди женщин с тяжелой формой заболевания. У пациенток с легким течением преждевременных родов не было.

3.3.1 Состояние новорожденных детей от инфицированных женщин в сравнении с детьми, рожденными в доковидный период

При сравнении оценки состояния новорожденных по Апгар от инфицированных и неинфицированных женщин статистически значимые различия были зафиксированы на 1-й минуте. На 5-й минуте данные статистически значимо не отличались (Таблица 7). При исследовании состояния новорожденных детей для выявления случаев тяжелой асфиксии решено было разделить всех новорожденных на две группы: менее 6 баллов по Апгар – тяжелая асфиксия и более 6 баллов – легкая и среднетяжелая асфиксия [59].

Тяжелая асфиксия в 1-ю минуту после рождения чаще фиксировалась у новорожденных от инфицированных женщин, однако к 5-й минуте состояние детей в исследуемых группах не отличалось.

Таблица 7 – Оценка новорожденных по Апгар

Баллы	Основная группа Абс. (%) n = 100 (100%)	Группа сравнения Абс. (%) n = 100 (100%)	$\chi 2$	p-значение
6 и менее баллов на 1-й минуте	20 (20%)	6 (6%)	7,63	0,005
6 и менее баллов на 5-й минуте	5 (5%)	3 (3%)	0,54	0,462

При исследовании состояния новорожденных детей COVID-19 не оказал статистически значимого влияния на сроки выписки из родильного дома (Таблица 8).

Диагноз «задержка развития плода» (ЗРП) антенатально был установлен у трех инфицированных пациенток и во всех случаях совпал с гипотрофией новорожденного. У неинфицированных женщин антенатально было диагностировано 11 случаев ЗРП, постнатально у 15 детей был выставлен диагноз «гипотрофия».

Таблица 8 – Выписка новорожденных из родильного дома

Выписка новорожденных из родильного дома	Основная группа Абс. (%) n = 100 (100%)	Группа сравнения Абс. (%) n = 100 (100%)	χ2	p-значение
Выписан домой	78 (78%)	76 (76%)	0,09	0,763
Переведен на 2-й этап выхаживания	22 (22%)	24 (24%)		

3.3.2 Состояние новорожденных детей от инфицированных женщин с учетом степени тяжести новой коронавирусной инфекции

При проведении сравнения оценки состояния новорожденных детей по Апгар от инфицированных женщин с учетом степени тяжести было установлено, что группы статистически значимо различались: низкая оценка по шкале Апгар и на 1-й, и на 5-й минуте, соответствующая тяжелой степени асфиксии, наиболее часто встречалась среди детей, рожденных от женщин с тяжелой формой COVID-19 (Таблица 9).

Таблица 9 – Оценка новорожденных по Апгар в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у матери

Баллы	Беременные с COVID-19 с разделением по степеням тяжести			χ2	p-значение
	Легкое, n (% от всех новорожденных)	Среднетяжелое, n (% от всех новорожденных)	Тяжелое, n (% от всех новорожденных)		
6 и менее баллов на 1-й минуте	4 (25%)	9 (12%)	7 (70%)	18,72	0,0001
6 и менее баллов на 5-й минуте	0 (0%)	2 (2,7%)	3 (30%)	14,82	0,0006
Число детей	16	74	10	–	

При исследовании зависимости сроков выписки новорожденных из родильного дома в зависимости от степени тяжести инфекции у матери было установлено, что степень тяжести инфекции оказала влияние на состояние детей. Так, наиболее часто на второй этап выхаживания попадали дети от матерей с тяжелой формой COVID-19. При наличии легкой формы инфекции у матери все новорожденные были выписаны домой (Таблица 10).

Таблица 10 – Выписка новорожденных из родильного дома в зависимости от степени тяжести течения COVID-19 у матери

Выписка новорожденных из родильного дома	Матери с COVID-19 с разделением по степеням тяжести			$\chi 2$	p-значение
	Легкое, n (% от всех новорожденных)	Среднетяжелое, n (% от всех новорожденных)	Тяжелое, n (% от всех новорожденных)		
Выписан домой	16 (100%)	60 (82,2%)	2 (20%)	24,53	<0,001
Переведен на 2-й этап выхаживания	0 (0%)	13 (17,8%)	8 (80%)	25,76	<0,001
Число детей	16	74	10		

При изучении сроков родоразрешения было установлено, что все дети от матерей с тяжелой формой COVID-19 были недоношенными, и поэтому, вероятной причиной перевода могла быть именно незрелость. Среди женщин со среднетяжелой формой заболевания 6 из 13 детей, переведенных на второй этап выхаживания, были рождены раньше срока.

Диагноз «задержка роста плода» антенатально был установлен у двух инфицированных пациенток со среднетяжелой формой COVID-19, и двум детям был установлен диагноз «гипотрофия», однако постнатально подтвердился только один случай. Среди пациенток с тяжелой формой инфекции ни одной беременной не был выставлен диагноз ЗРП. Постнатально одному ребенку был установлен диагноз гипотрофия.

3.4 Показатели периферической крови

3.4.1 Сравнительный анализ показателей периферической крови у пациенток, инфицированных COVID-19, и у здоровых беременных

При сравнении средних значений параметров периферической крови инфицированных COVID-19 пациенток за весь период наблюдения с данными здоровых беременных, без учета факта наличия тромбоза, статистически значимые различия были установлены по следующим параметрам: у женщин с COVID-19 отмечался более низкий уровень гемоглобина ($p < 0,001$) и гематокрита ($p < 0,001$), при этом количество эритроцитов не отличалось ($p = 0,191$). Среди параметров мегакариоцитарного ростка отличия были выявлены в среднем объеме тромбоцита: у инфицированных пациенток объем тромбоцитов был больше ($p = 0,002$). В параметрах белой крови у инфицированных женщин была выявлена лимфопения, как в процентном соотношении ($p = 0,008$), так и в абсолютных значениях ($p = 0,005$), и более высокие значения нейтрофилов в % ($p = 0,001$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, и у здоровых беременных

Показатель анализа крови	Инфицированные COVID-19 женщины Me (Q_1; Q_3)	Здоровые женщины Me (Q_1; Q_3)	p-значение
Гемоглобин, г/л	105,0 (94,0;114,0)	116,0 (110,0;125,0)	<0,001
Эритроциты, *10^9/л	3,72 (3,40;4,09)	3,79 (3,60;4,06)	0,191
Гематокрит, %	30,4 (27,5;32,9)	34,10 (32,38;35,83)	<0,001
Количество тромбоцитов,*10^9/л	208,0 (159,0;264,0)	222,5 (186,0;250,5)	0,183
Тромбокрит, %	0,22 (0,17;0,27)	0,21 (0,14;0,25)	0,167
Средний объем тромбоцита, фл	10,3 (9,4;11,2)	9,9 (7,30;10,75)	0,002
Распределение тромбоцитов по объему (PDW), %	16,0 (15,7;16,4)	16,2 (13,1;16,9)	0,841

Продолжение Таблицы 11

Показатель анализа крови	Инфицированные COVID-19 женщины Me (Q1; Q3)	Здоровые женщины Me (Q1; Q3)	p-значение
Лейкоциты, *10^9/л	8,90 (6,95;11,90)	9,15 (7,76;10,32)	0,963
Нейтрофилы, %	77,1 (68,8;84,5)	71,9 (66,4;75,6)	0,001
Нейтрофилы колич., *10^9/л	7,0 (5,1;9,7)	6,44 (5,36;7,62)	0,151
Лимфоциты, %	16,3 (10,6;22,83)	19,65 (16,13;23,25)	0,008
Лимфоциты колич.,*10^9/л	1,4 (0,9;2,0)	1,6 (1,3;2,15)	0,005

3.4.2 Сравнительный анализ показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом тяжести инфекционного заболевания

Для сравнения усредненных значений показателей общего анализа крови с учетом степени тяжести инфекционного заболевания был выполнен ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с последующим межгрупповым сравнением по критерию Данна (Таблица 12).

Таблица 12 – Показатели периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом степени тяжести инфекции

Показатели крови	Гр. 1 легкое течение Me (Q1; Q3)	Гр. 2 средне-тяжелое течение Me (Q1; Q3)	Гр. 3 тяжелое течение Me (Q1; Q3)	p К–У*	p 1–2*	p 1–3*	p 2–3*
Гемоглобин, г/л	108,00 (100,00; 112,00)	108,00 (94,00; 116,00)	100,00 (92,00; 111,00)	0,030	1,000	0,186	0,034
Эритроциты, *10^9/л	3,68 (3,39; 4,00)	3,89 (3,52; 4,20)	3,49 (3,23; 3,83)	<0,001	0,063	0,022	<0,001
Гематокрит, %	30,70 (28,18; 32,30)	30,80 (27,70; 33,20)	29,30 (27,10; 31,90)	0,125	-	-	-
Тромбоциты, *10^9/л	180,00 (152,00; 230,00)	212,00 (166,00; 269,00)	211,00 (145,00; 273,00)	0,061	0,061	0,318	0,987

Продолжение Таблицы 12

Показатели крови	Гр. 1 легкое течение Me (Q1; Q3)	Гр. 2 средне-тяжелое течение Me (Q1; Q3)	Гр. 3 тяжелое течение Me (Q1; Q3)	p К–У*	p 1–2*	p 1–3*	p 2–3*
Тромбокрит, %	0,20 (0,17; 0,23)	0,22 (0,17; 0,27)	0,22 (0,16; 0,29)	0,189	-	-	-
Средний объем тром-боцита, фл	10,60 (9,85; 11,50)	10,10 (9,20; 11,00)	10,60 (9,80; 11,60)	0,001	0,041	1,0	0,003
PDW %	16,10 (15,83; 16,40)	15,90 (15,70; 16,20)	16,30 (15,80; 16,60)	<0,001	0,12	0,641	<0,001
Число крупных тромбоцитов, *10^9/л	76,00 (62,50; 88,50)	79,00 (65,00; 99,00)	80,50 (65,50; 103,00)	0,596	-	-	-
Число крупных тромбоцитов, %	43,30 (35,20; 47,60)	38,60 (30,90; 44,60)	40,50 (34,80; 47,40)	0,015	0,081	1,0	0,062
Лейкоциты, *10^9/л	8,40 (6,60; 10,80)	8,50 (6,80; 10,90)	10,70 (7,90; 13,15)	<0,001	1,0	0,009	<0,001
Нейтрофилы, %	71,70 (66,30; 78,30)	74,90 (67,30; 81,60)	82,85 (73,43; 88,33)	<0,001	0,659	<0,001	<0,001
Нейтрофилы колич., *10^9/л	6,10 (4,30; 8,70)	6,50 (4,80; 8,10)	8,78 (6,55; 11,65)	<0,001	0,555	<0,001	<0,001
Лимфоциты, %	21,95 (15,08; 26,45)	18,90 (12,70; 23,78)	11,05 (7,43; 17,45)	<0,001	0,192	<0,001	<0,001
Лимфоциты колич., *10^9/л	1,80 (1,40; 2,18)	1,50 (1,10; 2,00)	1,10 (0,70; 1,80)	<0,001	0,143	<0,001	<0,001

*Примечание: p К–У — уровень значимости по результатам рангового дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса, p 1–2, p 1–3, p 2–3 – межгрупповые сравнения по критерию Данна.

В результате данного сравнения было установлено, что у пациенток с тяжелым течением заболевания отмечались снижение количества эритроцитов и лимфоцитов, повышение уровня лейкоцитов, более высокие значения нейтрофилов, как в абсолютных значениях, так и в процентном соотношении, и более высокие цифры показателя распределения тромбоцитов по объему.

3.4.3 Сравнительный анализ показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования и у здоровых беременных

В связи с тем, что тромбозы были единственным осложнением, встречавшимся только у инфицированных женщин, все пациентки исследуемой группы были разделены по признаку наличия/отсутствия тромбоза на две подгруппы. Поскольку в ходе изучения анамнестических данных было установлено, что при оценке риска ВТЭО высокий риск фиксировался среди женщин с легким течением и у пациенток с тяжелой формой отмечались случаи умеренного риска тромбозов, было решено провести анализ показателей крови без учета тяжести течения инфекции (Таблица 13).

Таблица 13 – Показатели периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта тромбообразования и у здоровых беременных

Показатель анализа крови	Инфицированные пациентки без тромбоза Me (Q_1; Q_3)	Инфицированные пациентки с тромбозом Me (Q_1; Q_3)	Здоровые женщины Me (Q_1; Q_3)	Без тромбоза/ здоровые р-значение	С тромбозом/ здоровые р-значение
Гемоглобин, г/л	107,0 (95,0;115,0)	99,50 (90,2;109,7)	116,0 (110,0;125,0)	<0,001	<0,001
Эритроциты, *10^9/л	3,8 (3,48;4,13)	3,43 (3,18;3,7)	3,79 (3,6;4,06)	0,868	<0,001

Продолжение Таблицы 13

Показатель анализа крови	Инфициро-ванные пациентки без тромбоза Me (Q_1; Q_3)	Инфициро-ванные пациентки с тромбозом Me (Q_1; Q_3)	Здоровые женщины Me (Q_1; Q_3)	Без тром-боза/ здоровые р-зна-чение	С тром-бозом/ здоровые р-зна-чение
Гематокрит, %	30,7 (27,9;33,1)	29,0 (26,23;31,08)	34,1 (32,38;35,83)	<0,001	<0,001
Количество тромбоцитов, *10^9/л	211,0 (163,0;268,0)	196,0 (130,25;254,0)	222,5 (186,0;250,5)	0,335	0,022
Тромбокрит, %	0,22 (0,17;0,27)	0,21 (0,15;0,27)	0,21 (0,14;0,25)	0,101	0,792
Средний объем тромбоцита, фл	10,2 (9,4;11,1)	10,7 (9,7;11,8)	9,9 (7,3;10,75)	0,007	<0,001
Распределение тромбоцитов по объему, %	15,9 (15,7;16,3)	16,3 (15,8;16,5)	16,2 (13,1;16,9)	0,979	0,446
Лейкоциты, *10^9/л	8,60 (6,85;11,35)	10,55 (7,63;13,15)	9,15 (7,76;10,32)	0,521	0,021
Нейтрофилы, %	75,1 (67,9;82,6)	84,3 (78,7;88,5)	71,9 (66,4;75,6)	0,013	<0,001
Нейтрофилы колич., *10^9/л	6,6 (4,8;8,7)	8,85 (6,7;12,15)	6,44 (5,36;7,62)	0,605	<0,001
Лимфоциты, %	18,1 (12,3;23,7)	10,6 (7,2;15,1)	19,65 (16,13;23,25)	0,132	<0,001
Лимфоциты колич., *10^9/л	1,5 (1,1;2,0)	1,0 (0,7;1,8)	1,6 (1,3;2,15)	0,039	<0,001

При сравнении данных пациенток с тромбозами статистически значимые различия были выявлены по всем изучаемым параметрам, за исключением тромбокрита и распределения тромбоцитов по объему.

3.4.4 Сравнительный анализ показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Оценивая усредненные показатели периферической крови в группах беременных женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию без

последующих тромбозов, и со свершимся в последующем тромбозом, нами установлены следующие особенности: при нормальном абсолютном количестве лейкоцитов – более высокий их уровень, повышение нейтрофилов и снижение уровня лимфоцитов в группе женщин с последующим тромбозом. По данным литературы, лейкоцитоз не характерен для коронавирусной инфекции, и у инфицированных пациентов часто фиксировалась лимфопения, особенно при тяжелом течении, в связи с чем, некоторые авторы даже предлагают рассматривать лимфопению как предиктор неблагоприятных исходов заболевания [137]. Повышение уровня нейтрофилов у пациенток с тромбозами также поддается логическому объяснению. Нейтрофилы принимают активное участие в процессе формирования тромба [19].

Обращают на себя внимание более низкий уровень гемоглобина, гематокрита и снижение количества эритроцитов ниже нормы у пациенток с развившимися в ходе заболевания тромбозами. Учитывая тот факт, что тромбозы развивались у пациенток с тяжелым течением инфекции, наличие анемии связано с более выраженным воспалением. Данные количества тромбоцитов и тромбокрит статистически не различались. Число крупных тромбоцитов было выше у женщин без тромботических осложнений, а показатель распределения тромбоцитов по объему и средний объем тромбоцита был больше у женщин с тромбозами. Предположительно, данное явление можно объяснить тем, что в обеих группах был усилен процесс тромбоцитопоэза и в периферической крови появлялись юные формы тромбоцитов. Еще одна возможная причина данного явления – это повышенная активность тромбоцитов, в результате которой механический анализатор принимает тромбоциты, объединенные в конгломераты в результате гиперактивации, за крупные тромбоциты (Таблица 14).

Таблица 14 – Усредненные значения показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта тромбообразования

Показатель анализа крови	Тромбозов не было n = 94 Me (Q_1; Q_3)	Тромбозы были n = 5 Me (Q_1; Q_3)	P-значение
Эритроциты, *10^9/л (N 3,8;5,3)	3,80 (3,48;4,13)	3,43 (3,18;3,70)	<0,001
Гемоглобин, г/л (N 117;155)	107,00 (95,00;115,00)	99,50 (90,25;109,75)	0,002
Гематокрит, % (N 35;45)	30,70 (27,90;33,10)	29,00 (26,23;31,08)	0,001
Тромбоциты, *10^9/л (N 150;400)	157,50 (128,00;195,25)	182,50 (155,00;184,50)	0,550
Тромбокрит, % (N 0,15;0,4)	0,22 (0,17;0,27)	0,21 (0,15;0,27)	0,100
Средний объем тромбоцита, фл (N 7,5;12,4)	10,20 (9,40;11,10)	10,70 (9,70;11,80)	0,017
Распределение тромбоцитов по объему, % (N 10;20)	15,90 (15,70;16,30)	16,30 (15,80;16,50)	<0,001
Число крупных тромбоцитов, *10^9/л (N 30;90)	81,00 (66,00;102,00)	73,00 (59,00;96,00)	0,039
Лейкоциты, *10^9/л (N 4,5;11,0)	8,60 (6,85;11,35)	10,55 (7,63;13,15)	0,001
Нейтрофилы колич., *10^9/л (N 1,56;6,13)	6,60 (4,80;8,70)	8,85 (6,70;12,15)	<0,001
Нейтрофилы, % (N 48;78)	75,10 (67,90;82,60)	84,30 (78,70;88,50)	<0,001
Лимфоциты, % (N 19;37)	18,10 (12,30;23,70)	10,60 (7,20;15,10)	<0,001
Лимфоциты колич., *10^9/л (N 1,18;3,74)	1,50 (1,10;2,00)	1,00 (0,70;1,80)	<0,001

3.4.5 Посуточный сравнительный анализ показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

С целью динамического анализа параметров крови на протяжении всего периода госпитализации проведен посуточный сравнительный анализ показателей крови в подгруппах инфицированных женщин с тромбозами и без тромбозов. В связи с тем, что пациентки поступали на стационарное лечение не в первый же день заболевания и анализы крови брались в самые разные дни госпитализации, а количество койко-дней сильно варьировало (от 6 до 65 дней), решено было разбить период наблюдения на отрезки: 1–5-е сутки болезни, 6–8-е сутки, 9–11-е сутки, 12–15-е сутки, 16–23-и сутки и 24–72-е сутки от момента появления первых признаков заболевания.

При проведении посуточного анализа динамики показателей красной крови в исследуемых подгруппах (Таблица 15) было выявлено следующее: самые низкие значения количества эритроцитов у пациенток без тромбозов и с наличием тромботических осложнений были зафиксированы после 24-х суток от начала заболевания, что вероятнее всего объясняется тем, что столь длинный период госпитализации был у женщин с тяжелым течением инфекции. Посуточный анализа гемоглобина в исследуемых группах выявил самые низкие значения медианы на 9–10-е сутки заболевания. К 16–23-м суткам заболевания в группе женщин с тромбозами значения гемоглобина были выше, чем в группе беременных без осложнений. Однако, к 24-м суткам уровень гемоглобина у пациенток с тромбозами снова стал ниже, чем у пациенток без тромбозов ($p = 0,009$). Динамика гематокрита в группе женщин без тромбозов была без резких колебаний на протяжении всего периода. В группе женщин с тромбозами в период с 16-х по 23-и сутки было отмечено резкое повышение значений гематокрита с последующим его снижением после 24-х суток. Момент развития тромботических осложнений пришелся именно на период с 16-х по 23-и сутки болезни. В связи с этим,

возможно, колебание гемоглобина и гематокрита объясняется состоянием гемоконцентрации на фоне гиперкоагуляционного состояния.

Таблица 15 – Посуточная динамика показателей красной крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Сутки от начала заболе-вания	Эритроциты, $\times 10^9$/л Me (Q_1; Q_3)		Гематокрит, % Me (Q_1; Q_3)		Гемоглобин, г/л Me (Q_1; Q_3)	
	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5
	Нормальные значения 3,8–5,3		Нормальные значения 35–45		Нормальные значения 117–155	
6–8	3,90 (3,47; 4,13)	3,32 (3,04; 3,87)	31,45 (27,73; 33,30)	27,35 (24,75; 30,40)	109,00 (94,00; 117,00)	94,50 (85,50; 107,25)
	p = 0,078		p = 0,092		p = 0,153	
9–11	3,78 (3,43; 4,21)	3,42 (3,21; 3,58)	30,00 (26,60; 32,40)	28,70 (24,65; 31,05)	102,00 (91,50; 114,00)	92,00 (86,50; 107,00)
	p = 0,032		p = 0,272		p = 0,238	
12–15	3,73 (3,47; 4,07)	3,77 (3,22; 4,09)	30,40 (27,80; 32,80)	29,00 (25,50; 35,10)	106,50 (96,25; 114,00)	101,00 (87,00; 125,00)
	p = 0,459		p = 0,610		p = 0,644	
16–23	3,86 (3,50; 4,16)	3,59 (3,37; 4,31)	31,10 (28,60; 33,60)	31,30 (28,60; 34,70)	108,00 (98,00; 117,00)	110,00 (99,00; 122,00)
	p = 0,346		p = 0,458		p = 0,334	
24–72	3,61 (3,37; 4,25)	3,34 (3,03; 3,55)	31,30 (28,30; 33,05)	28,45 (25,85; 30,18)	106,00 (95,00; 114,50)	97,00 (89,25; 104,50)
	p = 0,006		p = 0,003		p = 0,009	

При сравнительном анализе числа тромбоцитов каждые трое суток заболевания установлено, что к 12–15-м суткам в группе пациенток с тромботическими осложнениями намечается тенденция к снижению уровня тромбоцитов (p = 0,075). На 16–23-и сутки средний уровень количества тромбоцитов достигает значений, соответствующих тромбоцитопении. К 24-м суткам заболевания отмечается восстановление показателя тромбоцитов.

Изменение количества тромбоцитов в группе пациенток с тромбозами в зависимости от суток заболевания закономерно также отразилось и в показателе тромбокрита. В обеих группах к 16–23-м суткам показатель тромбокрита у пациенток с тромбозами достоверно был ниже уровня границы нормы. На 24-е сутки тромбокрит восстанавливался до нормальных значений. Снижение количества тромбоцитов и, соответственно, тромбокрита, вероятнее всего, объясняется возникновением тромбоцитопении потребления, когда в момент тромбоза тромбоциты из кровяного русла уходят на формирование тромба.

При проведении сравнения среднего объема тромбоцита в обеих группах выявлена тенденция к его увеличению к 16–23-м суткам заболевания при нормальном значении медианы только в группе пациенток с тромбозами ($p = 0,002$), что также подтверждает активацию тромбоцитопоэза и выход молодых форм тромбоцитов в кровеносное русло.

Показатель распределения тромбоцитов по объему хотя и находился в пределах нормы, однако достоверно был больше в группе пациенток с тромбозами ($p < 0,001$). При взгляде на Таблицу 16 на динамику показателя PDW видно, что с увеличением длительности заболевания отмечалось увеличение PDW в обеих группах, но в группе пациенток с осложнениями это увеличение было более выраженным и достигало максимума именно к 16–23-м суткам.

При анализе динамики абсолютного количества крупных тромбоцитов в зависимости от суток заболевания выявлена следующая закономерность: в обеих группах пациенток отмечался рост числа крупных тромбоцитов, более выраженный в группе пациенток без тромбозов. В группе пациенток с развившимся в ходе заболевания тромбозом на 16–23-и сутки наблюдалось резкое снижение количества крупных тромбоцитов, что соответствует суткам тромбообразования ($p < 0,001$). Далее к 24-м суткам число крупных тромбоцитов восстанавливалось и прослеживалась тенденция к увеличению их количества относительно данных до момента развития тромбоза. В группе

без тромбозов подобных колебаний зафиксировано не было. Предположительно, данное явление можно объяснить тем, что пациентки обеих групп находились в состоянии гиперактивации тромбоцитарного звена гемостаза и увеличение числа крупных форм могло быть вызвано повышением активности тромбоцитов. Однако у пациенток с тромбозами активированные тромбоциты были израсходованы на создание тромба, а женщин без осложнений остались в периферической крови и не снижались.

При обращении внимания на время развития тромбоза отмечено, что основная масса пациенток к 16–23-м суткам уже имела тромботические осложнения. Начало развития тромбозов приходилось в основном на 12–15-е сутки заболевания. Исходя из этих наблюдений, можно полагать, что в данном случае имела место тромбоцитопения потребления, развившаяся в результате тромботических осложнений, с последующим восстановлением количества тромбоцитов путем усиления процесса тромбоцитопоэза, о чем свидетельствуют изменения показателя PDW и абсолютного количества числа крупных тромбоцитов в зависимости от суток заболевания.

При проведении сравнения количества лейкоцитов в группах пациенток с тромбозами и без тромбозов в разные сутки заболевания была выявлена следующая зависимость: в группе пациенток без тромбозов отмечалось постепенное увеличение числа лейкоцитов, не выходящее за пределы нормальных значений. Максимальное их количество было зафиксировано на 16–23-и сутки болезни (Таблица 17), после чего наметилась тенденция к их снижению. В группе пациенток с тромбозами также прослеживался рост числа лейкоцитов, но более выраженный, чем у пациенток без тромботических осложнений. На 16–23-и сутки также отмечалось увеличение количества лейкоцитов, но оно было более резким ($p < 0,001$), и медиана показателя превысила верхнюю границу нормы. Учитывая, что все пациентки были беременные (3-й триместр), показатель уровня лейкоцитов на протяжении всей болезни, за исключением указанных суток, находился в обеих группах

Таблица 16 – Посуточная динамика количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Сутки от начала заболевания	Тромбоциты, $\times 10^9$/л Me (Q_1; Q_3)		Тромбокрит, % Me (Q_1; Q_3)		Средний объем тромбоцита, фл Me (Q_1; Q_3)		Ширина распределения тромбоцитов по объему, % Me (Q_1; Q_3)		Число крупных тромбоцитов, $\times 10^9$/л Me (Q_1; Q_3)	
	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5
6–8	157,50 (128,00; 195,25)	182,50 (155,00; 184,50)	0,17 (0,14; 0,21)	0,18 (0,17; 0,19)	10,55 (9,50; 11,33)	10,20 (9,78; 10,93)	15,90 (15,63; 16,10)	15,65 (15,60; 15,78)	68,00 (50,75; 78,25)	70,00 (67,25; 72,75)
	p = 0,550		p = 0,428		p = 0,779		p = 0,134		p = 0,644	
9–11	204,00 (163,50; 235,50)	202,00 (190,00; 241,50)	0,21 (0,18; 0,23)	0,21 (0,19; 0,24)	10,10 (9,40; 10,90)	9,90 (9,70; 10,50)	15,80 (15,60; 16,05)	15,90 (15,65; 16,10)	76,50 (66,25; 86,00)	73,00 (70,00; 84,50)
	p = 0,857		p = 0,745		p = 0,959		p = 0,539		p = 0,768	
12–15	229,00 (186,00; 296,00)	206,00 (136,00; 240,00)	0,24 (0,19; 0,29)	0,21 (0,16; 0,28)	10,10 (9,48; 10,73)	10,10 (9,00; 10,70)	16,00 (15,70; 16,30)	16,20 (5,68; 16,33)	88,00 (70,75; 108,25)	77,00 (67,00; 97,00)
	p = 0,075		p = 0,256		p = 0,990		p = 0,667		p = 0,113	
16–23	247,00 (192,00; 310,00)	120,00 (96,00; 176,00)	0,26 (0,21; 0,31)	0,13 (0,11; 0,20)	10,30 (9,20; 11,20)	11,00 (10,80; 11,80)	16,10 (15,80; 16,40)	16,50 (16,40; 16,60)	97,00 (80,00; 115,00)	55,00 (42,00; 78,00)
	p < 0,001		p < 0,001		p = 0,002		p < 0,001		p < 0,001	
24–72	249,00 (177,75; 291,50)	239,50 (149,25; 302,75)	0,25 (0,17; 0,33)	0,25 (0,20; 0,29)	10,30 (9,35; 11,10)	11,40 (8,90; 12,70)	15,90 (15,80; 16,40)	16,40 (15,80; 16,70)	90,00 (64,25; 119,50)	85,00 (67,00; 103,00)
	p = 0,675		p = 0,687		p = 0,358		p = 0,228		p = 0,489	
Нормальные значения	150–400		0,15–0,40		7,5–12,4		10–20		30–90	

в пределах нормы. Данное явление, возможно, связано с развитием асептического воспаления на фоне тромбоза, который был зафиксирован между 16-ми и 23-ми сутками, и развитием реактивного лейкоцитоза.

В ходе наблюдения за изменением количества нейтрофилов в разные дни болезни выявлено максимальное резкое его увеличение в группе пациенток с тромботическими осложнениями на 16–23-и сутки ($p < 0,001$), что совпадает с моментом образования тромба. Повышение уровня нейтрофилов отразилось и на их количественном показателе, и на их процентном соотношении. В ходе сравнительного анализа процентов нейтрофилов в разные сутки болезни в группе пациенток с тромботическими осложнениями отмечается их рост уже с 9–11-х суток ($p = 0,011$), но особенно выраженно повышение уровня процента нейтрофилов на 16–23-и сутки ($p < 0,001$), с последующим их снижением. В группе пациенток без тромбозов, наоборот, отмечается постепенное уменьшение их количества.

В ходе наблюдения за количеством лимфоцитов в зависимости от суток заболевания в группе пациенток с тромбозами самые низкие показатели были зафиксированы на 12–15-е сутки ($p < 0,001$), с постепенным последующим восстановлением количества лимфоцитов к 24-м суткам. Показатель процентного соотношения лимфоцитов при сравнительном анализе был достоверно ниже нормы в обеих группах. Однако в группе женщин с наличием тромботических осложнений, снижение данного показателя было более выраженным ($p < 0,001$). При поиске зависимости изменения процента лимфоцитов от суток заболевания выявлено следующее: в группе женщин без тромбозов минимальные значения были зафиксированы на 9–11-е сутки, а с 12–15-х суток отмечалось восстановление процентного соотношения лимфоцитов до нормальных значений, с постепенным увеличением к 24-м суткам. В группе женщин с тромбозами к 9–11-м суткам отмечалось резкое снижение процентного соотношения, практически в 2 раза, по сравнению с 6–8-ми сутками. Минимальные цифры были зафиксированы на 12–15-е сутки. С 16–23-х суток

Таблица 17 – Посуточная динамика количества лейкоцитов и их разновидностей у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Сутки от начала заболевания	Лейкоциты колич., $\times 10^9$/л Me (Q_1; Q_3)		Нейтрофилы колич., $\times 10^9$/л Me (Q_1; Q_3)		Нейтрофилы, % Me (Q_1; Q_3)		Лимфоциты колич., $\times 10^9$/л Me (Q_1; Q_3)		Лимфоциты, % Me (Q_1; Q_3)	
	Тромбозов не было N = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5
6–8	7,50 (6,35; 8,95)	5,40 (4,23; 6,65)	5,85 (4,13; 7,45)	4,35 (3,38; 5,25)	79,30 (70,80; 85,00)	80,35 (78,83; 82,03)	1,25 (0,80; 1,50)	0,80 (0,73; 0,88)	16,60 (11,45; 21,90)	15,75 (13,28; 17,70)
	p = 0,042		p = 0,135		p = 0,567		p = 0,037		p = 0,755	
9–11	8,45 (6,23; 10,88)	9,90 (8,05; 12,40)	7,10 (5,20; 9,90)	8,20 (7,00; 11,10)	82,90 (72,80; 86,30)	87,60 (82,85; 91,45)	1,10 (0,80; 1,65)	0,80 (0,60; 1,00)	13,50 (9,50; 21,20)	8,00 (5,20; 11,45)
	p = 0,157		p = 0,129		p = 0,011		p = 0,020		p = 0,004	
12–15	9,20 (7,28; 12,05)	9,00 (6,00; 11,10)	7,20 (4,70; 9,70)	8,70 (5,35; 10,43)	73,60 (67,05; 81,48)	87,90 (85,43; 90,58)	1,50 (1,30; 2,00)	0,60 (0,50; 1,00)	19,70 (12,20; 24,00)	7,70 (5,30; 10,40)
	p = 0,276		p = 0,526		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	
16–23	9,70 (7,70; 12,20)	13,00 (10,70; 15,60)	6,90 (5,20;9,05)	11,20 (10,00; 14,20)	71,10 (66,00; 78,00)	88,60 (83,40; 93,00)	1,90 (1,50; 2,30)	0,80 (0,60; 1,10)	20,60 (14,30; 24,60)	8,10 (4,50; 10,60)
	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	
24–72	9,25 (7,35; 13,18)	10,40 (7,75; 15,43)	6,60 (4,65; 9,95)	0,25 (0,20; 0,29)	68,05 (61,40; 75,93)	78,15 (62,45; 83,73)	2,10 (1,73; 2,70)	1,80 (1,10; 2,18)	23,75 (15,88; 29,68)	14,20 (10,70; 26,10)
	p = 0,567		p = 0,156		p = 0,094		p = 0,019		p = 0,010	
Нормальные значения	4,5–11		1,56–6,13		48–78		1,18–3,74		19–37	

наблюдалось постепенное повышение процентного соотношения лимфоцитов, более выраженное к 24-м суткам болезни. Но медиана данного показателя в группе к 24-м суткам так и не достигла уровня нормальных значений.

3.4.6 Взаимосвязь показателей периферической крови с сутками заболевания и моментом тромбообразования у женщин, инфицированных COVID-19

Для поиска связи выявленных колебаний показателей периферической крови с сутками от начала болезни и моментом тромбообразования был проведен корреляционный анализ.

При проведении корреляционного анализа в группе пациенток с тромбозами установлена слабая отрицательная корреляционная связь ($r = –0{,}238$ $p = 0{,}029$) между количеством эритроцитов и сутками заболевания.

Более наглядно визуальные изменения показателей периферической крови представлены на Рисунке 3.

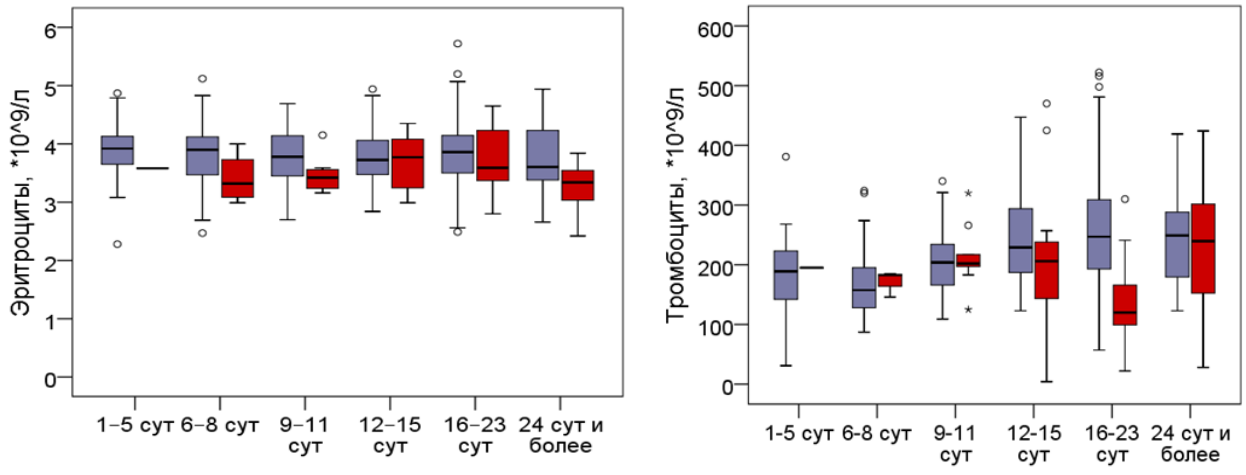
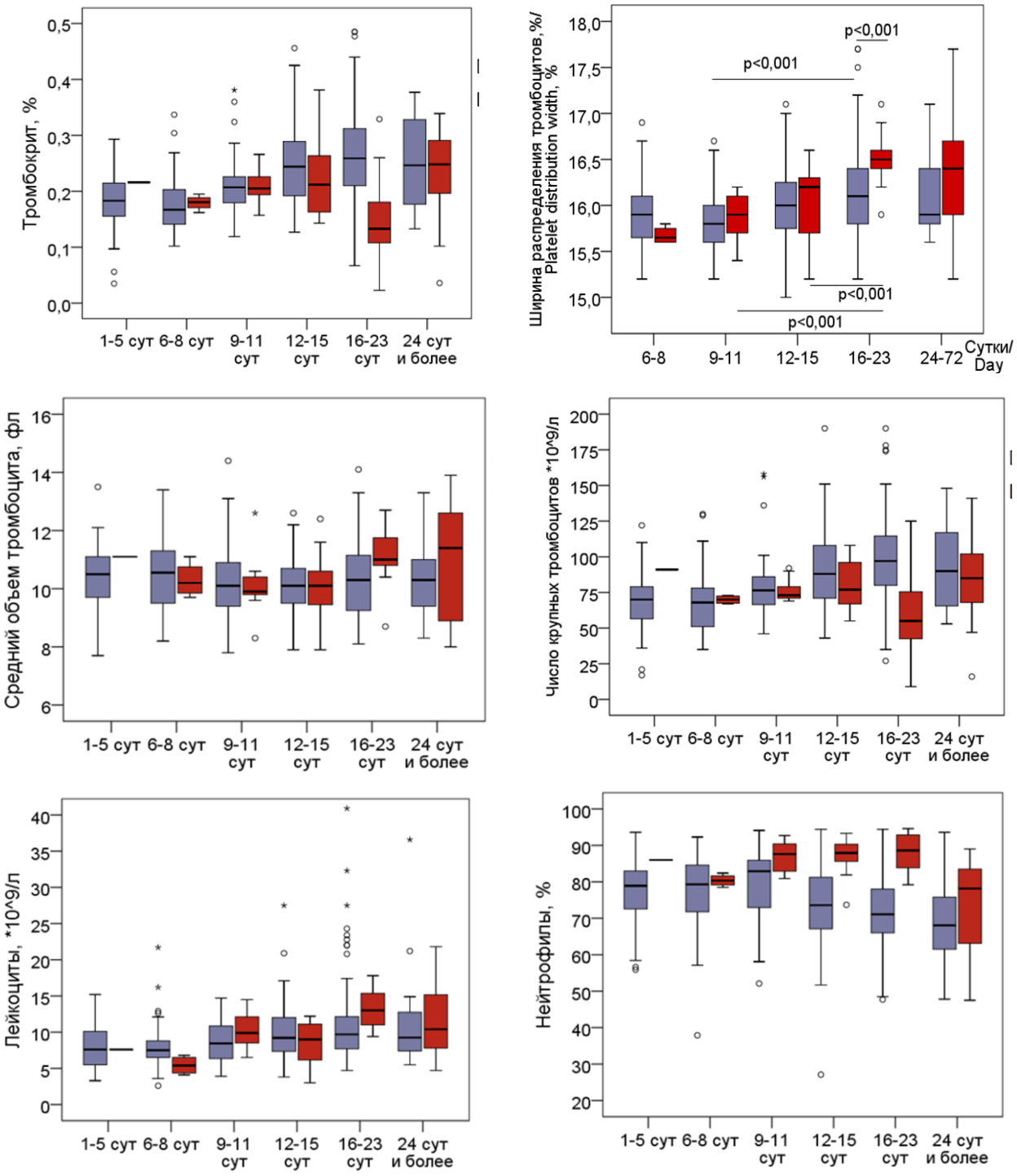


Рисунок 3 – Посуточный сравнительный анализ показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования



; тромбозы были ; тромбозов не было

Продолжение Рисунка 3 – Посуточный сравнительный анализ показателей периферической крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Установлено наличие слабой положительной связи между сутками заболевания и уровнем тромбоцитов только в группе без тромбозов

($r = 0,394$, $p < 0,001$), также установлена положительная корреляционая связь между показателем тромбокрита и сутками заболевания и в группе пациенток с тромбозом ($r = 0,233$, $p = 0,034$), и в группе пациенток без тромбоза ($r = 0,449$, $p < 0,001$).

При поиске корреляций по показателю среднего объема тромбоцита установлено наличие тенденции между увеличением среднего объема тромбоцитов и сутками заболевания у пациенток с тромбозами ($r = 0,208$, $p = 0,059$). А при исследовании показателя PDW была установлена положительная связь и в группе пациенток без тромбозов ($r = 0,229$, $p < 0,001$), и в группе пациенток с тромбозами ($r = 0,284$, $p = 0,011$).

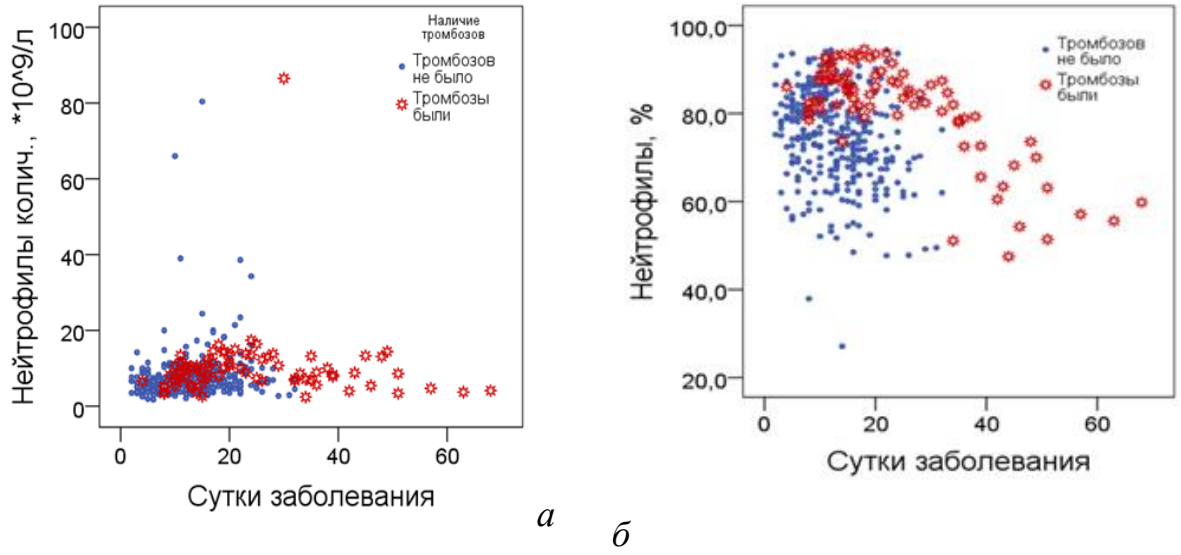
При изучении динамических колебаний числа крупных тромбоцитов в группе пациенток без тромбозов была установлена положительная связь с сутками заболевания ($r = 0,426$, $p < 0,001$), тогда как в группе пациенток с тромбозами отмечено лишь наличие тенденции к увеличению числа крупных тромбоцитов ($r = 0,200$, $p < 0,070$).

При поиске корреляций уровня лейкоцитов с сутками болезни в исследуемых подгруппах у женщин без тромбозов выявлена положительная связь ($r = 0,285$, $p < 0,001$), а у пациенток с тромбозами – тенденция к положительной связи ($r = 0,191$, $p = 0,082$).

При корреляционном анализе абсолютного количества нейтрофилов выявлена положительная корреляционная связь с сутками заболевания в группе пациенток без тромбоза ($r = 0,152$, $p < 0,008$), в группе пациенток с тромбозами четкой корреляционной связи выявлено не было. При проведении корреляционного анализа процентного соотношения нейтрофилов с сутками заболевания,, на удивление прослеживалась отрицательная связь как в группе пациенток без тромбоза ($r = –0,275$, $p < 0,001$), так и в группе пациенток с тромбозами ($r = –0,568$, $p < 0,001$).

Результат математического анализа вызвал некоторое недоумение, потому что данные корреляций и простых сравнений были противоположными. В связи с этим показатели нейтрофилов были

подвергнуты более детальному изучению, и было выявлено следующее: если при проведении корреляционного анализа показателя нейтрофилов в абсолютных цифрах и в процентном соотношении ограничиться 23-ми сутками заболевания, то данные сравнительного и корреляционного анализа совпадают. В группе пациенток без тромбозов имеет место положительная корреляционная связь абсолютного количества нейтрофилов с сутками болезни ($r = 0{,}171$, $p < 0{,}004$), но в группе пациенток с тромбозами она намного сильнее ($r = 0{,}578$, $p < 0{,}001$). При исследовании процентного соотношения нейтрофилов в группе пациенток без тромбозов была четко зафиксирована отрицательная корреляционная связь ($r = –0{,}242$, $p < 0{,}001$), а в группе пациенток с тромботическими осложнениями четко прослеживалась менее выраженная, но все же положительная связь ($r = 0{,}303$, $p = 0{,}038$). Чтобы попытаться как-то объяснить данное явление были построены скаттерограммы, на которых наглядно показано, что связи были не линейные за счет очень длительного периода наблюдения (максимально до 60 суток), когда уже запускался процесс выздоровления, количество нейтрофилов приходило в норму и связи в группе пациенток с тромбозами из положительных становились отрицательными (Рисунок 4).



а *б*

Рисунок 4 – Скаттерограммы нелинейных связей между абсолютным (*а*) и относительным (*б*) количеством нейтрофилов и сутками заболевания COVID-19 в зависимости от наличия и отсутствия тромбозов

Ранее мы уже описывали, что самые низкие показатели лимфоцитов были зафиксированы на 12–15-е сутки ($p < 0,001$) с более выраженным снижением в группе пациенток с тромбозами ($p < 0,001$) как в абсолютном количестве, так и в процентном соотношении лимфоцитов (см. Рисунок 5), с постепенным последующим восстановлением абсолютного и относительного количества лимфоцитов к 24-м суткам. При поиске корреляций абсолютного количества лимфоцитов с сутками заболевания положительная связь прослеживалась в группе пациенток без тромбозов ($r = 0,454$, $p < 0,001$) и в группе пациенток с тромбозами ($r = 0,655$, $p < 0,001$). При проведении анализа процентного соотношения лимфоцитов также было выявлено наличие положительной связи в обеих группах (Рисунок 5).

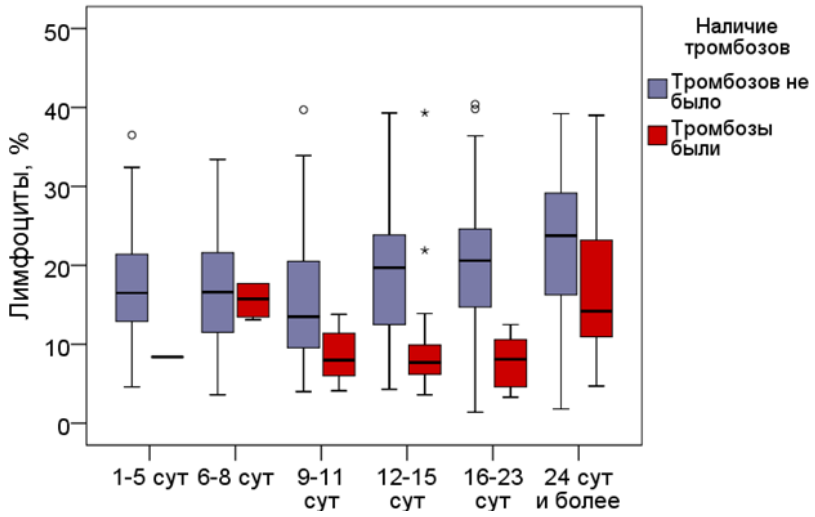


Рисунок 5 – Посуточный сравнительный анализ относительного содержания лимфоцитов у беременных женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

3.5 Показатели стандартной коагулограммы

3.5.1 Сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, и у здоровых беременных

При сравнении средних значений параметров стандартной коагулограммы инфицированных пациенток за весь период наблюдения

с данными здоровых беременных, без учета факта наличия тромбоза, было выявлено, что у женщин с COVID-19 были более низкие значения протромбинового времени и МНО. Длительность АЧТВ, напротив, у инфицированных беременных была статистически значимо больше (Таблица 18).

Таблица 18 – Данные стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, и у здоровых беременных

Показатель коагулограммы	Инфицированные женщины Me (Q_1; Q_3)	Здоровые женщины Me (Q_1; Q_3)	p
МНО более 35 нед. берем. 0,15–1,14, 29;35 нед. берем. 0,58–1,17. 21;29 нед. берем. 0,5–1,13	0,98 (0,93;1,07)	1,04 (1,01;1,07)	0,002
АЧТВ 21;39 сек.	31,40 (28,10;36,80)	29,50 (26,65;31,03)	<0,001
Протромбиновое время, 9–18 сек	10,40 (9,70;11,50)	15,90 (15,38;16,40)	<0,001
Протромбин по Квику, более 75 %	94,00 (83,60;101,20)	92,90 (86,60;98,25)	0,859
Фибриноген 21;29 нед. берем. 3–5,7 29;35 нед. берем. 3,2–5,7 более 35 нед. берем. 3,5–6,5 г/л	3,90 (3,13;4,56)	3,80 (3,39;4,27)	0,872

3.5.2 Сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом тяжести инфекционного заболевания

При проведении межгруппового сравнения параметров коагулограммы, с учетом степени тяжести инфекционного процесса (Таблица 19) было установлено, что наиболее низкие значения фибриногена и протромбина по Квику фиксировались у пациенток с тяжелой формой заболевания. Остальные параметры, наоборот, достигали максимальных цифр именно у тяжелых пациенток. При этом стоит отметить, что средние значения всех аналитов находились в пределах нормы и лишь крайние значения квартилей

у АЧТВ и фибриногена выходили за рамки нормальных значений. Фибриноген имел тенденцию к снижению, а АЧТВ – к удлинению.

Таблица 19 – Показатели стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом степени тяжести инфекции

Показатель коагуло-граммы	Гр. 1 легкое течение Me (Q1;Q3)	Гр. 2 среднетяжелое течение Me (Q1;Q3)	Гр. 3 тяжелое течение Me (Q1;Q3)	p К–У*	p 1–2*	p 1–3*	p 2–3*
МНО более 35 нед. берем. 0,15–1,14, 29–35 нед. берем. 0,58–1,17. 21-29 нед. берем. 0,5–1,13	0,97 (0,90;1,02)	0,96 (0,91;1,02)	1,07 (0,97;1,23)	<0,001	1,0	<0,001	<0,001
АЧТВ 21–39 сек.	28,60 (26,68; 31,78)	31,05 (27,80; 34,08)	34,25 (29,00; 43,25)	<0,001	0,625	0,014	0,001
Протром-биновое время 9-18 сек	10,30 (9,30; 10,90)	10,10 (9,50; 10,90)	11,40 (10,20; 13,65)	<0,001	1,0	0,001	<0,001
Протромбин по Квику более 75 %	93,45 (87,10; 103,78)	95,00 (87,10; 101,90)	86,80 (67,85; 100,80)	<0,001	1,0	0,072	0,018
Фибриноген 21–29 нед. берем. 3–5,7 29–35 нед. берем. 3,2–5,7 более 35 нед. берем. 3,5–6,5 г/л	4,57 (3,99; 5,09)	4,00 (3,41; 4,76)	3,57 (2,34; 4,20)	<0,001	0,310	0,003	<0,001

*Примечание: p К–У — уровень значимости по результатам рангового дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса, p 1–2, p 1–3, p 2–3 – межгрупповые сравнения по критерию Данна.

3.5.3 Сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, в зависимости от факта наличия и отсутствия тромбообразования и у здоровых беременных

При сравнении исследуемых групп с учетом разделения основной группы на подгруппы с наличием и отсутствием тромбозов было установлено, что при сравнении показателей коагулограммы инфицированных беременных без тромбоза со здоровыми женщинами отмечалось снижение МНО, повышение АЧТВ, снижение протромбинового времени (Таблица 20). При сравнении данных пациенток с тромбозами статистически значимые различия были выявлены по всем изучаемым параметрам: более высокий уровень МНО, АЧТВ, сниженные показатели протромбинового времени, протромбина по Квику, фибриногена.

Таблица 20 – Данные стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, в зависимости от факта наличия и отсутствия тромбообразования и у здоровых беременных

Показатель коагулограммы	Инфициро-ванные пациентки без тромбоза Me (Q_1; Q_3)	Инфициро-ванные пациентки с тромбозом Me (Q_1; Q_3)	Здоровые женщины Me (Q_1; Q_3)	Без тром-боза/ здоровые p-значение	С тром-бозом/ здоровые p-значение
МНО	0,97 (0,91;1,04)	1,15 (1,01;1,29)	1,04 (1,01;1,07)	<0,001	<0,001
АЧТВ, сек	30,70 (27,23;34,18)	36,10 (30,10;44,50)	29,50 (26,65;31,03)	0,007	<0,001
Протромбиновое время, сек	10,20 (9,60;11,05)	12,50 (10,50;14,38)	15,90 (15,38;16,40)	<0,001	<0,001
Протромбин по Квику, %	95,10 (87,10;102,93)	74,40 (63,80;93,95)	92,90 (86,60;98,25)	0,203	<0,001
Фибриноген, г/л	4,00 (3,38;4,73)	3,34 (2,04;3,99)	3,80 (3,39;4,27)	0,203	0,006

3.5.4 Сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, в зависимости от факта наличия и отсутствия тромбообразования

При оценке усредненных данных коагулограммы в обеих группах женщин было выявлено следующее: медиана таких показателей, как МНО, АЧТВ и ПВ, находилась в пределах нормы в обеих группах пациенток, но средние значения были больше в группе пациенток с тромботическими осложнениями, а протромбин по Квику и фибриноген, напротив, были более высокими в группе пациенток без тромбозов (Таблица 21).

Таблица 21 – Усредненные значения показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, в зависимости от факта наличия и отсутствия тромбообразования

Показатель коагулограммы	Инфицированные пациентки без тромбоза Me (Q_1; Q_3)	Инфицированные пациентки с тромбозом Me (Q_1; Q_3)	P-значение
МНО (N ≥35 нед. бер.1,5–1,14, 29-35 нед. бер. 0,58–1,17. 21-29 нед. бер. 0,5–1,13)	0,97 (0,91;1,04)	1,15 (1,01;1,29)	<0,001
АЧТВ, сек (N 21-39)	30,70 (27,23;34,18)	36,10 (30,10;44,50)	<0,001
Протромбиновое время, сек (N 9-18)	10,20 (9,60;11,05)	12,50 (10,50;14,38)	<0,001
Протромбин по Квику, % (N более 75)	95,10 (87,10;102,93)	74,40 (63,80;93,95)	<0,001
Фибриноген, г/л 21–29 нед. берем. 3–5,7 29–35 нед. берем. 3,2–5,7 более 35 нед. берем. 3,5–6,5	4,00 (3,38;4,73)	3,34 (2,04;3,99)	<0,001

3.5.5 Посуточный сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

При проведении посуточного анализа динамики показателя МНО и сравнении данных в обеих группах выявлена следующая особенность: в группе пациенток без тромбозов практически отсутствовала какая-либо динамика и межквартильный интервал находился в пределах нормативных значений. А в группе пациенток с тромбозами отмечался посуточный рост данного показателя, достигая максимума к 16–23-м суткам и незначительно снижался с 24-х суток заболевания (Таблица 22).

При проведении посуточного анализа динамики АЧТВ были получены довольно противоречивые данные: в группе женщин без тромбозов самые высокие цифры АЧТВ были получены на 6–8-е сутки болезни. Межквартильный размах оставался в пределах нормы. Далее отмечалось постепенное уменьшение значений с незначительным повышением после 24-х суток болезни. У пациенток с наличием тромботических осложнений максимальные значения медианы были зафиксированы после 24-х суток болезни, а самый большой межквартильный размах отмечался в период с 9-х по 11-е сутки (Me 33,70 (Q1;Q3 28,30;58,10) сек.). Самые низкие значения были получены на 12–15 сутки от начала заболевания. При этом следует отметить, что 75 перцентиль, полученных в данной группе значений АЧТВ, на протяжении всего заболевания превышал допустимые границы (см. Таблицу 22).

При проведении анализа посуточной динамики ПВ (протромбиновое время) в ходе заболевания был зафиксирован рост данного показателя. Однако у пациенток с развившимися тромботическими осложнениями он был более выраженным, и максимальных значений ПВ достигало в период с 16-х

по 23-и сутки болезни ($p < 0,001$) с последующим незначительным снижением после 24-х суток ($p = 0,007$). В группе женщин без тромбозов отмечался незначительный рост ПВ. Самые высокие цифры были зафиксированы после 24-х суток болезни (см. Таблицу 22).

При проведении посуточного анализа динамики протромбина по Квику в группе женщин с тромбозами на 16–23-и сутки заболевания отмечалось его резкое снижение и были зафиксированы самые низкие цифры за весь период наблюдения, ниже минимального уровня нормального значения Me 68,20 (Q1;Q3 56,90;82,50) %, $p < 0,001$. После 24-х суток отмечалось незначительное повышение средних значений, не доходящее до нормального уровня Me 69,05 (Q1;Q3 63,43;85,60) %, $p=0,007$ (см. Таблицу 22).

При оценке посуточной динамики фибриногена в исследуемых группах в группе женщин с тромбозами было выявлено снижение уровня фибриногена, достигающее к 12–15-м суткам болезни уровня гипофибриногенемии (Me 2,52 (Q1;Q3 1,96;3,25) г/л), а в период с 16-х по 23-и сутки было зафиксировано резкое, еще более выраженное снижение фибриногена, достигающее минимальных значений за весь период наблюдения (Me 1,20 (Q1;Q3 0,71;2,48) г/л). После 24-х суток у женщин с тромбозами отмечалось восстановление нормальных значений фибриногена. В группе женщин без тромбозов посуточно тоже наблюдалось снижение уровня фибриногена. Минимальные значения были получены после 24-х суток болезни, при этом медиана находилась в пределах нормальных значений, а минимальные значения межквартильного размаха достигали уровня гипофибриногенемии (Me 3,51 (Q1;Q3 2,84;8,27) г/л) (Таблица 22).

Таблица 22 – Посуточный сравнительный анализ показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Сутки от начала заболевания	МНО Me (Q_1; Q_3)		АЧТВ, сек Me (Q_1; Q_3)		Протромбиновое время, сек Me (Q_1; Q_3)		Протромбин по Квику, % Me (Q_1; Q_3)		Фибриноген, г/л Me (Q_1; Q_3)	
	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5
6–8	0,95 (0,90; 1,01)	0,89 (0,89; 0,89)	32,90 (31,30; 35,30)	33,75 (30,70; 33,75)	10,00 (9,40; 10,60)	9,25 (9,20; 9,25)	95,00 (89,45; 104,40)	105,05 (104,40; 105,05)	4,24 (3,52; 4,63)	3,94 (3,94; 3,94)
	p = 0,133		p = 1,000		p = 0,122		p = 0,175		p = 0,655	
9–11	0,95 (0,90; 1,00)	1,03 (0,89; 1,24)	31,20 (27,05; 34,80)	33,70 (28,30; 58,10)	10,00 (9,20; 10,60)	11,00 (9,20; 13,80)	97,10 (90,65; 103,50)	86,20 (66,50; 105,70)	4,24 (3,90; 4,96)	3,78 (3,10; 4,16)
	p = 0,445		p = 0,199		p = 0,386		p = 0,400		p = 0,072	
12–15	0,94 (0,90; 1,02)	1,03 (0,95; 1,13)	29,60 (25,80; 31,50)	31,20 (29,00; 39,33)	10,00 (9,70; 10,98)	11,05 (10,00; 12,30)	97,20 (89,90; 103,50)	85,95 (75,83; 96,68)	3,81 (3,22; 4,56)	2,52 (1,96; 3,25)
	p = 0,010		p = 0,069		p = 0,019		p = 0,014		p = 0,002	
16–23	0,98 (0,93; 1,06)	1,22 (1,08; 1,39)	28,45 (25,80; 33,23)	33,85 (23,68; 45,05)	10,25 (9,80; 11,30)	13,50 (11,70; 15,80)	95,10 (83,60; 98,90)	68,20 (56,90; 82,50)	3,96 (3,17; 4,75)	1,20 (0,71; 2,48)
	p < 0,001		p = 0,284		p < 0,001		p < 0,001		p<0,001	
24–72	1,04 (0,98; 1,16)	1,20 (1,09; 1,33)	30,10 (28,00; 31,55)	38,00 (34,10; 46,90)	11,00 (10,30; 12,30)	13,50 (11,30; 14,70)	89,00 (81,90; 100,80)	69,05 (63,43; 85,60)	3,51 (2,84; 8,27)	3,87 (3,54; 4,36)
	p = 0,004		p < 0,001		p = 0,007		p = 0,007		p = 0,777	
Норм.-мальные значения	21–29 нед. бер. 0,5–1,13 30–35 нед. бер. 0,58–1,17 ≥35 нед. бер. 1,5–1,14		21–39		9–18		Более 75		21–29 нед. берем. 3–5,7 30–35 нед. берем. 3,2–5,7 ≥ 35 нед. берем. 3,5–6,5	

3.5.6 Взаимосвязь показателей стандартной коагулограммы с сутками заболевания и моментом тромбообразования у женщин, инфицированных COVID-19

При проведении корреляционного анализа установлено наличие положительной связи показателя МНО с сутками болезни и у пациенток с тромбозами (r = 0,164, p = 0,009) и у пациенток без тромбозов (r = 0,327, p = 0,006), однако в группе пациенток с наличием тромботических осложнений данная связь была выражена сильнее. Установлена корреляционная связь показателей протромбинового времени с сутками заболевания более выраженная в группе пациенток с тромботическими осложнениями (r = 0,310, p = 0,010), чем без у пациенток без тромбозов (r = 0,155, p = 0,016) (Рисунок 6).

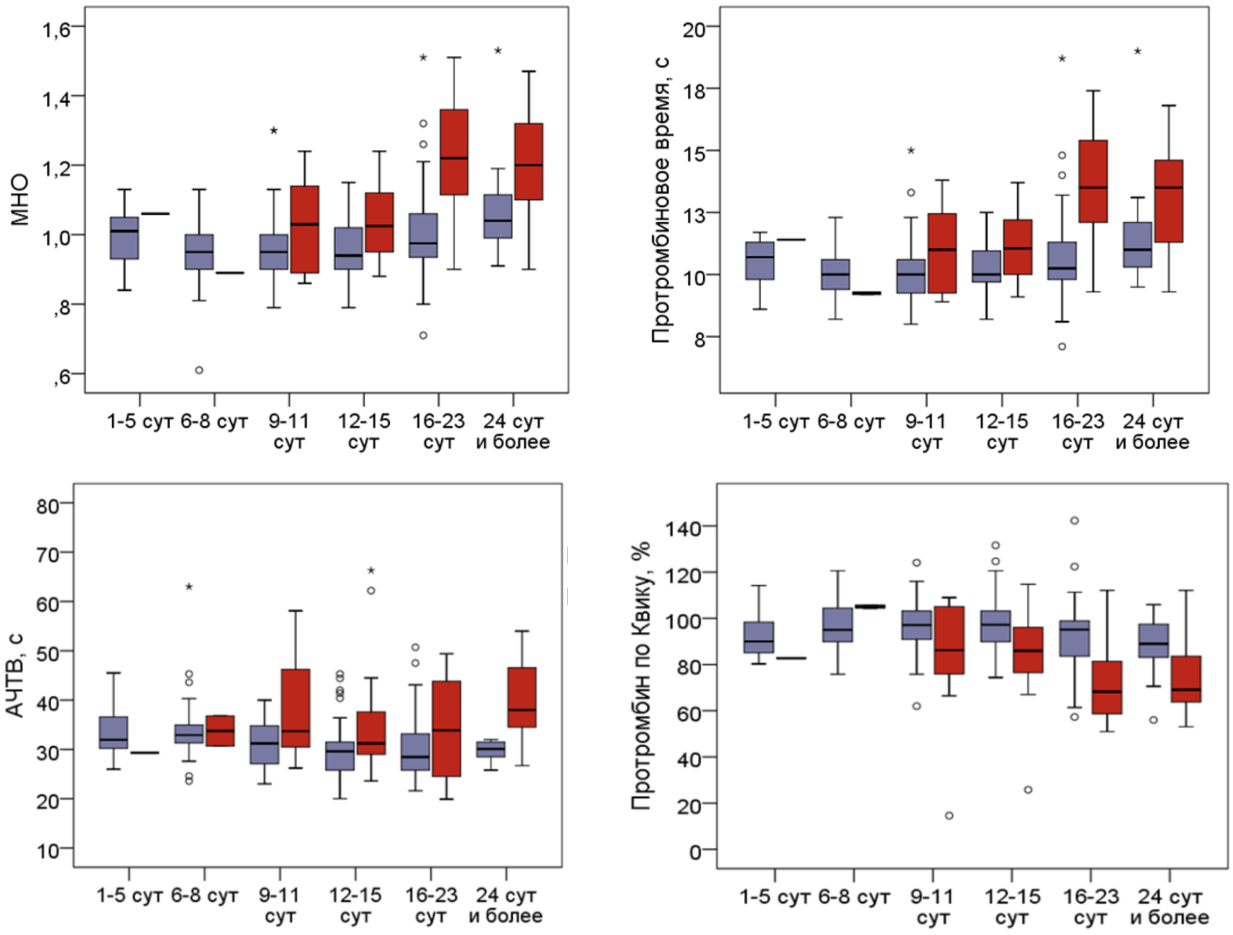
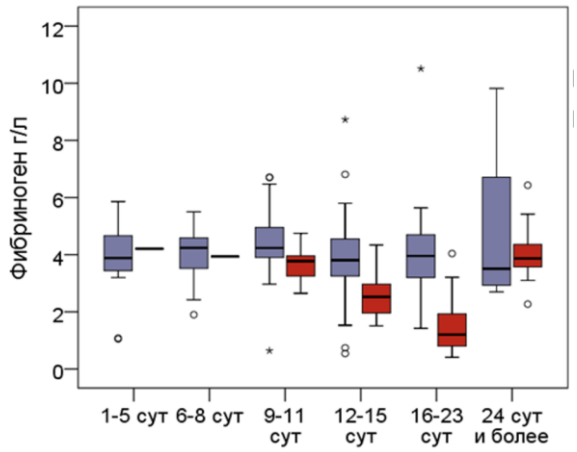


Рисунок 6 – Посуточная динамика показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования



; тромбозы были ; тромбозов не было

Продолжение Рисунка 6 – Посуточная динамика показателей стандартной коагулограммы у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

В ходе корреляционного анализа АЧТВ с сутками болезни в группе женщин с тромбозами никакой связи выявлено не было ($r = 0{,}166$, $p = 0{,}140$). Напротив, у пациенток без тромботических событий была обнаружена обратная корреляционная связь с сутками от начала заболевания ($r = -0{,}295$, $p < 0{,}001$). При проведении корреляционного анализа протромбина по Квику в группе пациенток без тромбозов корреляций с сутками заболевания выявлено не было, а в группе женщин с тромбозами четко прослеживалась отрицательная корреляционная связь ($r = -0{,}252$, $p = 0{,}037$).

При проведении корреляционного анализа фибриногена в группе пациенток с тромботическими осложнениями, несмотря на более низкие значения уровня фибриногена, была выявлена тенденция к положительной связи уровня фибриногена с сутками заболевания ($r = 0{,}243$, $p < 0{,}071$). В группе пациенток без тромбозов корреляций с сутками заболевания выявлено не было.

3.6 Биохимические показатели крови

3.6.1 Сравнительный анализ биохимических показателей крови у женщин, инфицированных COVID-19, и у здоровых беременных

При проведении простого сравнительного анализа показателей биохимического анализа крови всех инфицированных женщин за весь период наблюдения с данными здоровых беременных было установлено, что инфицированные пациентки имели дефицит белка, у них были более высокие цифры печеночных ферментов и билирубина (и общего, и прямого) (Таблица 23). Значения трансаминаз и билирубина не выходили за рамки нормальных значений, но статистически значимо отличались в исследуемых группах.

Таблица 23 – Данные биохимического анализа крови у женщин, инфицированных COVID-19, без учета факта тромбообразования и у здоровых беременных

Показатель биохимического анализа крови	Инфицированные COVID-19 женщины Me (Q_1; Q_3)	Здоровые женщины Me (Q_1; Q_3)	p-значение
Общий белок, г/л	59,50 (55,10;64,30)	63,60 (61,30;66,62)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,30 (3,58;5,33)	4,10 (3,74;4,43)	0,069
Мочевина, ммоль/л	2,80 (2,10;4,30)	2,60 (2,34;3,09)	0,190
Креатинин, мкмоль/л	50,45 (42,24;59,30)	54,70 (47,52;58,95)	0,108
Аланинтрансфераза (АЛАТ), U/L	21,70 (14,00;37,60)	14,64 (10,89;21,55)	<0,001
Аспартаттрансфераза (АСАТ), U/L	26,40 (18,30;41,00)	18,42 (15,19;22,23)	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	7,30 (5,30;10,40)	5,30 (4,75;7,75)	0,002
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,70 (1,90;4,30)	1,60 (1,35;2,25)	<0,001

Показатели альбумина, острофазовые белки, ЛДГ, КФК, электролиты были изучены только у инфицированных пациенток, но не проводились у здоровых беременных в доковидный период, в связи с этим сравнение указанных параметров не проводилось.

3.6.2 Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом тяжести инфекционного заболевания

В ходе сравнения параметров биохимического анализа крови (Таблица 24) с учетом степени тяжести инфекции у женщин с тяжелой формой заболевания были зафиксированы наибольшие значения мочевины, натрия и повышение активности ЛДГ.

Таблица 24 – Показатели биохимического анализа крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом степени тяжести инфекции

Показатель биохимического анализа крови	Гр. 1 легкое течение Me (Q1;Q3)	Гр. 2 средне-тяжелое течение Me (Q1;Q3)	Гр. 3 тяжелое течение Me (Q1;Q3)	p К–У*	p 1–2*	p 1–3*	p 2–3*
Общий белок, г/л	60,80 (57,20;66,70)	59,65 (55,70;64,18)	58,50 (52,10;64,68)	0,055	–	–	–
Альбумин, г/л	38,10 (30,30;0,00)	29,70 (27,33;33,05)	30,40 (27,53;33,55)	0,154	–	–	–
Глюкоза, ммоль/л	3,89 (3,35;4,87)	4,17 (3,67;5,15)	4,47 (3,63;5,72)	0,083	–	–	–
Мочевина, ммоль/л	2,70 (2,30;3,43)	2,50 (1,80;3,30)	4,81 (2,60;8,70)	<0,001	0,331	0,006	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	46,25 (40,30;53,98)	50,80 (42,78;61,38)	51,17 (42,30;60,68)	0,125	–	–	–
АЛАТ, U/L	15,80 (9,95;24,40)	22,80 (14,18;45,65)	22,65 (14,70;33,33)	0,010	0,007	0,028	1,0
АСАТ, U/L	20,65 (16,20;28,13)	28,25 (20,20;44,65)	25,90 (15,85;40,60)	0,010	0,012	0,224	0,324
АСАТ/АЛАТ	1,25 (0,87;2,08)	1,22 (0,81;1,54)	1,06 (0,70;1,77)	0,168	–	–	–
КФК, ед./л	50,05 (28,20;107,80)	43,10 (25,40;90,40)	69,70 (34,00;163,00)	0,002	0,855	0,566	0,001
ЛДГ, ед./л	203,50 (173,90;261,30)	247,80 (197,50;302,90)	494,50 (282,60;716,50)	<0,001	0,033	<0,001	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	5,90 (4,10;7,30)	7,80 (5,40;11,00)	7,35 (5,40;10,70)	0,016	0,014	0,029	1,0

Продолжение Таблицы 24

Показатель биохимического анализа крови	Гр. 1 легкое течение Me (Q1;Q3)	Гр. 2 средне-тяжелое течение Me (Q1;Q3)	Гр. 3 тяжелое течение Me (Q1;Q3)	p К–У*	p 1–2*	p 1–3*	p 2–3*
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,10 (2,10;2,10)	2,40 (0,00;4,83)	3,00 (2,15;5,15)	0,391	–	–	–
С-реакт. Белок, мг/мл	12,15 (2,50;25,73)	18,90 (3,30;52,50)	43,60 (6,33;93,60)	<0,001	0,504	0,003	0,003
Калий, ммоль/л	4,20 (3,80;4,50)	4,00 (3,60;4,30)	3,80 (3,50;4,10)	0,001	0,297	0,002	0,012
Натрий, ммоль/л	133,00 (131,00;136,00)	132,00 (130,00;135,00)	137,50 (134,03;140,30)	<0,001	0,960	<0,001	<0,001
Хлор, ммоль/л	104,50 (103,00;0,00)	102,00 (98,00;105,00)	103,00 (100,00;106,05)	0,230	–	–	–

*Примечание: p К–У — уровень значимости по результатам рангового дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса, p 1–2, p 1–3, p 2–3 – межгрупповые сравнения по критерию Данна.

3.6.3 Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

При разделении инфицированных беременных на подгруппы с учетом наличия и отсутствия тромботических осложнений и сравнении их параметров биохимии крови с данными здоровых беременных было установлено, что инфицированные пациентки с тромбозами имели статистически значимо более высокие цифры глюкозы, мочевины, прямого и непрямого билирубина, низкие показатели общего белка, креатинина (Таблица 25). У инфицированных пациенток без тромботических событий отсутствовали отличия по показателям глюкозы, креатинина, мочевины и прямого билирубина по сравнении со здоровыми беременными женщинами.

Таблица 25 – Данные биохимического анализа крови у женщин, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Показатель биохимического анализа крови	Инфициро-ванные пациентки без тромбоза Me (Q_1; Q_3)	Инфици-рованные пациентки с тромбозом Me (Q_1; Q_3)	Здоровые женщины Me (Q_1; Q_3)	Без тром-боза/ здоро-вые p-значе-ние	С тром-бозом/ здоро-вые p-значе-ние
Общий белок, г/л	59,90 (55,70;65,10)	57,30 (50,88;62,15)	63,60 (61,30;66,62)	<0,001	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,09 (3,52;4,92)	5,04 (4,11;6,02)	4,10 (3,74;4,43)	0,396	<0,001
Мочевина, ммоль/л	2,70 (2,00;3,60)	4,94 (2,85;8,55)	2,60 (2,34;3,09)	0,890	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	50,60 (42,68;60,93)	49,75 (40,43;56,20)	54,70 (47,52;58,95)	0,202	0,015
АЛАТ, U/L	22,30 (14,25;38,05)	19,10 (13,60;33,18)	14,64 (10,89;21,55)	<0,001	0,003
АСАТ, U/L	26,65 (18,78;41,00)	25,80 (16,40;42,50)	18,42 (15,19;22,23)	<0,001	0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	7,20 (5,28;10,30)	8,20 (5,35;10,55)	5,30 (4,75;7,75)	0,004	0,004
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,05 (1,00;4,15)	3,20 (2,35;6,70)	1,60 (1,35;2,25)	0,154	<0,001

3.6.4 Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у пациенток, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

3.6.4.1 Показатели белкового обмена

При проведении анализа показателей белкового обмена в биохимическом исследовании крови в изучаемых группах пациенток в течение всего периода наблюдения было выявлено следующее.

Общий белок в обеих исследуемых группах был ниже нормы, но у пациенток с тромбозами данный показатель был достоверно ниже по сравнению с группой женщин без тромбозов. Уровень альбумина также был снижен в обеих группах, но более выраженное снижение наблюдалось у пациенток с тромботическими осложнениями ($p = 0,062$) (Таблица 26). Также был проведен анализ белков острой фазы воспаления. Усредненно на всех сроках наблюдения в обеих исследуемых группах С-реактивный белок (СРБ) и ферритин были повышены. Более высокие цифры были зафиксированы у женщин с наличием тромботических осложнений ($p = 0,045$, $p < 0,001$ соответственно). Фибриноген у всех пациенток не превышал границу нормы и был более высоким у женщин без тромботических осложнений ($p < 0,001$).

Билирубин – конечный продукт распада комплексных соединений белка с гемовой структурой, в первую очередь гемоглобина. У всех женщин, включенных в исследование, общий билирубин в среднем на всех сроках наблюдения находился в пределах нормы. Медиана прямого билирубина у всех пациенток также была в пределах нормы, но значения межквартильного размаха и у женщин с тромбозами (Me 3,2 (Q1;Q3 2,35;6,7) мкмоль/л), и у женщин без тромбозов (Me 2,05 (Q1;Q3 1,0;4,15) мкмоль/л) превышали верхнюю границу нормы. У пациенток с тромбозом значения были статистически значимо больше ($p = 0,021$) (см. Таблицу 26).

Мочевина – показатель интенсивности распада белка, косвенно отражает функцию почек. Показатель усредненного уровня мочевины на протяжении всего периода наблюдения был достоверно выше у пациенток с тромбозами ($p < 0,001$), но медиана данного показателя находилась в пределах нормы в обеих группах. Межквартильный размах уровня мочевины превышал нормальные значения у женщин с тромботическими осложнениями (Me 4,94 (Q1;Q3 2,85;8,55) ммоль/л). У пациенток без тромбозов данный показатель находился в пределах нормы (Me 2,7 (Q1;Q3 2,0;3,6) ммоль/л) (см. Таблицу 26).

Креатинин– один из конечных продуктов обмена белка. Также косвенно отражает функциональную активность почек. При анализе общих усредненных данных в обеих группах пациенток на протяжении всего периода нахождения на стационарном лечении было установлено, что пациентки без тромбозов имели более высокие цифры креатинина (Me 50,6 (Q1;Q3 42,68;60,93) мкмоль/л) по сравнению с пациентками с тромботическими осложнениями (Me 49,75 (Q1;Q3 40,43;56,2) мкмоль/л), однако данные различия не были статистически значимы (p = 0,118). В обеих группах медианы были ниже нормальных значений, но, принимая во внимание тот факт, что все пациентки находились на третьем триместре беременности, данное незначительное снижение допустимо (см. Таблицу 26).

Таблица 26 – Показатели белкового обмена в крови у пациенток, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Показатель	Пациентки с COVID-19 без тромбозов Me (Q_1; Q_3)	Пациентки с COVID-19 с тромбозом Me (Q_1; Q_3)	P-значение
Общий белок, г/л	59,90 (55,70;65,10)	57,30 (50,88;62,15)	0,004
Альбумин, г/л	30,90 (28,70;34,20)	29,55 (25,08;32,75)	0,062
С-реактивный белок, мг/мл	18,55 (3,10;50,58)	56,25 (10,98;113,30)	<0,001
Ферритин, нг/мл	88,05 (44,76;165,63)	175,46 (105,33;258,70)	0,045
Фибриноген, г/л	4,00 (3,38;4,73)	3,34 (2,04;3,99)	<0,001
Билирубин общий, N 2–21 мкмоль/л	7,20 (5,28;10,30)	8,20 (5,35;10,55)	0,469
Билирубин прямой, N 0–3,4 мкмоль/л	2,05 (1,00;4,15)	3,20 (2,35;6,70)	0,021
Мочевина, ммоль/л	2,70 (2,00;3,60)	4,94 (2,85;8,55)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	50,60 (42,68;60,93)	49,75 (40,43;56,20)	0,118

3.6.4.2 Показатели углеводного обмена

Из показателей углеводного обмена в биохимическом анализе крови исследуемых пациенток присутствует только уровень глюкозы. Медиана показателя уровня глюкозы в обеих группах женщин находилась в пределах нормы, но в группе женщин с тромбозами уровень глюкозы был достоверно выше, а межквартильный размах достигал значений, превышающих норму (Me 4,09 (Q1;Q3 3,52;4,92) ммоль/л) и (Me 5,04 (Q1;Q3 4,11;6,02) ммоль/л, $p < 0,001$). Возможно, причиной более высоких значений уровня глюкозы у пациенток с осложненным течением инфекции стало назначение более высоких доз дексаметазона. Но анализ проводимой терапии в исследовании не проводился, и корреляции уровня глюкозы с дозами вводимых глюкокортикоидов не установлены.

3.6.4.3 Активность ферментов в крови

Усредненно, на протяжении всего периода наблюдения, медиана активности ферментов АЛАТ и АСАТ в обеих группах пациенток находилась в пределах нормы, и при проведении сравнительного анализа статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было (Таблица 27).

Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в группе пациенток с тромбозами на всех сроках наблюдения превышала нормальные значения и была достоверно выше по сравнению с группой женщин без тромбозов (Me 590,75 (Q1;Q3 291,35;819,33) ед./л, $p < 0,001$). У пациенток без тромботических осложнений медиана данного показателя находилась в пределах нормальных значений, однако межквартильный размах все же выходил за рамки допустимых значений (Me 243,75 (Q1;Q3 196,38;303,85) ед./л) (Таблица 27).

Средние значения активности креатинфосфокиназы (КФК) за весь период наблюдения в обеих группах женщин находились в пределах нормы, но в группе пациенток с тромбозами межквартильный размах достигал значений, превышающих нормальную активность фермента, и в целом значения данного показателя были выше (Me 96,25 (Q1;Q3 41,93;199,75) ед./л, $p < 0,001$), чем у женщин без тромботических осложнений (Me 44,3 (Q1;Q3 26,35;93,65) ед./л) (Таблица 27).

Таблица 27 – Активность ферментов в крови у пациенток, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Показатель	Пациентки с COVID19 без тромбозов Me (Q_1; Q_3)	Пациентки с COVID-19 с тромбозом Me (Q_1; Q_3)	P-значение
АЛАТ, N 0–34 U/L	22,30 (14,25;38,05)	19,10 (13,60;33,18)	0,658
АСАТ, N 0–31 U/L	26,65 (18,78;41,00)	25,80 (16,40;42,50)	0,472
ЛДГ, ед./л	243,75 (196,38;303,85)	590,75 (291,35;819,33)	<0,001
КФК, ед./л	44,30 (26,35;93,65)	96,25 (41,93;199,75)	<0,001

3.6.4.4 Уровень электролитов

При исследовании электролитов у пациенток, инфицированных COVID-19, у обеих подгрупп было зафиксировано состояние гипокалиемии. При проведении сравнительного анализа у женщин с развившимися в ходе наблюдения тромбозами гипокалиемия была более выраженной (Me 3,8 (Q1;Q3 3,5;4,1) ммоль/мл, $p = 0,031$), чем у пациенток без тромботических осложнений (Me 4,0 (Q1;Q3 3,6;4,3) ммоль/мл). А уровень натрия, наоборот, достигал значений гипонатриемии у женщин без тромботических осложнений (Me 133,5 (Q1;Q3 131;136) моль/мл). У женщин с тромбозами уровень натрия был достоверно выше ($p < 0,001$) и медиана данного

показателя находилась в пределах нормы, хотя минимальные значения межквартильного размаха все же попадали за рамки допустимого диапазона и достигали значений гипонатриемии (Me 137 (Q1;Q3 133,25;140) ммоль/мл). Уровень хлоридов в исследуемых подгруппах статистически не различался (p = 0,630) (Таблица 28).

Таблица 28 – Уровень электролитов в крови у пациенток, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбозов

Показатель	Пациентки с COVID-19 без тромбозов Me (Q_1; Q_3)	Пациентки с COVID-19 с тромбозом Me (Q_1; Q_3)	P-значение
Калий, ммоль/л	4,00 (3,60;4,30)	3,80 (3,50;4,10)	0,031
Натрий, ммоль/л	133,50 (131,00;136,00)	137,00 (133,25;140,00)	<0,001
Хлор, ммоль/л	102,00 (98,95;105,00)	102,80 (100,00;106,00)	0,630

3.6.5 Посуточный сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови у пациенток, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

3.6.5.1 Показатели белкового обмена

При посуточном анализе динамики общего белка в исследуемых подгруппах более значимые изменения происходили у женщин с тромбозами. У женщин без тромбозов значения практически не изменялись в течение всего периода госпитализации. А у женщин с тромбозами наблюдались волнообразные колебания. Минимальные цифры были зафиксированы в период с 12-х по 15-е сутки болезни. Но, по данным математического анализа, в сравнении с пациентками без тромбозов наибольшей разницы цифры общего белка достигали в период с 16-х по 23-и сутки (p = 0,021) (Таблица 29).

При посуточном анализе было установлено, что у пациенток с тромбозами максимальные значения СРБ были зафиксированы в период

с 12-х по 15-е сутки болезни (Me 74,4 (Q1;Q3 45,5;126,5) мг/мл), а у пациенток без тромбозов в указанный период, наоборот, было отмечено резкое снижение данного показателя (Me 7,1 (Q1;Q3 2,38;30,43) мг/мл). Учитывая сроки развития тромботических событий, можно сделать выводы, что причиной столь выраженного повышения СРБ мог стать тромботический процесс. У женщин без тромботических осложнений именно с этого момента зафиксировано резкое снижение СРБ. Предположительно, у данной группы пациенток полученные цифры можно объяснить следующим образом: среднее количество койко-дней у пациенток составляет 13 дней (Me 13,0 (Q1;Q3 11;15) койко-дней). Минимум нахождения в стационаре составил 6 койко-дней, а максимум – 66. Соответственно, оставшиеся пациентки были либо более тяжелыми и продолжали лечение, но они вошли в число женщин с тромботическим осложнениями, либо находились в состоянии улучшения, и в скором времени выписывались домой. У женщин с тромбозами после резкого повышения уровня СРБ было также зафиксировано резкое снижение его уровня, а затем резкое повышение после 24-х суток от момента заболевания. Также известно, что в период с 16-х по 23-и сутки были зафиксированы тромботические события (на 16-е и 18-е сутки), причем с летальным исходом, однако медиана СРБ резко снизилась с 74,4 до 9,85 мг/мл. Максимальные значения межквартильного размаха оставались высокими ((Q1;Q3 3,7;63,3) мг/мл), но все же понять причину столь резких колебаний сложно, особенно если учесть, что затем с 24-х по 72-е сутки был отмечен снова резкий подъем значений СРБ (Me 68,3 (Q1;Q3 25,4;151,0) мг/мл) (см. Таблицу 29).

Посуточный анализ динамики фибриногена более подробно изложен в разделе, посвященном коагулограмме, потому что данный белок также участвует в процессе образования кровяного сгустка.

Динамика ферритина также не рассматривается подробно в связи с малым количеством исследований данного показателя (n = 30). По усредненным значениям данного белка однозначно можно сказать, что воспалительный

процесс имел место у всех пациенток, но был более выражен у женщин с тромбозами. Особенно принимая во внимание тот факт, что у всех пациенток по данным общеклинического анализа крови была зафиксирована анемия.

При посуточном сравнительном анализе уровня общего билирубина было выявлено следующее: медиана общего билирубина на всех этапах наблюдения у всех женщин находилась в пределах нормы, и статистически значимых различий, в исследуемых группах, выявлено не было. Однако, значения межквартильного размаха у женщин с тромбозами превышали границу нормы. Максимальные цифры были получены в период с 6-х по 12-е сутки, то есть до развития тромбоза (см. Таблицу 29). Анализ уровня прямого билирубина посуточно не проводился ввиду небольшого количества исследований (n = 43).

При посуточном анализе динамики мочевины в исследуемых группах у пациенток без тромботических осложнений отмечался незначительный постепенный рост уровня мочевины, не выходящий за рамки нормальных значений. У женщин с тромбозами на 12–15-е сутки и 16–23-и сутки от начала заболевания отмечался резкий скачок значений с превышением нормального уровня на 16–23-и сутки (Me 9,3 (Q1;Q3 5,74;12,1) г/л, $p < 0,001$), что соответствует суткам развития тромботических осложнений.

На протяжении всего периода прохождения стационарного лечения у женщин с неосложненным течением заболевания отмечался незначительный рост уровня креатинина, не выходящий за рамки нормальных значений. У пациенток с наличием тромботических осложнений с 6-х по 11-е сутки отмечалось постепенное снижение средних значений креатинина, а в период с 12-х по 15-е сутки и 16-х по 23-и сутки зафиксирован резкий рост средних значений данного показателя (Me 52,20 (Q1;Q3 40,80;61,20) мкмоль/л и Me 53,35 (Q1;Q3 42,78;64,20) мкмоль/л) с последующим резким снижением после 24 суток до минимальных значений за весь период наблюдения (Me 42,86 (Q1;Q3 29,06;50,83) мкмоль/л). Статистически цифры креатинина отличались только после 24-х суток заболевания (Таблица 29).

Таблица 29 – Посуточные показатели белкового обмена у пациенток, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Сутки от начала заболевания	Общий белок, г/л Me (Q_1; Q_3)		С-реактивный белок, мг/мл Me (Q_1; Q_3)		Билирубин общий, мкмоль/л Me (Q_1; Q_3)		Мочевина, ммоль/л Me (Q_1; Q_3)		Креатинин, мкмоль/л Me (Q_1; Q_3)	
	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5
6–8	58,20 (55,2; 66,18)	60,50 (60,40; 61,05)	28,70 (10,3; 86,30)	63,35 (34,88; 97,08)	8,40 (6,20; 12,20)	11,50 (6,83; 25,25)	2,40 (1,65; 2,85)	1,61 (0,85; 2,43)	46,50 (42,7; 57,70)	49,55 (40,48; 58,63)
	p = 0,792		p = 0,163		p = 0,310		p = 0,157		p = 0,920	
9–11	61,00 (54,6; 63,55)	57,70 (56,50; 65,10)	36,90 (19,4; 81,15)	54,00 (45,00; 92,30)	7,70 (5,40; 10,70)	9,50 (6,30; 33,63)	2,30 (1,60; 2,90)	2,72 (2,10; 4,53)	48,10 (39,8; 57,40)	48,95 (41,98; 54,25)
	p = 0,957		p = 0,181		p = 0,338		p = 0,185		p = 0,948	
12–15	59,10 (54,9; 62,60)	54,90 (50,20; 61,20)	7,10 (2,38; 30,43)	74,40 (45,50; 126,50)	6,60 (4,85; 9,15)	8,60 (5,40; 13,0)	2,50 (1,80; 4,10)	6,50 (4,40; 7,90)	50,05 (40,8; 61,18)	52,20 (40,80; 61,20)
	p = 0,126		p < 0,001		p = 0,219		p < 0,001		p = 0,595	
16–23	60,00 (56,1; 64,00)	56,90 (48,50; 61,05)	5,30 (1,90; 32,45)	9,85 (3,70; 63,20)	7,25 (5,63; 10,28)	8,45 (6,03; 11,28)	3,30 (2,40; 5,00)	9,30 (5,74; 12,10)	54,35 (43,78; 66,18)	55,00 (42,00; 78,00)
	p = 0,021		p = 0,200		p = 0,434		p < 0,001		p = 0,549	
24–72	61,90 (50,4; 69,40)	55,10 (51,10; 67,20)	8,90 (2,25; 44,75)	68,30 (25,40; 151,00)	5,0 (3,75; 6,35)	5,4 (3,95; 8,45)	3,75 (3,15; 4,40)	4,09 (2,47; 5,91)	57,40 (49,9; 63,10)	42,86 (29,06; 50,83)
	p = 0,810		p = 0,006		p = 0,234		p = 0,617		p < 0,001	
Нормы	66–83 г/л		0–5 мг/мл		2–21 мкмоль/л		2,8–7,2 ммоль/л		58–96 мкмоль/л	

3.6.5.2 Показатели углеводного обмена

При анализе посуточной динамики уровня глюкозы у женщин с неосложненным течением инфекции медиана на протяжении всего периода наблюдения находилась в пределах нормы. Межквартильный размах в период с 9-х по 11-е сутки превысил нормативный уровень на 0,71 ммоль/л. В целом на протяжении всего периода госпитализации прослеживалась тенденция к снижению уровня глюкозы. У пациенток с осложненным течением заболевания межквартильный размах на протяжении всей госпитализации выходил за рамки нормальных значений (Таблица 30), а в период развития тромбоза, с 12-х по 23-и сутки, был зафиксирован резкий скачок уровня глюкозы. Медиана глюкозы в указанный период превысила установленный норматив и статистически значимо отличалась от значений глюкозы женщин без тромбозов ($p < 0,001$). Возможно, причина превышения нормальных значений уровня глюкозы у женщин с наличием осложнений была связана с тем, что они получали глюкокортикоиды с целью купировать цитокиновый шторм, однако исследование зависимости выявленных изменений с проводимой терапией в данном исследовании не проводилось.

Таблица 30 – Показатель глюкозы в исследуемых подгруппах посуточно

Глюкоза N 3,9-5,1 ммоль/л			
Сутки от начала заболевания	Пациентки с COVID-19 без тромбозов Me (Q_1; Q_3)	Пациентки с COVID-19 с тромбозом Me (Q_1; Q_3)	p-значение
6–8	4,43 (3,82;5,18)	4,00 (3,65;6,16)	0,716
9–11	4,40 (3,74;5,81)	4,45 (4,03;6,00)	0,891
12–15	4,07 (3,45;4,78)	5,83 (4,76;6,44)	<0,001
16–23	3,75 (3,28;4,64)	5,60 (4,46;6,22)	<0,001
24–72	3,96 (3,62;4,40)	4,57 (3,62;5,74)	0,164

3.6.5.3 Активность ферментов в крови

При посуточном анализе активности АЛАТ у пациенток с неосложненным течением инфекции медиана показателя находилась в пределах нормы, а значения межквартильного размаха все же превышали нормальные значения в период с 12-х по 23-и сутки. У женщин с тромботическими осложнениями и медиана, и межквартильный размах находились в переделах нормы, а в период с 16-х по 23-и сутки был зафиксирован резкий скачок значений АЛАТ. Значения медианы были повышены, а максимальные цифры межквартильного размаха превышали три нормы. Однако на 24–72-е сутки значения АЛАТ пришли к норме (Таблица 31).

При посуточном анализе активности АСАТ у пациенток без тромбозов межквартильный размах незначительно превышал норму, а медиана активности находилась в пределах нормы практически на протяжении всего периода наблюдения с незначительным превышением нормы с 12-х по 15-е сутки, в этот же период были зафиксированы максимальные цифры межквартильного размаха. У женщин с наличием тромбоза отмечался постепенный рост активности АСАТ. В период развития тромботических событий на 12–15-е сутки медиана активности превысила норму, а на 16–23-и сутки были получены максимальные значения за весь период наблюдения, статистически значимо отличающиеся от значений в группе женщин без тромбозов ($p = 0,009$). Затем на 24–72-е сутки значения активности АСАТ пришли в норму (см. Таблицу 31).

При посуточном сравнительном анализе динамики активности ЛДГ в период с 6-х по 8-е сутки медиана данного показателя была выше нормальных значений в обеих группах женщин, и значение медианы в группе пациенток с тромботическими осложнениями было больше, чем у пациенток без тромбозов, однако эта разница оказалась статистически не значима ($p = 0,868$). При попытке разобраться, чем может быть обусловлен такой неожиданный результат математического анализа, было отмечено, что

диапазон межквартильного размаха у пациенток без тромбозов был шире ((Q1;Q3 201,70;328,55) ед./л) по сравнению с пациентками, у которых в ходе болезни развились тромботические осложнения ((Q1;Q3 206,60;293,30) ед./л). Возможно, поэтому различия оказались статистически не значимыми. С 9-х суток в группе пациенток без тромбозов начинается снижение активности ЛДГ плазмы крови и продолжается до 15-х суток. В группе женщин с развившимися тромбозами, напротив, в указанный период отмечается выраженный рост активности ЛДГ. С 9-х по 11-е сутки медиана составила Me 424,8 ед./л, а на 12–15-е сутки возросла немногим меньше, чем в 2 раза, и составила Me 804,7 ед./л. При математической обработке данных в периоды с 9-х по 11-е сутки и с 12-х по 15-е сутки различия в исследуемых группах стали статистически значимыми и значения p составили 0,016 и <0,001 соответственно. На 16–23-и сутки в обеих группах пациенток произошел рост активности ЛДГ, но в группе пациенток с тромбозами он был значимо выше (Me 855,70 (Q1;Q3 679,30;1156,70) ед./л, $p < 0,001$), чем у женщин без тромботических осложнений (Me 252,05 (Q1;Q3 200,13;318,10) ед./л). С 24-х по 72-е сутки в обеих группах женщин было зафиксировано снижение значений. У пациенток без тромбозов значения медианы достигли уровня нормальных значений (Me 220,35 (Q1;Q3 199,28;266,80) ед./л). В группе женщин с тромбозами, несмотря на снижение, значения медианы все же превышали допустимый уровень активности ЛДГ и были значимо выше (Me 279,05 (Q1;Q3 236,58;460,58) ед./л, $p = 0,014$). При простом сравнении динамики активности ЛДГ в исследуемых группах в приведенной ниже Таблице 31 наглядно видно, что на 16–23-и сутки у всех пациенток четко отмечался рост, а затем на 24–72-е сутки – снижение значений активности ЛДГ, и у женщин с наличием тромботических осложнений цифры были значительно выше. Также видно, что у женщин с осложненным течением инфекции в период с 12-х по 15-е сутки произошел резкий подъем активности ЛДГ и на 16–23-и сутки он продолжался. Именно на эти

Таблица 31 – Посуточная активность ферментов в крови у пациенток, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

Сутки от начала заболевания	АЛАТ Me (Q_1; Q_3)		АСАТ Me (Q_1; Q_3)		ЛДГ Me (Q_1; Q_3)		КФК Me (Q_1; Q_3)	
	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5	Тромбозов не было n = 94	Тромбозы были n = 5
6–8	19,00 (14,65; 30,23)	13,20 (11,73; 15,28)	27,75 (20,95; 46,55)	23,65 (17,70; 32,00)	259,00 (201,70; 328,55)	293,30 (206,60; 293,30)	65,15 (38,60; 101,28)	224,15 (116,35; 545,85)
	p = 0,060		p = 0,390		p = 0,868		p = 0,010	
9–11	20,00 (11,70; 31,10)	15,60 (13,60; 21,50)	29,10 (18,90; 38,75)	27,90 (19,60; 29,10)	255,15 (200,28; 302,50)	424,80 (284,20; 492,25)	61,80 (27,25; 114,00)	99,00 (40,20; 128,00)
	p = 0,511		p = 0,785		p = 0,016		p = 0,406	
12–15	26,10 (17,00; 53,40)	20,20 (13,50; 31,70)	34,30 (19,60; 51,40)	37,40 (25,80; 56,40)	224,20 (192,70; 309,10)	804,70 (693,80; 858,90)	38,80 (18,75; 79,65)	178,25 (57,70; 458,90)
	p = 0,310		p = 0,630		p < 0,001		p = 0,001	
16–23	26,30 (13,78; 53,48)	51,70 (27,10; 112,50)	25,10 (17,85; 38,53)	45,65 (28,53; 76,45)	252,05 (200,13; 318,10)	855,70 (679,30; 1156,70)	37,50 (23,20; 66,10)	154,85 (101,98; 210,70)
	p = 0,051		p = 0,009		p < 0,001		p < 0,001	
24–72	28,70 (13,90; 34,40)	17,70 (13,45; 25,70)	21,35 (15,38; 32,65)	15,35 (12,35; 21,53)	220,35 (199,28; 266,80)	279,05 (236,58; 460,58)	36,90 (21,10; 46,60)	27,30 (22,93; 44,85)
	p = 0,107		p = 0,021		p = 0,014		p = 0,597	
Нормальные значения	0–34 U/L		0–31 U/L		0–247 ед./л		0–145 ед./л	

временные промежутки пришлись эпизоды развития тромботических событий. Далее отмечалось резкое снижение активности ЛДГ.

При посуточном анализе активности КФК у пациенток без тромбозов было зафиксировано постепенное снижение ее активности. У женщин с осложненным течением инфекции в начале заболевания на 6–8-е сутки, были зафиксированы максимальные значения КФК, значительно превышающие показатели пациенток без тромбозов ($p = 0,010$). Затем последовало резкое снижение фермента, а в период развития тромбоза, на 12–15-е сутки произошел резкий скачок значений (Таблица 31). Медиана показателя превысила норму. При этом в группе женщин с неосложненным течением инфекции в этот период значения активности КФК продолжали снижаться ($p = 0,001$). В период с 16-х по 23-и сутки болезни отмечалось снижение активности КФК у пациенток с осложненным течением, но медиана оставалась выше нормы и по сравнению с пациентками без тромбозов была значительно выше ($p < 0,001$). Далее, после 24-х суток болезни, значения активности КФК у женщин с наличием тромботических осложнений пришли в норму и практически не отличались от показателей пациенток с неосложненным течением ($p = 0,597$).

3.6.6 Взаимосвязь показателей биохимического анализа крови с сутками заболевания и моментом тромбообразования у женщин, инфицированных COVID-19

При проведении корреляционного анализа уровня общего белка у пациенток без тромбозов и с наличием тромботических осложнений четких корреляционных связей выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа уровня СРБ с сутками болезни у пациенток с тромбозами связи выявлено не было ($p = 0,331$, $r = –121$), у пациенток без тромбозов установлена отрицательная корреляционная связь СРБ с сутками от момента заболевания ($p < 0,001$, $r = –0,279$),

Наглядно визуальные изменения некоторых посуточных показателей представлены на Рисунке 7.

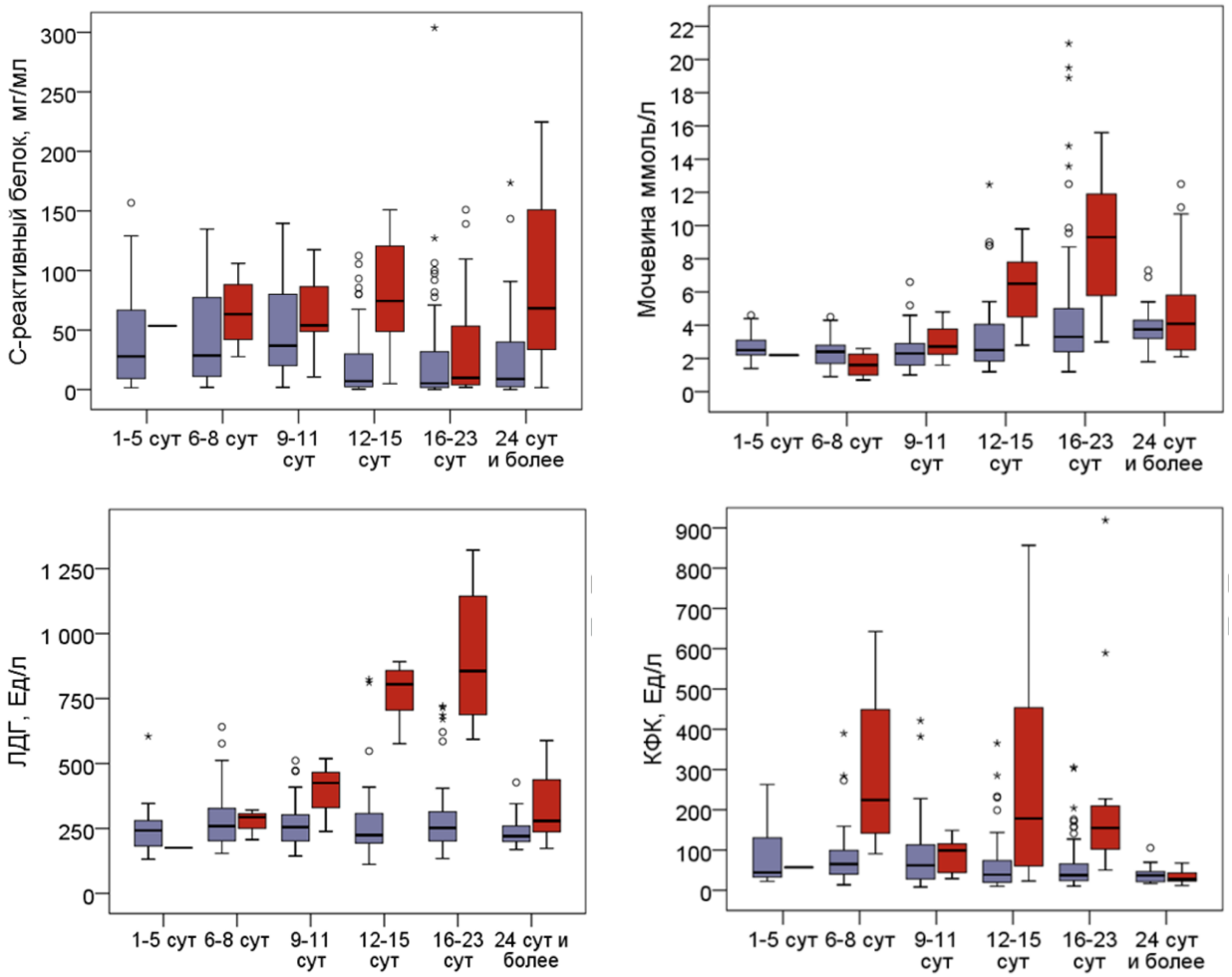


Рисунок 7 – Посуточные изменения СРБ, мочевины, активности ЛДГ и активности КФК у пациенток, инфицированных COVID-19, с учетом факта наличия и отсутствия тромбообразования

В ходе корреляционного анализа уровня общего билирубина с сутками болезни у женщин без тромбозов ($p = 0,05$, $r = –0,126$) и у пациенток с тромбозами ($p = 0,015$, $r = –0,309$) была выявлена слабая отрицательная корреляционная связь.

При посуточном анализе динамики мочевины в исследуемых группах была выявлена положительная корреляционная связь у пациенток без тромботических осложнений ($r = 0,336$, $p < 0,001$), отмечался незначительный постепенный рост уровня мочевины, не выходящий за рамки нормальных

значений. У женщин с тромбозами четкой корреляционной связи с сутками заболевания выявлено не было (r = 0,161, p = 0,201),

При проведении корреляционного анализа уровня креатинина с сутками от начала заболевания в группе женщин с неосложненным течением инфекции выявлена положительная корреляционная связь (r = 0,156, p = 0,009). На протяжении всего периода прохождения стационарного лечения отмечался незначительный рост уровня креатинина, не выходящий за рамки нормальных значений. У женщин с осложненным течением заболевания была выявлена отрицательная корреляционная связь (r = –0,300, p = 0,016).

Корреляционный анализ уровня глюкозы в исследуемых подгруппах выявил обратную корреляционную связь данного показателя с сутками заболевания (p = 0,002, r = –0,192).

Исследование динамики активности АЛАТ у пациенток с неосложненным течением заболевания выявило положительную корреляционную связь данного показателя с сутками заболевания (p = 0,004, r = 0,167). У женщин с тромботическими осложнениями в ходе корреляционного анализа четкой связи активности АЛАТ с сутками от начала заболевания зафиксировано не было (p = 0,529, r = 0,079). При проведении корреляционного анализа активности АСАТ с сутками болезни у женщин без тромбозов связи выявлено не было (p = 0,780, r = –0,016). А у женщин с тромботическими осложнениями установлена отрицательная связь активности АСАТ с сутками болезни (p = 0,001, r = –0,403).

Корелляционный анализ активности ЛДГ в группе женщин без тромбозов четкой корреляционной связи с сутками болезни не выявил (p = 0,737, r = 0,021), а у женщин с тромботическими осложнениями обнаружена лишь тенденция к отрицательной корреляционной связи (p = 0,077 r = –0,247). Однако четко видна связь колебаний уровня ЛДГ с периодом развития тромбоза.

В ходе корреляционного анализа динамики КФК у женщин без тромбозов установлена отрицательная корреляционная связь данного показателя с сутками заболевания ($p < 0{,}001$, $r = -0{,}236$). При проведении корреляционного анализа уровня КФК с сутками заболевания у пациенток с тромбозами так же, как и у пациенток без тромбозов, установлена отрицательная корреляционная связь, несмотря на эпизоды гиперферментемии (см. Рисунок 7).

3.7 Прогностические модели риска степени тяжести течения инфекции и тромбоза при тяжелом течении COVID-19 у беременных пациенток

3.7.1 Модель 1 – многоклассовая логистическая регрессия тяжести

Задачей анализа было построение прогностической модели, позволяющей классифицировать беременных пациенток по степени тяжести течения COVID-19 (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое) с целью максимально точно выделить пациенток с тяжелым течением. Для этого использовалась многоклассовая логистическая регрессия (multinomial logistic regression) с L2-регуляризацией (ridge penalty). Регуляризация снижает переобучение и стабилизирует коэффициенты при ограниченном объеме данных. В отличие от бинарного подхода, многоклассовая постановка позволяет моделировать плавные переходы между степенями тяжести и оценивать вклад отдельных лабораторных показателей в переходе к более тяжелому состоянию.

Для каждого класса тяжести k = 1, 2, 3 оценивались коэффициенты $\beta_{0k}, \beta_{1k}, \dots, \beta_{jk}$ в выражении (логарифм отношения вероятностей):

$$\log \frac{P(y = k)}{P(y = ref)} = \beta_{0k} + \sum_{j} \beta_{jk} \cdot x_j, \qquad (2)$$

где $y = ref$ – опорный класс (наименее тяжелый).

В модель включены пять лабораторных признаков, показавших наибольшую информативность: ЛДГ, лимфоциты, мочевина, натрий и тромбоциты (Таблица 32). Модель оптимизировалась по кросс-валидации (5-кратной) с подбором параметра штрафа λ. Для компенсации редкости тяжелых случаев (n = 9 женщин, 9 %) применено весовое усиление класса 3 (γ = 1,5), что увеличивает вклад этих наблюдений в функцию потерь.

Таблица 32 – Коэффициенты многоклассовой логистической регрессии тяжести COVID-19

Переменная	Класс 1 (легкая)	Класс 2 (средняя)	Класс 3 (тяжелая)
Константа	−0,048	+0,027	+0,021
ЛДГ	−0,087	−0,029	+0,116
Лимфоциты	+0,110	−0,051	−0,059
Мочевина	−0,074	−0,109	+0,184
Натрий	−0,037	−0,161	+0,199
Тромбоциты	−0,184	+0,066	+0,118

Для тяжелого течения (класс 3) отмечается:

- положительная связь с уровнем ЛДГ, мочевины, натрия и тромбоцитов;
- отрицательная – с лимфоцитами, что отражает типичный лимфопенический и гиперкоагуляционный профиль тяжелого COVID-19.

Для проверки качества классификации была построена матрица ошибок (Таблица 33)

Метрики качества модели: общая точность = 0,47, Kappa = 0,19, Macro-F1 = 0,41. При дифференцировке тяжелого класса от среднего и легкого вместе взятых чувствительность составила 0,89, специфичность – 0,66, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 0,23, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 0,98. Хотя общая точность классификации невысока (0,47), модель достигает высокой способности распознавания тяжелых случаев (чувствительность = 0,89), что

является главной задачей клинической модели. Иначе говоря, модель ошибается чаще при разграничении легких и средних форм, но почти не пропускает тяжелых, что обеспечивает клиническую безопасность: пациентка с потенциально тяжелым течением почти всегда будет отнесена к категории риска. Это свойство особенно важно для моделей скринингового типа, где недооценка тяжести имеет более высокую стоимость ошибки, чем гипердиагностика.

Таблица 33 – Качество прогноза в многоклассовой модели оценки тяжести течения COVID-19

Наблюдаемая тяжесть течения	Прогнозируемая тяжесть течения COVID-19			Итого
	Класс 1 (легкая)	Класс 2 (средняя)	Класс 3 (тяжелая)	
Класс 1 (легкая)	5	2	8	15
Класс 2 (средняя)	17	29	19	65
Класс 3 (тяжелая)	0	1	8	9
Итого	22	32	35	89

Клиническая интерпретация: повышение ЛДГ, мочевины отражают гипоксическую и метаболическую нагрузку, снижение лимфоцитов – нагрузку систему иммунного ответа, рост тромбоцитов – гиперкоагуляцию.

Модель 1 обеспечивает надежное выявление тяжелых форм COVID-19, что делает ее оптимальным первым каскадным шагом в прогнозе тромбозов. Даже при умеренной общей точности классификации она выполняет ключевую задачу клинического скрининга – не пропустить пациентку с потенциально тяжелым течением. Полученные коэффициенты отражают типичный патофизиологический профиль тяжелого COVID-19: воспалительный, гипоксический и гиперкоагуляционный сдвиг.

3.7.2 Модель 2 – каскадная модель «тяжесть → тромбоз»

Вторая модель объединяет результаты предыдущих этапов и отражает патофизиологическую цепочку: тяжелое течение COVID-19 → коагулопатия → тромбоз.

На первом шаге рассчитывается вероятность тяжелого течения по модели 1 (используются коэффициенты ridge-регрессии, полученные ранее, чувствительность = 0,89 для тяжелых), а затем в подмножестве тяжелых пациенток применяется логистическая регрессия Фирта для прогноза вероятности тромбоза. Для подвыборки тяжелых использована модель:

$$logit\,P(\text{тромбоз} = 1) = -1{,}81 + 0{,}13 \cdot \text{ЛДГ} + 2{,}25 \cdot \text{глюкоза} - \\ - 0{,}02 \cdot \text{тромбоциты} - 1{,}58 \cdot \text{эритроциты}. \quad (3)$$

Графические характеристики качества каскадной модели представлены на Рисунке 8.

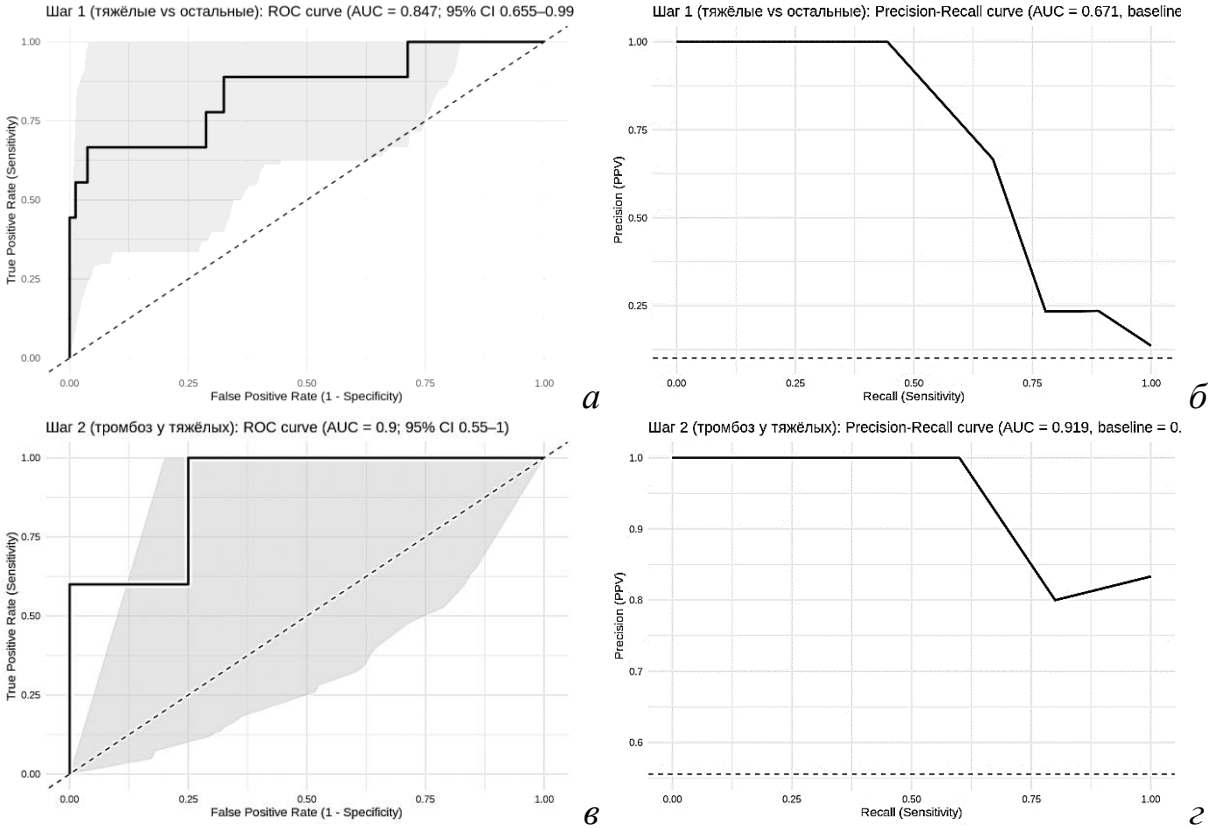


Рисунок 8 – Характеристики качества модели 2: ROC-кривая прогнозирования тяжелого течения (*а*); PR-кривая, отражающая зависимость ПЦПР от чувствительности при прогнозировании тяжелого течения (*б*); ROC-кривая прогнозирования тромбоза (*в*); PR-кривая прогнозирования тромбоза (*г*)

Для первой из каскадных моделей порог, оптимизированный по F1-мере, составил 0,496. Общая точность модели при нем 0,94, чувствительность: 0,56, специфичность: 0,99, ПЦПР: 0,83, ПЦОР: 0,95. При

использовании порога, определенного по индексу Юдена (0,461), чувствительность составила 0,667, специфичность – 0,963.

Качество модели второго этапа характеризуется площадью под ROC-кривой 0,900 (95 % ДИ 0,550–1,000) и площадью под Precision-Recall кривой 0,919, что указывает на высокую способность модели различать пациентов с тромбозом и без него даже при крайне малом объеме данных.

Оптимальный порог вероятности, определенный как по F1-критерию (0,91), так и по индексу Юдена (0,75), составил 0,364, при этом общая точность модели: 0,89, чувствительность: 1,00, специфичность: 0,75, ПЦПР: 0,83, ПЦОР: 1,00.

Калибровочный график каскадной модели (Рисунок 9) иллюстрирует предсказания вероятности тромбоза среди пациенток с тяжелым течением COVID-19. Диагональная пунктирная линия показывает идеальное соответствие, а сплошная – сглаженную зависимость наблюдаемой частоты осложнения от прогнозируемого риска. Кривая располагается близко к диагонали по всей шкале вероятностей (от 0,1 до 0,8), что указывает на устойчивую калибровку даже при небольшом числе наблюдений. Наблюдается легкая переоценка риска при высоких значениях (>0,7), что типично для каскадных моделей, комбинирующих два этапа прогноза.

На графике DCA (Рисунок 10) каскадная модель демонстрирует высокую чистую выгоду на интервале порогов 0,05–0,35, что отражает ее повышенную чувствительность при сохранении клинической релевантности. Особенно выражен прирост выгоды при низких порогах (0,1–0,2), где решение о профилактической терапии наиболее критично. Таким образом, каскадная модель сочетает высокий ROC-AUC = 0,90 с клинической оправданностью решений, что делает ее оптимальным инструментом для стратификации риска.

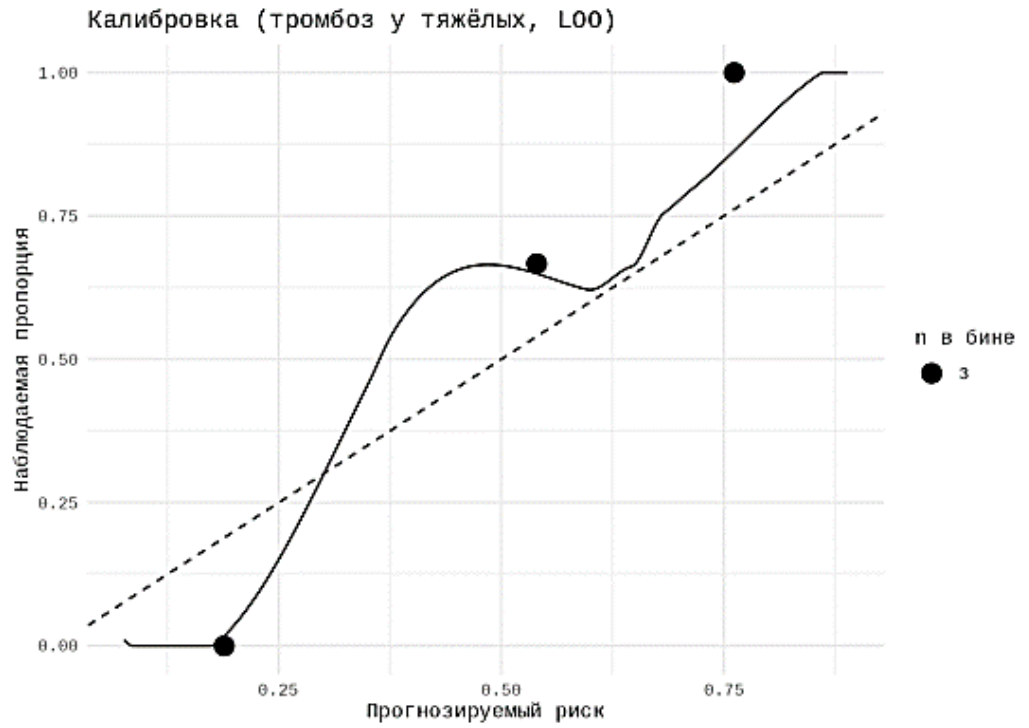


Рисунок 9 – Калибровка каскадной модели 2

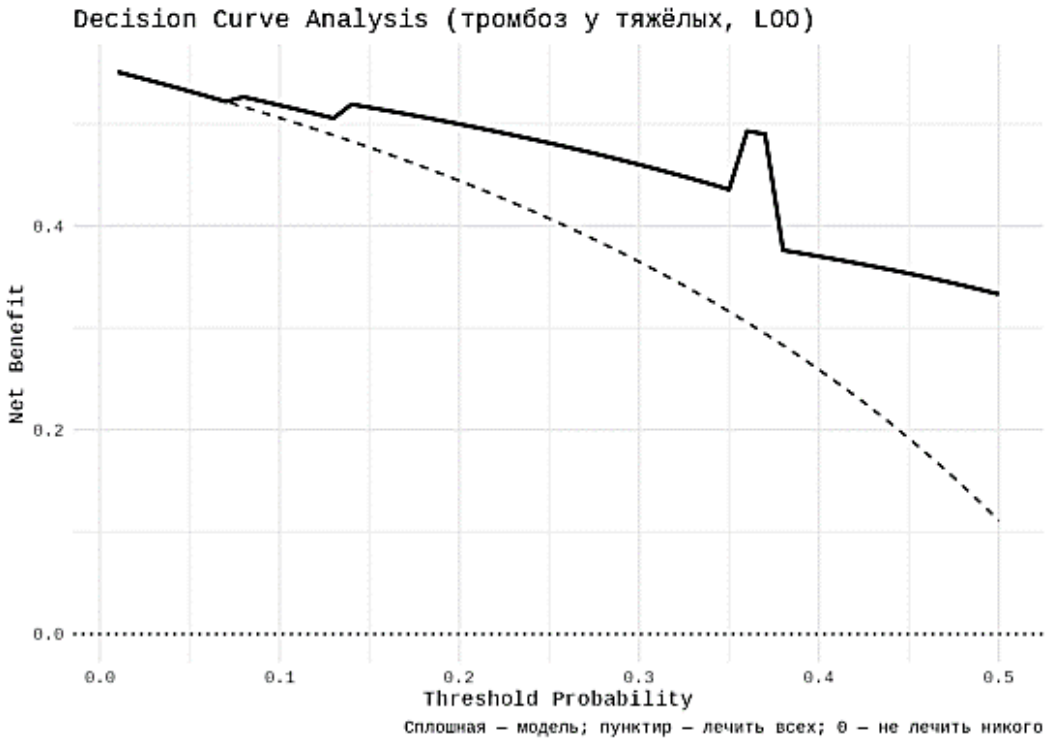


Рисунок 10 – Decision Curve Analysis каскадной модели 2

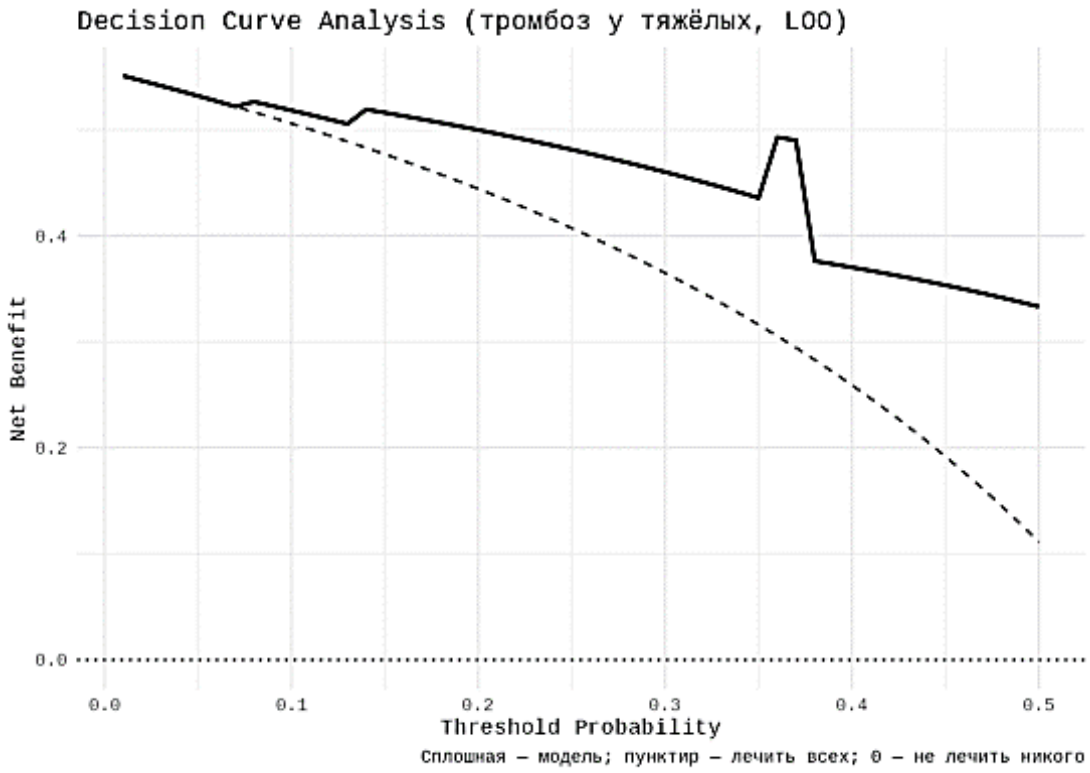


Рисунок 11 – Decision Curve Analysis каскадной модели 2

Калибровочная кривая (Рисунок 11) и DCA-анализ подтвердили хорошее соответствие предсказанных и наблюдаемых рисков. Комбинированная чувствительность для последовательности «тяжелая → тромбоз» составила 0,89. Это означает, что модель выявляет ≈ 89 % пациенток, у которых последовательно развиваются тяжелая форма COVID-19 и тромботические осложнения. Каскадная модель отражает логическую патофизиологическую цепочку: системная воспалительная и гипоксическая реакция → тяжелое течение → эндотелиальная активация → тромбоз.

На практике данные модели могут использоваться для многоуровневой стратификации риска: сначала оценка вероятности тяжелого течения, затем – уточнение риска тромбоза в группе высокого риска. Это позволяет рационально распределять ресурсы и индивидуализировать профилактическую антикоагулянтную терапию.

3.7.3 Модель 3 – логистическая регрессия Фирта

В данной модели ставилась задача прогнозирования вероятности тромбоза у беременных с COVID-19. Частота события в выборке составила около 5 %, что делает классическую логистическую регрессию нестабильной и подверженной смещению оценок коэффициентов. Для устранения этого эффекта применен метод Фирта (Firth penalized likelihood, 1993), основанный на модификации функции логарифма правдоподобия с добавлением штрафного члена (пенализации):

$$\ell^*(\beta) = \ell(\beta) + \frac{1}{2} log|I(\beta)|, \quad (4)$$

где $\ell^*(\beta)$ – скорректированный логарифм функции правдоподобия, $\ell(\beta)$ – логарифм обычного правдоподобия; $I(\beta)$ – информационная матрица Фишера.

Такая модификация устраняет смещение оценок и гарантирует существование решения даже при крайне малом числе событий.

Применение модели Фирта оправдано, если:

- число событий <10 % от общего объема выборки;
- дисбаланс классов выражен (5 против 95 %);
- требуется оценка стабильных коэффициентов и доверительных интервалов при малом n.

Во всех этих аспектах условия нашей задачи удовлетворяют применимости penalized logistic regression.

В модель включены три лабораторных предиктора, наиболее устойчиво ассоциированные с тромбозом: ЛДГ (ед./л), глюкоза (ммоль/л) и эритроциты ($\times 10^9$/л). Формула модели имеет вид:

$$logit\ P(\text{тромбоз} = 1) = -4{,}94 + 1{,}35 \cdot \text{ЛДГ} + \\ + 1{,}15 \cdot \text{глюкоза} - 2{,}15 \cdot \text{эритроциты}. \quad (5)$$

Результаты регрессии Фирта представлены в Таблице 34. Наиболее значимым предиктором оказался уровень ЛДГ ($p < 0{,}001$), что отражает

выраженность тканевой гипоксии и повреждения клеточных мембран (Таблица 34).

Таблица 34 – Результаты логистической регрессии Фирта для прогнозирования тромбоза

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
ЛДГ	3,85	1,68–23,12	<0,001
Глюкоза	3,15	0,94–18,34	0,061
Эритроциты	0,12	0,004–0,63	0,007

Метрики качества модели: ROC-AUC = 0,97, PR-AUC = 0,81. При этом при бутстреп-валидации (1000 итераций) средний ROC-AUC = 0,94 ± 0,07. F1-оптимальный порог = 0,38, а сама F1-мера = 0,80, индекс Юдена = 0,79. Общая точность модели = 0,98, чувствительность = 0,80, специфичность = 0,99, ПЦПР = 0,83, ПЦОР = 0,99. Такие значения указывают на высокую прогностическую способность даже при редком исходе.

Клиническая интерпретация: повышение ЛДГ более чем в 1,5–2 раза увеличивает риск тромбоза в 3–4 раза; гипергликемия также ассоциируется с гиперкоагуляцией и воспалительной активацией эндотелия; более низкий уровень эритроцитов коррелирует с риском тромбоза, что согласуется с развитием анемии и тканевой гипоксии.

Таким образом, модель Фирта позволяет корректно оценить индивидуальную вероятность тромбоза при малом числе событий и может использоваться для клинического скрининга.

График калибровки (Рисунок 12) демонстрирует согласованность между прогнозируемыми и фактическими вероятностями тромбоза. Пунктирная линия 45° отображает идеальное совпадение модели с наблюдаемыми данными. Сплошная линия представляет LOESS-аппроксимацию фактической частоты событий в квантильных интервалах прогнозируемого риска. Точки обозначают средние значения предсказанных вероятностей (ось X) и долю реально зарегистрированных случаев тромбоза

(ось Y) в каждом бине; размер точки соответствует числу пациенток. Близость эмпирической кривой к диагонали указывает на высокую калиброванность модели и корректную оценку индивидуальных рисков даже при редком исходе (частота события ≈ 5 %).

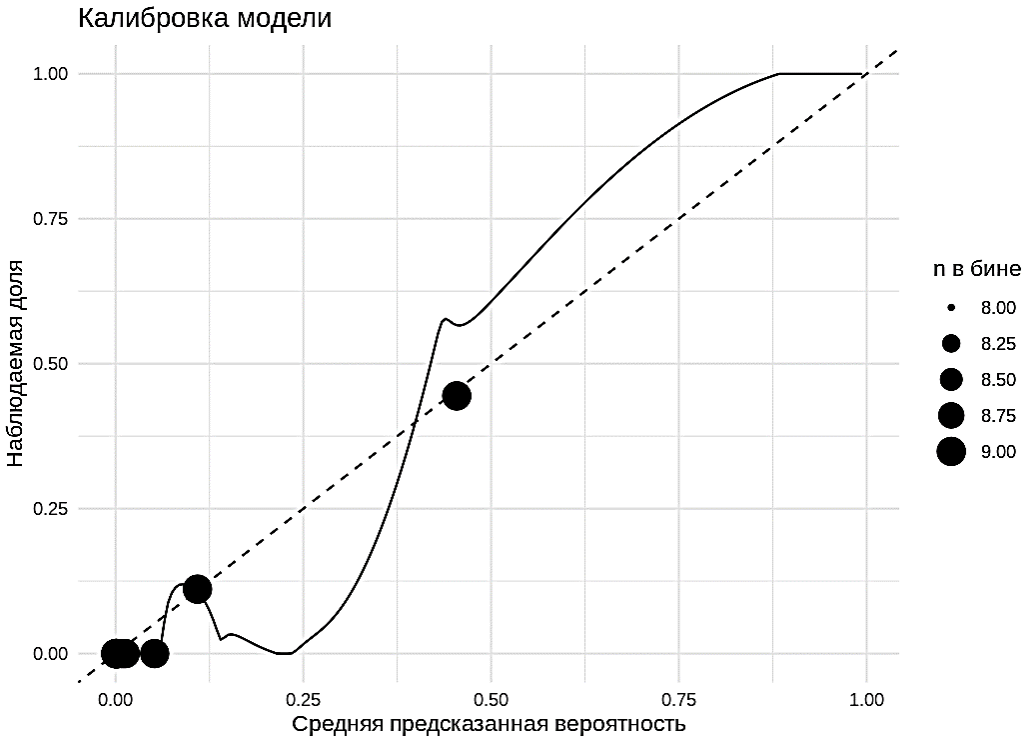


Рисунок 12 – Калибровка модели 3 (логистическая регрессия Фирта)

На графике клинической пользы модели (DCA) (Рисунок 13) показаны кривые чистой клинической выгоды (Net Benefit) в зависимости от выбранного порога вероятности (Threshold Probability). Сплошная линия – анализируемая модель, пунктирная линия – стратегия «лечить всех», горизонтальная линия = 0 – стратегия «не лечить никого». Во всем диапазоне порогов 0,1–0,4 модель демонстрирует положительную чистую выгоду, превышающую стратегии сравнения, что говорит о ее практической применимости для раннего назначения антикоагулянтной терапии и профилактики тромботических осложнений.

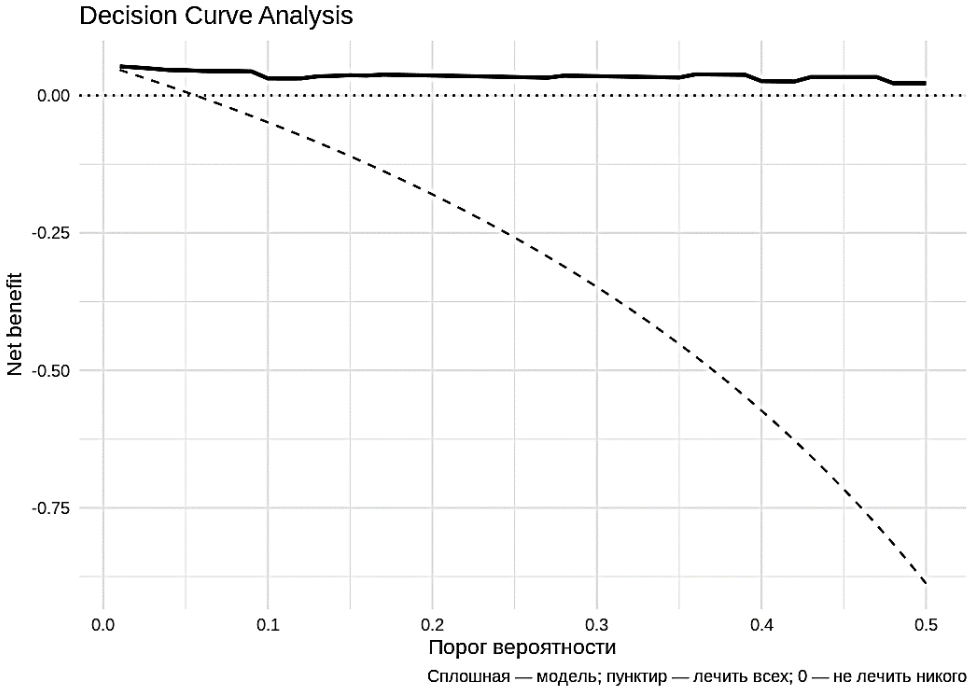


Рисунок 13 – Decision Curve Analysis модели 3

3.7.4 Сравнение моделей и клинические выводы

Каждая из моделей решает свою клиническую задачу. Многоклассовая логистическая регрессия (Model 1) дает возможность надежно выделять тяжелые формы заболевания, что имеет значение для раннего стратифицирования риска. Каскадная модель (Model 2) позволяет выявлять среди женщин с тяжелой формой заболевания пациенток, потенциально угрожаемых по развитию тромбозов, сохраняя высокую чувствительность и клиническую интерпретируемость результатов. Модель Фирта (Model 3) оптимальна при редких событиях и обеспечивает высокую специфичность, однако она не учитывает степень тяжести заболевания, а тромботические события были зафиксированы только среди пациенток с тяжелым течением инфекции.

С практической точки зрения каскадная схема дает врачу простую пошаговую стратегию: сначала оценить вероятность тяжелого течения, затем уточнить индивидуальный риск тромбоза. Такой подход минимизирует вероятность пропуска осложнений и позволяет своевременно назначить

антикоагулянтную терапию. Таким образом, каскадная схема демонстрирует оптимальный баланс между точностью, устойчивостью и клинической применимостью, что делает ее предпочтительным инструментом для прогнозирования осложнений у беременных пациенток с COVID-19. В связи с этим оптимальным решением, на наш взгляд, является двухступенчатая каскадная оценка риска развития тяжелой формы заболевания и среди пациенток с риском развития тяжелого течения выявление тех женщин, которые наиболее подвержены риску развития тромботических осложнений.

Для удобства применения данных моделей в реальной клинической практике были созданы программы для ЭВМ – «Программа прогнозирования тяжелого течения коронавирусной инфекции у беременных» № 2025694065 (дата государственной регистрации 03.12.2025) и «Программа расчета степени риска тромбозов у беременных с тяжелым течением коронавирусной инфекции» № 2025692126 (дата государственной регистрации 26.11.2025).

Данные программы помогут проводить своевременное выявление среди инфицированных НКИ беременных женщин пациенток высокого риска развития тяжелого течения инфекции и прогнозировать у них вероятность развития тромботических осложнений, что позволит обеспечить индивидуальный подход к лечению и профилактике осложнений. Использование данных программ возможно в клинической практике врачей акушеров-гинекологов, инфекционистов и анестезиологов-реаниматологов.

3.8 Клинические примеры оценки вероятности развития тяжелого течения инфекции и тромбоза у беременных пациенток, инфицированных COVID-19 при помощи разработанных программ

1. Пациентка N., 33 года. Госпитализирована на 4-е сутки от начала заболевания. Поступила в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Беременность 33 недели и 2 дня. Роды 3-и. Головное предлежание плода. «Незрелая» шейка матки. Внебольничная двусторонняя полисегментарная

пневмония. ДН 0. Вероятность новой коронавирусной инфекции высокая. Гестационный пиелонефрит. Латентное течение. ХПН 0. Rh-отрицательная кровь без титра антител. Отягощенный акушерский анамнез. Объем поражения легочной ткани по результатам КТ органов грудной клетки при поступлении составил 5 %. Риск ВТЭО при поступлении, согласно оценочной шкале, составил 3 балла (высокий риск).

Уже на следующие сутки состояние оценивалось как средней степени тяжести. На 7-е сутки от начала болезни по результатам ПЦР подтвержден факт инфицирования COVID-19. По результатам повторного исследования КТ органов грудной клетки, выполненного на 9-е сутки заболевания, объем поражения легочной ткани составил 50 %.

В сроке 34 недели и 2 дня в связи с ухудшением состояния пациентки, нарастанием дыхательной недостаточности и появлением признаков дистресса плода по данным КТГ выполнено экстренное КС (на 11-е сутки болезни). Извлечен живой недоношенный ребенок массой 2270 гр, 49 см, с оценкой 6/7 баллов по Апгар на 1/5 минуте, который в связи с недоношенностью был переведен на второй этап выхаживания.

На 14-е сутки от момента заболевания у пациентки развился неокклюзирующий тромбоз нижней полой вены (выше уровня почечных артерий) (10-е сутки госпитализации, 3-и сутки после родов). На следующие сутки, несмотря на проводимую согласно действующим клиническим рекомендациям антикоагулятнтую терапию, у пациентки развивается массивная тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии с обеих сторон. Состояние пациентки оценивалось как крайне тяжелое. Выполнен тромболизис. На следующие сутки у пациентки развился неокклюзирующий тромбоз селезеночной вены в проекции ворот селезенки и в тот же день, на 16 сутки от момента заболевания, пациентка умерла.

Диагноз патологоанатомический: НКИ. Вирус идентифицирован. ОРДС. Двухсторонняя полисегментарная пневмония. Спонтанный пневматоракс. Пневмомедиастинум. Массивная ТЭЛА, рецидивирующее

течение, ТЛТ (актелизе) от 02.09.20. Тромбоз селезеночной вены (по клиническим данным). Неокклюзирующий тромбоз НПВ на уровне печеночного сегмента (по клиническим данным). Асцит (900 мл). Двусторонний гидроторакс (по 400 мл справа и слева). Гидроперикард (70 мл). Острая дыхательная недостаточность. Отек легких. Сердечно-легочная недостаточность.

Сопутствующее состояние: Роды 3-и преждевременные в сроке гестации 34 недели, оперативные. Отягощенный акушерский анамнез. Операция 28.08.20 – Лапаротомия. Кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Послеродовый послеоперационный период, 5-е сутки.

Причина смерти: острая сердечно-легочная недостаточность.

Риски согласно разработанным программам представлены на Рисунках 14 и 15.

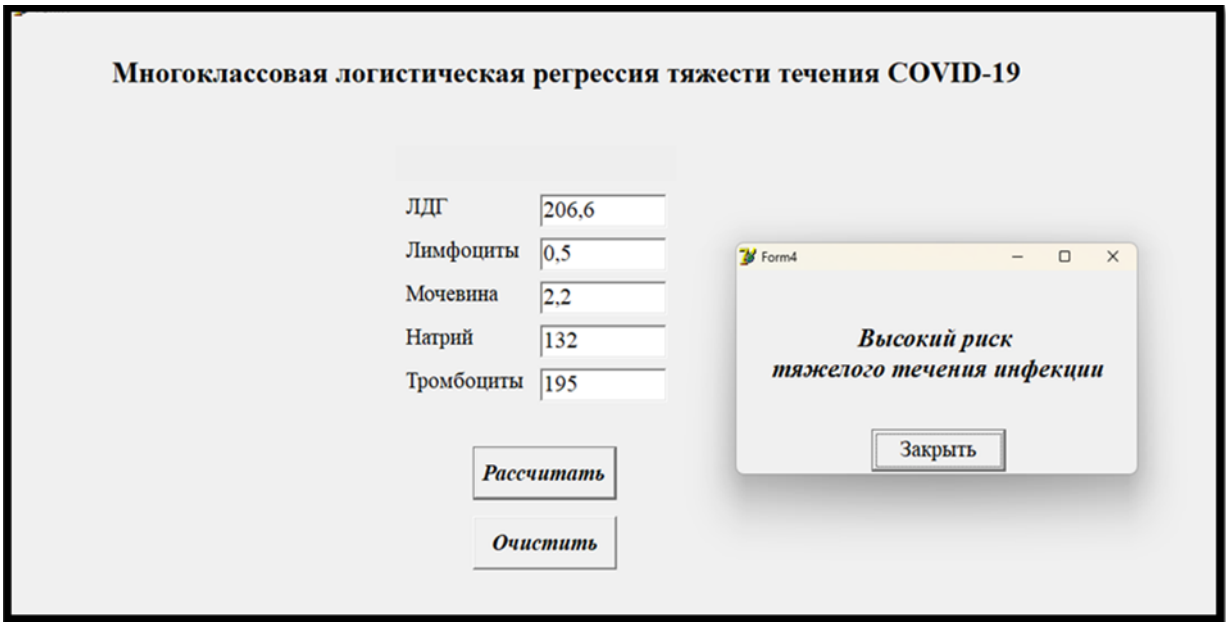


Рисунок 14 – Риск тяжелого течения COVID-19 по данным анализов крови в клиническом примере 1 (пациентка N)

В данном случае у пациентки с самых первых дней согласно динамической оценке анализов крови определяется высокий риск тяжелого течения инфекции. В связи с этим произведем оценку риска развития тромботических осложнений (Рисунок 15).

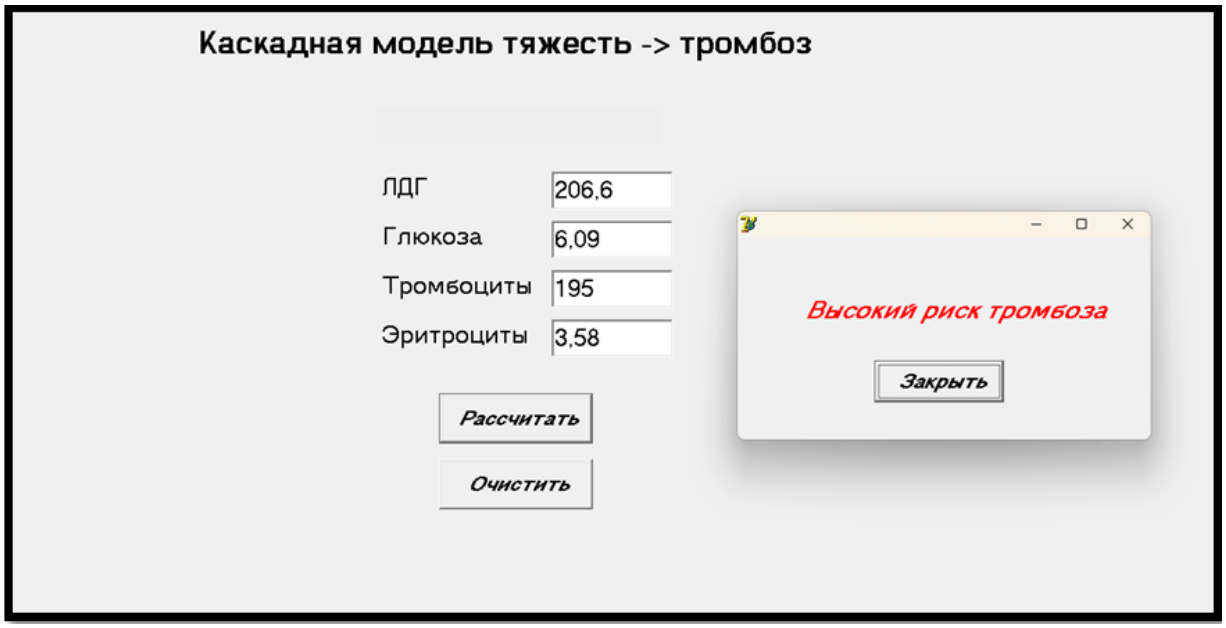


Рисунок 15 – Риск тромбоза по данным анализов крови в клиническом примере 1 (пациентка N)

При расчете риска развития тромбоза по данным разработанной программы у пациентки получаем высокий риск развития тромботических осложнений.

2. Пациентка S., 32 года. Госпитализирована на 7-е сутки от начала заболевания. Поступила в состоянии средней степени тяжести с диагнозом: Беременность VIII, 39 недель и 3 дня. Роды 2-е. Головное предлежание плода. «Незрелая» шейка матки. Подозрение на новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Внебольничная двусторонняя полисегментарная нижнедолевая пневмония (20–25 % поражения легких по КТ). ДН 1. Пиелоэктазия обеих почек у плода. Миома матки малых размеров. Хронический вирусный гепатит С. Отягощенный акушерский анамнез.

Риск ВТЭО при поступлении, согласно оценочной шкале, составил 2 балла (умеренный риск).

На следующие сутки у пациентки развилась регулярная родовая деятельность и произошли самопроизвольные роды. Масса ребенка при рождении 3700 гр, рост 54 см. Оценка по Апгар на 1/5 минуте – 7/8 баллов. На следующие сутки факт инфицирования НКИ был подтвержден при помощи ПЦР-исследования. На 3-и сутки после родов состояние пациентки

ухудшилось. Пациентка переведена в ОРИТ. На 24-е сутки от начала болезни (17 сутки после родов) пневмония стала деструктивной, с формированием двусторонней эмпиемы плевры и бронхоплевральным свищем слева. Через пять дней (на 29-е сутки болезни, 22-е сутки после родов) в месте стоящего катетера произошел тромбоз вены базилика на плече и предплечье, кубитальной вены справа.

Весь послеродовый период пациентка находилась в стационаре. Длительность госпитализации в специализированном отделении для взрослого населения с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 № 2 ковидного госпиталя ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина составила 48 койко-дней. Далее, в связи с положительной динамикой на КТ легких и наличием эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищем, пациентка была переведена для дальнейшего лечения во 2-е хирургическое отделение ГКБ № 8.

Диагноз при переводе: Коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован. Тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная, деструктивная (от 01.11.20) пневмония с формированием двусторонней эмпиемы плевры, слева с бронхоплевральным свищем. Дренирование плевральных полостей. ВТС слева. ДН 3→1. Состояние после самопроизвольного родоразрешения.

Риски согласно разработанным программам показаны на Рисунках 16 и 17.

В данном случае у пациентки по данным общеклинических исследований крови также повышен риск тяжелой формы заболевания и риск тромботических осложнений.

Также приведем пример расчета риска тяжелого течения у пациентки с легкой формой коронавирусной инфекции.

3. Пациентка L., 29 лет, поступила в специализированное отделение для взрослого населения с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 № 2 ковидного госпиталя ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина при появлении

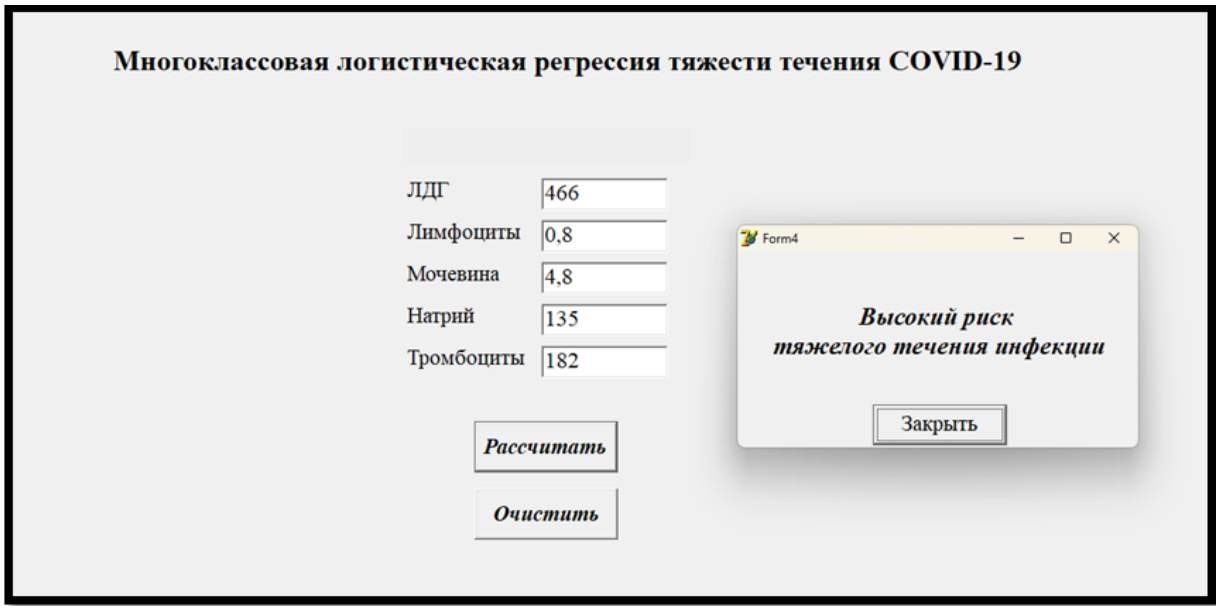


Рисунок 16 – Риск тяжелого течения COVID-19 по данным анализов крови в клиническом примере 2 (пациентка S)

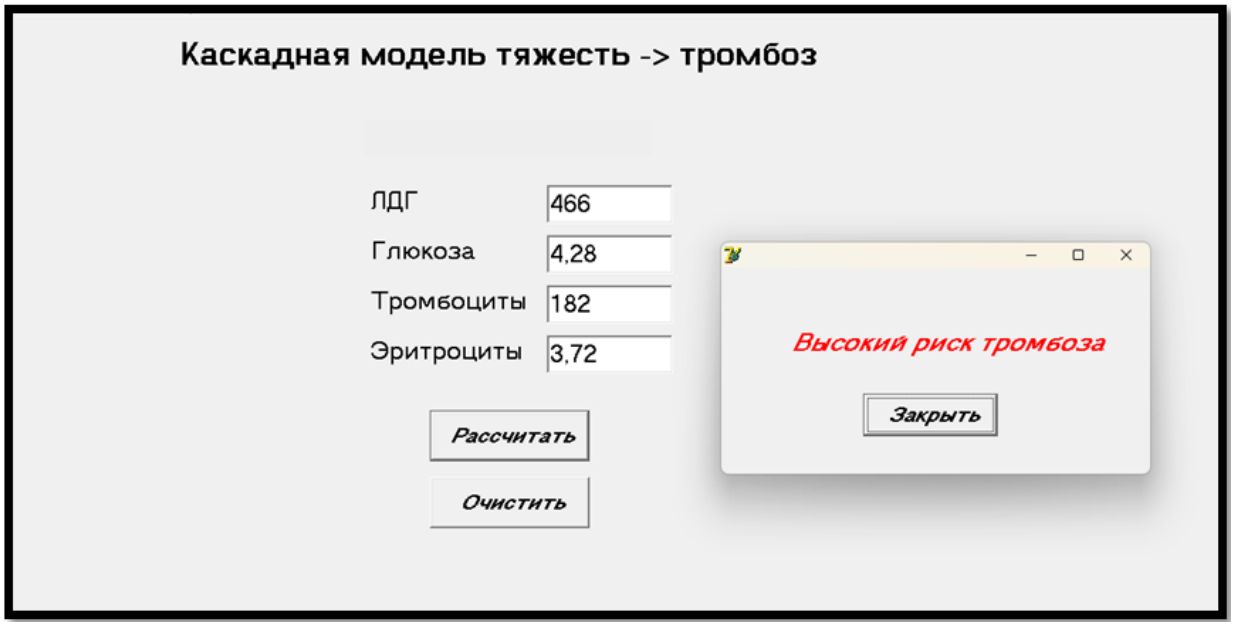


Рисунок 17 – Риск тромбоза по данным анализов крови в клиническом примере 2 (пациентка S)

первых признаков заболевания. Диагноз при поступлении: Беременность V, 38 недель. Головное предлежание плода. «Созревающая» шейка матки. Новая коронавирусная инфекция (вирус идентифицирован). Легкое течение. Хроническая плацентарная недостаточность. Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии. Анемия легкой степени. НЖО 2 ст. Отягощенный акушерский анамнез. Гистопатическая матка.

При расчете риска ВТЭО при поступлении – высокий риск (4 балла).

На 14-е сутки госпитализации в сроке 39 недель и 3 дня у пациентки произошли самопроизвольные роды. Вес ребенка при рождении 2950 гр, рост 51 см. Оценка по Апгар на 1/5 минуте – 7/8 баллов. Послеродовый период протекал без осложнений. Состояние женщины на фоне лечения улучшилось. После двух отрицательных результатов ПЦР на COVID-19 на 5-е сутки после родов пациентка была выписана вместе с ребенком домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача поликлиники по месту жительства. Общая длительность госпитализации составила 15 койко-дней.

Риски согласно разработанным программам показаны на Рисунках 18 и 19.

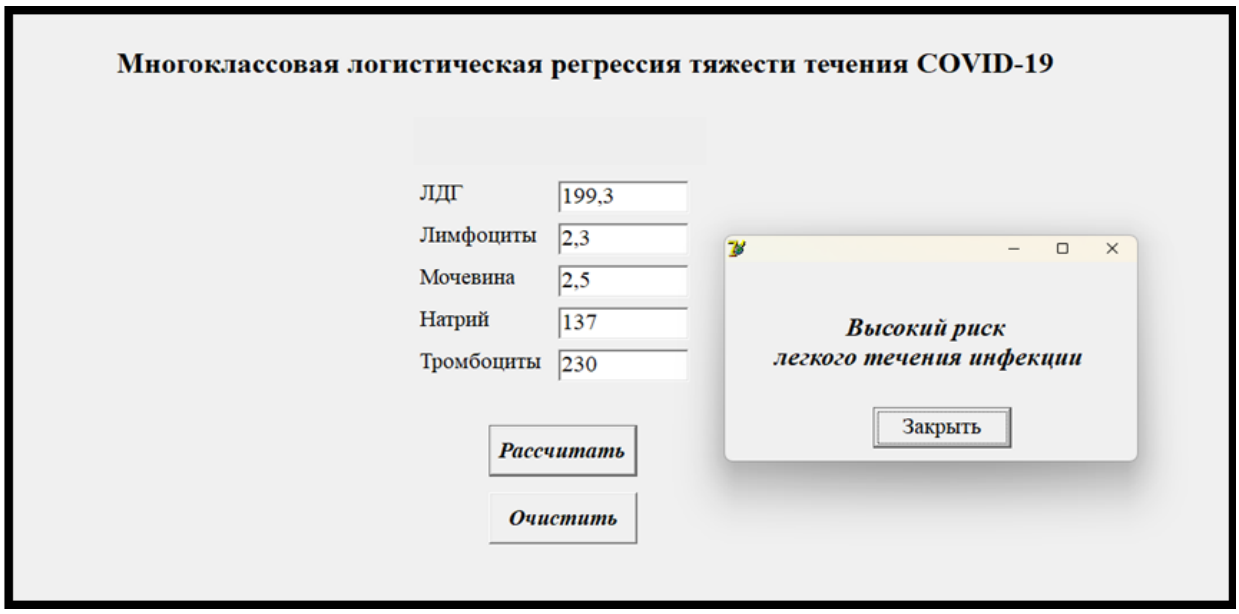


Рисунок 18 – Риск тяжелого течения COVID-19 по данным анализов крови в клиническом примере 3 (пациентка L)

В основу программы расчета рисков была положена двухступенчатая модель многоклассовой логистической регрессии, которая подразумевала на первом этапе выявление пациенток с высоким риском тяжелого течения заболевания и на втором этапе поиск пациенток с высоким риском тромботических событий только среди женщин с высоким риском тяжелого течения инфекции, поскольку само по себе тяжелое течение уже является

фактором риска тромбозов. Однако, учитывая наличие высоких значений риска ВТЭО по данным утвержденной оценочной шкалы, продемонстрируем на этой пациентке работу созданной в ходе исследования программы для ЭВМ.

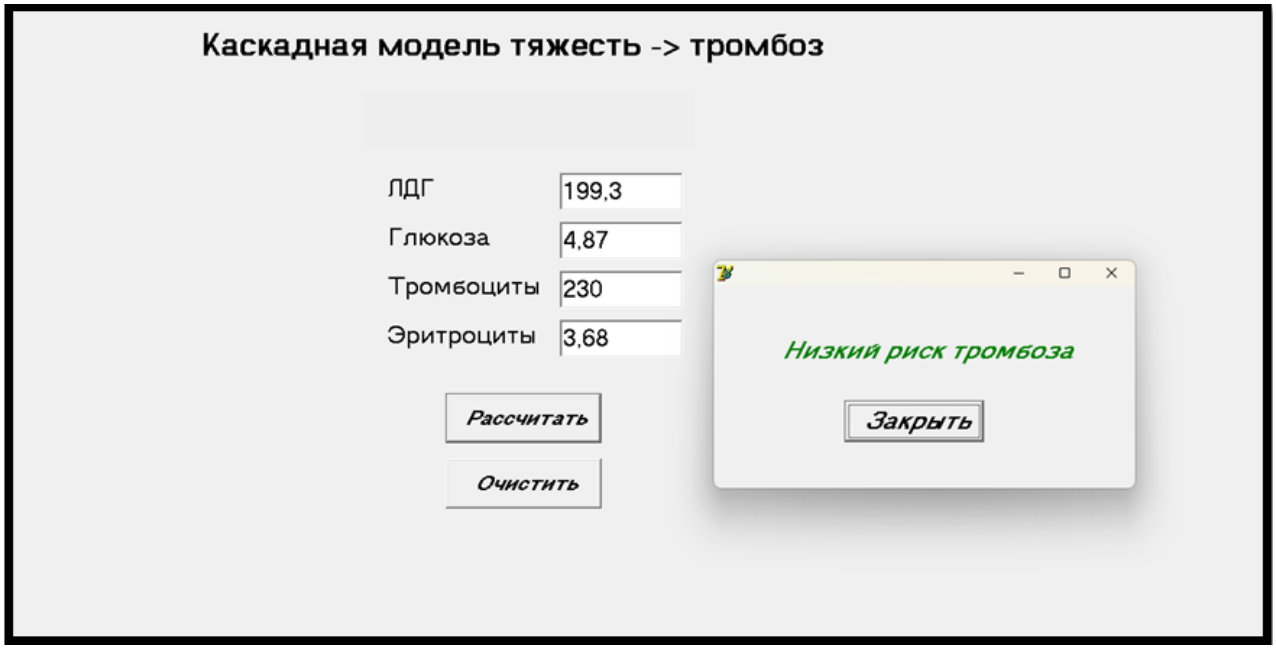


Рисунок 19 – Риск тромбоза по данным анализов крови в клиническом примере 3 (пациентка L)

Согласно полученным результатам анализов крови, данная пациентка попадает в категорию низкого риска развития тромботических событий.

Конечно, согласно принципу выбора максимально выгодной для пациента врачебной тактики, данная пациентка должна все равно рассматриваться как угрожаемая по развитию ВТЭО, однако приведенная ситуация наглядно показывает, что в основе предложенной модели оценки риска лежит принципиально другой персонализированный подход с учетом индивидуальных показателей каждой женщины.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным в ходе исследования данным, у пациенток на фоне коронавирусной инфекции не было зафиксировано выраженного роста осложнений беременности по сравнению с женщинами группы высокого риска, что совпадает с данными других исследований [126]. Исключение составила лишь частота возникновения анемии среди инфицированных женщин. При учитывании степени тяжести инфекции было отмечено, что наиболее часто анемия встречалась среди женщин с тяжелым течением.

Есть некоторые разногласия по поводу частоты развития преэклампсии на фоне коронавирусной инфекции. Ряд исследователей утверждает, что у беременных пациенток с коронавирусной инфекцией значимо повышен риск данного осложнения [116, 67, 47]. В нашей работе частота случаев преэклампсии среди инфицированных пациенток не отличалась от таковой среди женщин группы сравнения. Вероятно, это можно объяснить тем, что в исследование были включены женщины, инфицированные в третьем триместре беременности, когда процесс формирования плаценты уже был завершен и вирус не оказал влияния на процессы в эндотелии, запускающие дальнейшее развитие преэклампсии. Однако также существуют исследования, которые сообщают о развитии осложнений инфекции, которые имитируют клинику преэклампсии, не являясь при этом истинной преэклампсией [39].

Согласно данным исследователей COVID-19, повышает риск развития ГСД [48]. Однако в ходе нашего исследования роста случаев ГСД среди инфицированных беременных выявлено не было. Все пациентки с диагнозом ГСД уже имели этот диагноз к моменту госпитализации в связи инфекцией. По данным немецких исследователей, ГСД часто служит фактором развития тяжелой формы инфекции COVID-19 у беременных [130]. Но в ходе нашего исследования статистически значимой разницы числа пациенток с

установленным диагнозом ГСД до момента инфицирования выявлено не было (p = 0,696).

Одним из самых частых осложнений беременности среди беременных с COVID-19 в нашем исследовании была хроническая плацентарная недостаточность, что совпадает с данными других ученых [48]. В нашем исследовании частота данного осложнения по сравнению с неинфицированными беременными была ниже, но нередко становилась причиной развития острой гипоксии плода, что влекло за собой экстренное преждевременное оперативное родоразрешение. Согласно данным опубликованных на сегодняшний день исследований, коронавирусная инфекция повышает риск преждевременных родов [47]. Однако встречаются противоречивые данные. Так, исследователи из Алтайского ГМУ пришли к выводу, что сам вирус не провоцирует развитие преждевременных родов, но часто становится причиной ухудшения состояния матери, что ведет за собой развитие гипоксии у плода, требующей немедленного оказания помощи. В связи с этим отмечается рост числа кесаревых сечений в недоношенные сроки [66]. Частота преждевременных родов среди инфицированных женщин в нашем исследовании незначительно превышала данный показатель у неинфицированных беременных, однако все преждевременные роды были оперативными и наиболее часто встречались у женщин с тяжелым течением инфекции, что совпадает с точкой зрения других исследователей [2].

Что касается состояния новорожденных детей, то при сравнении частоты недоношенности статистически значимой разницы между инфицированными пациентками и женщинами из группы сравнения выявлено не было. Наиболее часто недоношенные дети рождались от матерей с тяжелой формой заболевания. Частота тяжелой асфиксии новорожденного была выше среди пациенток с тяжелой формой инфекции, и требовался перевод ребенка на второй этап выхаживания. Аналогичные результаты были показаны в обзорной статье дальневосточных авторов [9]. Единственным отличием явилось наличие перинатальной смертности. В нашем

исследовании ни одного случая смерти среди новорожденных зафиксировано не было.

Среди инфицированных беременных было 2 случая материнской смертности и 5 случаев тромботических событий. При исследовании случаев материнской смертности было установлено, что все они были среди женщин с тяжелой формой заболевания и у обеих женщин были тромбозы. По данным других исследователей, развитие тромботических осложнений также было связано с тяжестью заболевания [195, 121].

При проведении посуточного анализа динамики показателей красной крови у инфицированных женщин было выявлено следующее: самые низкие значения количества эритроцитов у пациенток без тромбозов и с наличием тромботических осложнений были зафиксированы после 24-х суток от начала заболевания, что, по мнению китайских исследователей, объясняется более тяжелым течением инфекции у данных пациенток, которое, скорее всего, и стало причиной столь длительного нахождения в стационаре, однако в группе женщин с осложненным течением инфекции данный показатель был достоверно ниже [214, 215].

При проведении исследования уровня гемоглобина у женщин с тромбозами значения гемоглобина были выше, чем в группе беременных без осложнений. При посуточном исследовании динамики данного показателя было установлено, что повышение гемоглобина было временным и к моменту окончания госпитализации он стал ниже, чем у пациенток без тромбозов. По мнению Вечорко В.И. с соавт. увеличение концентрации гемоглобина в крови может быть следствием компенсаторного усиления процесса эритропоэза в ответ на состояние тяжелой гипоксии у пациентов с большим процентом поражения легочной ткани на фоне вирусной пневмонии [80].

Снижение общего количества тромбоцитов и тенденция к увеличению числа крупных тромбоцитов в группе пациенток с тромбозами, по нашему мнению, является результатом развития тромботического процесса, в ходе которого тромбоциты расходуются на образование тромба, и признаком

ответной активации мегакариоцитарного ростка, о чем свидетельствует наличие крупных незрелых форм тромбоцитов в периферической крови. Также, по мнению Петровой О.В. с соавт. (2014), данное явление, возможно, свидетельствует об усилении процессов тромбоцитопоэза в связи с повышенным потреблением тромбоцитов в ходе тромбообразования [54]. Существует еще несколько версий возможной причины развития тромбоцитопении. Академик Макацария А.Д. с соавт. (2021) в обзорной статье, посвященной тромботическому шторму на фоне COVID-19, рассматривают несколько возможных причин снижения количества тромбоцитов: в связи с гипоксией и окислительным стрессом происходит гиперактивация тромбоцитов и усиление процессов апоптоза [74]. Аналогичной точки зрения придерживаются немецкие исследователи [179]. Однако вопрос причины развития тромбоцитопении остается дискутабельным. Многие исследователи считают неуместным применение термина «апоптоз» к тромбоцитам, поскольку сам тромбоцит не имеет ядра и фактически является не клеткой, а лишь ее фрагментом. Артеменко Е.О. с соавт., рассматривая причины удаления тромбоцитов из циркулирующей крови, называют две основные причины – процесс физиологического обновления клеток крови и следствие процесса сверхактивации тромбоцитов, в ходе которого формируются особые прокоагулянтные тромбоциты, имеющие на своей поверхности фосфатидилсерин. Эти процессы имеют признаки программируемой клеточной гибели [5]. Jackson S.P. с соавт. утверждают, что тромбоциты, будучи безъядерными фрагментами клетки, подвергаясь программируемой клеточной гибели, претерпевают изменения, более характерные для некроза [149]. В качестве еще одной возможной причины развития тромбоцитопении академик Макацария А.Д. с соавт. рассматривают гепаринотерапию. Известно, что с профилактической целью все пациентки получали низкомолекулярный гепарин (НМГ) для предотвращения тромботических осложнений, а при возникновении тромбозов дозировки увеличивались. Поэтому снижение уровня тромбоцитов

могло быть обусловлено развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении [74]. Также существует предположение, что сам вирус может быть причиной развития тромбоцитопении, поскольку описаны механизмы проникновения РНК вируса гриппа в тромбоцит путем рецептор-опосредованного эндоцитоза, что влечет за собой активацию и программируемую клеточную гибель [151]. В ходе нашего исследования также было зафиксировано, что снижение уровня тромбоцитов было более выраженным у пациенток с наличием тромботических осложнений и более тяжелым течением инфекции. Lippi G. с соавт. (2020) при проведении метаанализа 9 исследований, посвященных тяжелому течению COVID-19, также пришли к выводу, что уменьшение количества тромбоцитов связано с повышенным риском тяжелого течения заболевания и повышением смертности пациентов с COVID-19 и, таким образом, должно служить клиническим индикатором ухудшения состояния во время госпитализации [159]. Еще в 2000 г. Vandershuren S. с соавт. и в 2002 г. Akca S. с соавт. описывали развитие тромбоцитопении у пациентов с тяжелым состоянием без коронавирусной инфекции, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [202, 204]. А индийские исследователи D. Khurana и S.A. Deoke (2017) предлагают рассматривать тромбоцитопению как простой и доступный прогностический маркер неблагоприятных исходов для пациентов ОРИТ [150]. В Китае задолго до появления COVID-19 Z. Zou с соавт. (2004) рассматривали тромбоцитопению как маркер развития ДВС-синдрома и один из факторов развития тяжелого острого респираторного синдрома при тяжелом течении острых респираторных вирусных инфекций и даже разработали с учетом этих данных прогностическую математическую модель [185].

Изменение показателя тромбокрита, по нашему мнению, так же как и изменение общего количества тромбоцитов, свидетельствует о реактивном усилении процессов кроветворения, а наличие корреляций с сутками тромбообразования подтверждает эту гипотезу. Кроме увеличения числа

крупных тромбоцитов в группе пациенток с тромбозами также закономерно наблюдалась тенденция к увеличению показателя PDW к 16–23-м суткам болезни. Тенденция к увеличению PDW к 16–23-м суткам была выявлена и в группе пациенток без тромбозов, однако в группе пациенток с тромбозами она была более выраженной. Данное явление, возможно, является маркером активации процесса тромбоцитопоэза и может быть объяснено выходом молодых форм тромбоцитов в периферическое кровеносное русло. Кроме того, увеличение размера тромбоцитов и высокие значения показателя гетерогенности тромбоцитов (PDW) также могут быть признаком их функциональной активации и свидетельствовать о повышенной готовности к тромбогенезу [211, 178]. Цикаленко Е.А. с соавт. (2014) рассматривают появление крупных тромбоцитов при беременности как маркер активации тромбоцитарного гемостаза [79]. О развитии гиперактивации тромбоцитов на фоне ковида сообщалось и Güçlü E. с соавт. в своем исследовании, посвященном изменению тромбоцитарных индексов у пациентов с COVID-19, они также рассматривают увеличение объема тромбоцитов и закономерное увеличение показателя PDW как маркер повышения функциональной активности тромбоцитов и активации процессов тромбоцитопоэза вследствие повышенного потребления тромбоцитов в процессе тромбообразования [124].

Динамическое наблюдение за уровнем лейкоцитов и корреляция их количества с периодом развития тромбоза дает основания полагать, что, возможно, это связано с развитием асептического воспаления на фоне тромбоза, который был зафиксирован между 16-ми и 23-ми сутками, и развитием реактивного лейкоцитоза. По данным китайских исследователей Wu C. et al. (2020), Chen N. et al. (2020), у небеременных, заболевших новой коронавирусной инфекцией, чаще отмечалось повышение уровня лейкоцитов [191, 125]. Однако, по данным Dawei Wang et al. (2020), в основном этот показатель оставался в пределах нормативных значений, а при неблагоприятных исходах чаще наблюдался лейкоцитоз, что совпало

с нашими данными [104]. Кроме того, существуют исследования, в которых повышение уровня лейкоцитов рассматривается как прогностический биомаркер развития тромбоэмболических осложнений [93].

При сравнительном анализе уровня нейтрофилов отмечалось повышение их количества, превышающее верхнюю границу нормы в обеих группах пациенток. Но особенно обращает на себя внимание более высокий уровень нейтрофилов в группе женщин с последующим тромбозом ($p < 0,001$). В ходе наблюдения за изменением количества нейтрофилов в разные дни болезни выявлено максимальное резкое его увеличение в группе пациенток с тромботическими осложнениями на 16–23-и сутки ($p < 0,001$), что совпадает с моментом образования тромба. Middleton E.A. et al. (2020) также сообщают о повышенном уровне нейтрофилов у больных с коронавирусной инфекцией и отмечают, что более выраженное увеличение количество нейтрофилов наблюдалось в группе пациентов с наличием тромботических осложнений. С учетом выявленной закономерности авторы высказывают предположение о вовлечении нейтрофилов в процесс тромбообразования и подчеркивают важность изучения данного явления [172]. В настоящее время существует немало работ, посвященных причастности нейтрофилов к процессам тромбообразования. Так, Demers M., Krause D.S., Schatzberg D. et al. (2012) в своем исследовании, посвященном тромбообразованию у онкологических больных, сообщают о высвобождении нейтрофилами хроматина и образовании внеклеточных ловушек, которые способствуют развитию тромбоза [97]. А Галстян Г.М. (2020) в своей обзорной статье, посвященной коагулопатии при COVID-19, выделяет «нетоз» в отдельный механизм тромбообразования [20].

При сравнительном исследовании уровня количества лимфоцитов в группе пациенток с тромбозами четко прослеживается наличие лимфопении, а в группе пациенток без тромбозов – тенденция к лимфопении при нормальных значениях медианы. При изучении имеющихся на сегодняшний день публикаций, посвященных COVID-19, обращает на себя внимание, что

лимфопения была одним из самых часто выявляемых нарушений в общеклиническом анализе крови. Так, группа исследователей из Вашингтона отмечает снижение уровня лимфоцитов у 67 % пациентов [102] на фоне COVID-19. Также о снижении лимфоцитов сообщают в своем исследовании китайские ученые, особенно четко выраженном после 7–14-х суток от начала заболевания [158]. Группа российских ученых при проведении молекулярно-генетического, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследования биологического материала от умерших в результате заражения коронавирусной инфекцией пациентов пришла к выводу, что вирус способен поражать сами лимфоциты и приводит к их разрушению в результате цитотоксического действия [213]. Исследователи из Греции также сообщают о развитии на фоне коронавирусной инфекции лимфопении. Из возможных причин этого явления они предполагают токсическое воздействие вируса и высказывают предположение, что цитокиновый шторм с повышением уровней медиаторов воспаления, которые могут запускать процессы апоптоза лимфоцитов, может являться причиной развития лимфопении. В связи с этим они предлагают рассматривать лимфопению как прогностический признак неблагоприятного исхода заболевания [137].

Как известно, МНО косвенно отражает ход внешнего пути каскада коагуляции и используется в клинике в основном для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами. Причинами увеличения МНО могут быть: врожденный дефицит факторов II, V, VII, X; хронические заболевания печени с нарушением функции; дефицит витамина К (холестаз, мальабсорбция, дисбактериоз); лечение антикоагулянтами непрямого действия; гипофибриногенемия (менее 0,5 г/л); дисфибриногенемия и нарушение полимеризации фибрина; ДВС-синдром; присутствие ингибиторов свертывания (гепарина, продуктов деградации фибрина) [70]. Все пациентки, согласно клиническим рекомендациям, получали гепарин в профилактической дозировке. Пациентки с развившимся в ходе заболевания

тромбозом получали, соответственно, более высокие дозы гепарина. Следовательно, одной из причин повышения МНО можно предполагать гепаринотерапию. Несмотря на то, что МНО не используется в клинической практике для мониторинга адекватности гепаринотерапии, нужно иметь в виду, что данный показатель коагулограммы все же может меняться под воздействием прямых антикоагулянтов.

Также причиной увеличения МНО может быть ДВС-синдром. Коллегия авторов из Китая сообщает о возникновении ДВС- синдрома у пациентов с коронавирусной инфекцией с развившимися в ходе заболевания тромбозами [86]. С другой стороны, при дальнейшем изучении новой коронавирусной инфекции исследователи пришли к выводу, что в случае инфицирования у пациентов развивается отдельный вид нарушений гемостаза, и выделили отдельный вид – Ковид-ассоциированную коагулопатию (КАК), при которой во многом прослеживается сходство с ДВС-синдромом. Повышается уровень Д-димера, фибриногена, АЧТВ и ПВ, отмечается наличие тромбоцитопении. Однако при классическом ДВС-синдроме тромбоцитопения более выражена, отмечаются снижение II, V, VII и X факторов свертывания и снижение уровня таких физиологических антикоагулянтов, как антитромбин III и протеин С, часто развиваются геморрагические осложнения, не характерные для пациентов с коронавирусной инфекцией [43]. Connors J.M. с соавт. предполагают, что при длительном нахождении пациента в стационаре на ИВЛ в условиях ОРИТ возможно самостоятельное развитие ДВС-синдрома как сопутствующего осложнения основной инфекции [109].

Протромбиновое время – один из скрининговых тестов свертывания крови, включенный в комплекс стандартной коагулограммы, отражает ход внешнего пути каскада коагуляции путем косвенного определения активности VII фактора свертывания крови, может быть использован для мониторинга антикоагулянтной терапии варфарином. Однако чаще в этих целях все же контролируется МНО. Причинами удлинения ПВ могут быть: дефицит VII, X и V факторов свертывания крови, дефицит фибриногена

и протромбина, наличие аутоантител к факторам свертывания крови, в некоторых случаях – при наличии волчаночного антикоагулянта. Недостаток фибриногена и протромбина в меньшей степени влияет на длительность ПВ, чем все остальные перечисленные нарушения [21]. Tang N. с соавт. в своем исследовании, посвященном изменениям параметров коагулограммы у пациентов с коронавирусной инфекцией с неблагоприятным прогнозом, сообщает о повышении ПВ у пациентов, которым потребовалось проведение интенсивной терапии, и в группах пациентов с неблагоприятным исходом. Однако разница в изменениях ПВ была небольшой и составляла всего несколько секунд [86].

АЧТВ в группе пациенток с тромбозами было больше, чем в группе женщин без тромбозов, и имели место случаи превышения нормальных значений. Согласно клиническим рекомендациям «золотым стандартом» контроля за применением гепарина является АЧТВ. Одной из основных причин повышения АЧТВ можно предположить проведение гепаринотерапии [12]. В клинических рекомендациях целевыми уровнями АЧТВ на фоне проведения антикоагулянтной терапии является повышение значений данного показателя в 1,5–2,0 раза. В нашем случае ни у одной пациентки не было зафиксировано столь значимого повышения АЧТВ. Однако разница значений в исследуемых группах дает основание полагать, что у пациенток с тромбозами были применены более высокие дозировки гепарина, которые и послужили получению более высоких цифр АЧТВ. Одним из осложнений проведения тромбопрофилактики гепарином является развитие гепарининдуцированной тромбоцитопении, которая, в свою очередь, может являться причиной развития тромбозов [199, 140, 193]. Также причиной повышения значений АЧТВ могут быть наличие у пациента одной из разновидностей тромбофилий аутоиммунного генеза – антифосфолипидного синдрома [6] и циркуляция в крови волчаночного антикоагулянта (ВА) [81]. Исследователями из разных стран, в том числе и отечественными, на фоне инфицирования COVID-19 у пациентов были диагностированы наличие

волчаночного коагулянта в циркулирующей крови и высокая частота развития тромботических осложнений [45, 96, 187]. В нашем исследовании анализ крови на присутствие антифосфолипидных антител не проводился, но, учитывая возможность их наличия, необходимо проводить исследование крови на ВА, поскольку его присутствие в крови делает невозможным адекватную интерпретацию значений АЧТВ для контроля проводимой гепаринотерапии и служит реальной угрозой тромботических осложнений. По мнению Бицадзе В.О. с соавт., вирусные инфекции могут служить причиной развития КАФС (катастрофического антифосфолипидного синдрома) [32]. А группа исследователей из США рассматривает КАФС как одно из осложнений новой коронавирусной инфекции и приводит клинический случай пациентки, которую лечили от подозрения на КАФС после заражения COVID-19 [99]. Коллегия исследователей из Франции также описывает возможность развития КАФС в качестве осложнения COVID-19 [128]. У женщин, включенных в наше исследование, анализ на наличие антифосфолипидных антител и, в частности, на ВА не проводился, но, учитывая наличие инфекции, повышение АЧТВ и развитие тромбозов в основной исследуемой группе, есть основания полагать, что у них мог возникнуть КАФС как осложнение коронавирусной инфекции.

О снижении значений протромбина по Квику у пациентов с коронавирусной инфекцией имеются сообщения в отечественных [30] и китайских исследованиях [86]. Снижение протромбина по Квику свидетельствует о состоянии гипокоагуляции и, на первый взгляд, представляется неожиданным, что данное явление было зафиксировано у пациенток с тромбозами, да еще и в те сутки болезни, которые как раз соответствовали моменту тромбообразования. Однако, принимая во внимание проведение гепаринотерапии и более высокие дозировки у женщин с тромбозами, можно предполагать, что это могло послужить причиной для снижения значений протромбина по Квику в данной группе пациенток. Еще одной причиной снижения протромбина по Квику может быть

наследственный или приобретенный дефицит I, V факторов свертывания крови и витамин К-зависимых факторов (II, VII, IX, X). Данное нарушение может развиться на фоне алиментарного дефицита витамина К или приема антагонистов витамина К (например, варфарина). Кроме того, нарушение синтеза данных факторов свертывания в печени также может вызвать их недостаток. Именно такое предположение высказывает Абдулганиева Д.И. с соавт. в своем исследовании изменения печеночных проб у пациентов с COVID-19, ориентируясь на протромбин по Квику как на маркер печеночно-клеточной недостаточности [27]. В зарубежных исследованиях также была выявлена связь вирусного поражения печени с гиперкоагуляцией [161, 142].

При исследовании уровня фибриногена в нашем исследовании самые низкие значения были зафиксированы у пациенток с тромбозами в период развития тромботических событий. Затем отмечалось восстановление нормальных значений. Полученные в ходе исследования данные, на первый взгляд, кажутся трудно поддающимися логическому объяснению. Фибриноген один из главных острофазовых показателей крови. У пациентов с коронавирусной инфекцией, как правило, развивается выраженный воспалительный ответ, сопровождающийся выбросом большого количества провоспалительных агентов, называемый «цитокиновым штормом» [82]. Неудивительно, что практически сразу в исследованиях, посвященных течению коронавирусной инфекции, стали появляться сообщения о повышении у инфицированных пациентов в крови уровня фибриногена [186, 86]. Однако через небольшой промежуток времени стали появляться сообщения и о снижении фибриногена на фоне коронавирусной инфекции, особенно у пациентов с более тяжелым течением [28]. Среди возможных причин снижения фибриногена можно предположить снижение белково-синтетической функции печени, которая, по мнению Garrido I. et al. [129], может являться следствием вирусного поражения печени, системного воспалительного ответа или результатом применения большого количества

токсичных лекарственных препаратов. A Chau T.N. с соавт. [194] и Xu L. [162] в своих исследованиях сообщают о вирусном поражении печени при коронавирусной инфекции.

Таким образом, стандартный минимальный набор параметров коагулограммы, особенно на фоне проводимой гепаринотерапии, не дает адекватной оценки состояния свертывающей системы крови и указывает на наличие разнонаправленных изменений в системе гемостаза, что затрудняет выбор дальнейшей врачебной тактики.

Физиологическая повышенная потребность в белке как в строительном материале для развития плода, увеличение объема циркулирующей крови могут стать причиной уменьшения значений общего белка в биохимическом анализе крови при беременности, что подтверждено показателями уровня общего белка в контрольной группе. Сравнительный анализ с контрольной группой показал, что у беременных с коронавирусной инфекцией значения общего белка были более низкими, что, вероятно, было спровоцировано наличием инфекционного процесса и может быть объяснено снижением белковосинтетической функции печени в результате ее вирусного поражения либо повышенным потреблением и распадом белка при инфекционном процессе.

О возможности вирусного повреждения печени говорят множество исследователей [10, 163, 146, 167]. Так Chai X. с соавт. (2020) и Lei F. (2020) считают, что SARS-CoV-2 поражает печень, о чем свидетельствует повышение в холангиоцитах экспрессии рецепторов АПФ-2 [200, 164]. Щикота А.М. с соавт. (2021) в своей обзорной статье рассматривают в качестве возможных механизмов повреждения печени развитие цитокинового шторма, гипоксически-реперфузионную дисфункцию в результате ОРДС и ятрогенное повреждение печени в результате применения гепатотоксичных лекарств. Массивный выброс цитокинов приводит к усилению процессов апоптоза и некроза клеток, в результате чего развивается поражение внутренних органов, включая печень. На фоне поражения

большого объема легочной ткани и развития ОРДС во внутренних органах, в том числе и в печени, возникает гипоксия. В результате в гепатоцитах наюлюдаются накопление липидов и последующая гибель клеток, что, в свою очередь, приводит к накоплению в ткани печени продуктов перекисного окисления липидов и активных форм кислорода, посредством которых происходит дальнейшее повреждение печеночных клеток. Кроме того, применение парацетамола, моноклональных антител, антибиотиков, кортикостероидов, осельтамивира и гидроксихлорохина может быть причиной токсического поражения печени [56]. Также о поражении печени, по мнению большинства исследователей, свидетельствует повышение уровня трансаминаз и билирубина [10, 27]. В нашем исследовании также было отмечено незначительное повышение трансаминаз и непрямого билирубина, однако выявленные нарушения были зафиксированы в период развития тромботических осложнений, отклонения от референса оказались незначительными и усредненные значения находились в пределах нормы.

Значения общего белка были достоверно ниже у женщин с тромбозами, а минимальные значения были зафиксированы в период развития тромботических осложнений. Ранее, при разборе коагулограммы, нами уже было отмечено снижение одного из белков плазмы – фибриногена при развитии тромботических осложнений. Несмотря на то, что фибриноген относится к числу острофазовых белков, его значения у женщин с тяжелым течением инфекции и тромботическими осложнениями оказались ниже, чем у пациенток с легким и среднетяжелым течением ($p < 0,001$). А в период развития тромбоза были получены минимальные цифры. В связи с этим было высказано предположение, что для формирования тромба необходимы факторы свертывания крови, которые имеют белковую структуру, и за счет их потребления (в частности, фибриногена) на фоне активации катаболических процессов происходит происходит максимальное снижение уровня общего белка крови.

Наши данные согласуются с мнением Коротковой Н.В. с соавт. (2019) Авторы, изучая маркеры карбонильного стресса при остром венозном тромбозе, установили снижение уровня общего белка вследствие его усиленного распада в ходе развития тромбоза. При тромбообразовании образующиеся свободные радикалы взаимодействуют с боковыми функциональными группами аминокислот, как следствие, происходит окислительная модификация белков, выделяются продукты первичного окисления и карбонильные соединения. В результате белок разрушается и в крови повышается уровень метаболитов белка [38]. В ходе проводимого нами исследования было установлено, что уровень мочевины повышался в период развития тромбоза и на 16–23-и сутки превышал норму у пациенток с тромботическими осложнениями. Этому явлению предшествовало снижение уровня общего белка.

Уровень креатинина на протяжении всего периода госпитализации в обеих группах пациенток в среднем был ниже нормы. Принимая во внимание отсутствие статистически значимых различий уровня креатинина у инфицированных и здоровых беременных, можно предположить, что имело место его физиологическое снижение, обусловленное наличием беременности [55]. В динамике с 12-х по 23-и сутки в обеих подгруппах инфицированных женщин отмечалось незначительное повышение креатинина, не выходящее за рамки нормальных значений. При этом если сопоставить данные уровня общего белка с уровнем креатинина и мочевины, то можно увидеть, что в один и тот же период времени отмечалось снижение белка и рост показателей мочевины и креатинина. Следовательно, можно предположить, что в этот период произошло усиление распада белка, что и стало причиной повышения значений продуктов его распада.

С-реактивный белок (СРБ) был высоким у всех женщин с COVID-19, но он закономерно был выше у пациенток с тромбозами. Кроме того, что это основной острофазовый показатель [117], доказаны связь СРБ с механизмом развития тромбоза и участие в так называемом иммунотромбозе [118],

который рассматривается в качестве основного механизма тромбообразования при коронавирусной инфекции [112]. В ходе нашего исследования было выявлено, что уровень СРБ значимо повышается в периоды развития тромбоза, что совпадает с данными зарубежных авторов [145, 111].

Рост уровня глюкозы при коронавирусной инфекции был отмечен во многих исследованиях. Предположительно, причиной является вирусное поражение β-клеток в островках поджелудочной железы, содержащих на своей поверхности рецепторы к АПФ2 [92]. Сообщалось даже о случаях развития острого панкреатита [94]. Одним из механизмов нарушения углеводного обмена при ковиде является развитие стрессовой гипергликемии [190]. Еще одной возможной причиной повышения уровня глюкозы у больных с коронавирусной инфекций может быть назначение лекарственных препаратов, в частности кортикостероидов [131], рекомендованных для лечения пациентов с тяжелым течением инфекции [107]. В нашем исследовании уровень глюкозы увеличивался незначительно, однако статистически значимое повышение уровня сахара крови у инфицированных беременных пациенток с наличием тромботических осложнений обращает на себя внимание. Также известно, что наличие сахарного диабета сопровождается нарушениями механизмов свертывания крови [198].

При исследовании динамики ферментов первыми обращают на себя внимание уровни АЛАТ и АСАТ. Как было сказано выше, вероятной причиной повышения уровня этих ферментов может быть вирусное или лекарственное поражение печени. Однако профессор И.М. Рослый [64] утверждает, что цитолитическая ферментемия возникает крайне редко, а чаще всего гиперферментемия носит адаптивный характер и отражает преобладание в организме анаболических или катаболических процессов.

Следующий фермент, вошедший в исследование, – ЛДГ. Он в виде пяти изоформ находится в клетках различных органов (сердца, головного мозга, почек, мышц) и необходим для перехода пирувата в лактат в условиях гипоксии

и повышенной потребности в энергетических субстратах. В связи с этим главной причиной повышения ЛДГ принято считать цитолиз, при котором внутриклеточный фермент попадает в свободный кровоток. Так, профессор Kolev Y. с соавт. сообщает о положительной корреляции маркера гипоксии в опухоли HIF-1α с уровнем ЛДГ при раке желудка [156]. Uchide N. с соавт. отмечают повышение уровня ЛДГ вследствие разрушения клеточных мембран хориона и амниона в результате инфицирования вирусом гриппа А [153]. Профессор Сизякина Л.П. с соавт. в своем исследовании прослеживают связь уровня ЛДГ с показателями иммунного статуса пациентов с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести. Рост уровня ЛДГ в крови пациентов коррелировал со снижением количества Т-лимфоцитов на фоне выраженной лимфопении и повышением количества В-лимфоцитов. Однако вместо усиленной выработки антител у пациентов наблюдалось снижение количества иммуноглобулинов класса М и G, а количество IgA в сыворотке крови увеличивалось. При этом длительность госпитализации пациентов с высокими уровнями ЛДГ была в среднем дольше на четыре дня [33]. В настоящее время вышло немало публикаций, в которых ЛДГ предлагается использовать как маркер неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции [106, 122, 154, 155]. Коллегия итальянских исследователей предлагает ЛДГ совместно с СРБ использовать как прогностический тест тяжелой дыхательной недостаточности для своевременного принятия мер предотвращения дыхательной недостаточности [152]. Слуханчук Е.В. с соавт. предполагают развитие на фоне коронавирусной инфекции ТМА (тромботической микроангиопатии) в результате повреждения вирусом эндотелиальных клеток и неконтролируемой активации системы комплемента. При этом характерными маркерами данного состояния являются снижение уровня ADAMTS-13, повышение уровня Д-димера и ЛДГ [34]. Наши данные подтверждают эту версию. Уровень ЛДГ в группе пациенток с тромбозами на всех сроках наблюдения превышал нормальные значения и был достоверно выше по сравнению с группой женщин без тромбозов ($p < 0,001$), достигая максимальных значений в период развития

тромботических осложнений: с 9-х по 11-е сутки медиана ЛДГ составила Me 424,8 ед./л ($p = 0,016$ в сравнении с группой без тромбоза), на 12–15-е сутки возросла почти в 2 раза Me 804,7 ед./л ($p < 0,001$ в сравнении с группой без тромбоза), продолжая увеличиваться на 16–23-и сутки Me 855,70 ($p < 0,001$). В группе инфицированных женщин без тромботических осложнений показатели незначительно превышали норму (Me 252,05 [Q1–Q3 200,13 – 318,10] ед./л). У выживших пациенток с 24-х по 72-е сутки было зафиксировано снижение значений ЛДГ.

Уровень КФК у пациенток с тромботическими осложнениями COVID-19 в нашем исследовании был достоверно выше по сравнению с пациентками без осложнений, однако с моментом тромбообразования четких корреляций выявлено не было. В имеющихся на сегодняшний день публикациях также нет четких указаний на какую-либо связь уровня КФК и состоянием гиперкоагуляции и тромбозом. Повышение уровня КФК авторы объясняют вирусным повреждением скелетной мускулатуры и миокарда.

Так, группа исследователей из Башкирского ГМУ сообщает о повышении уровня МВ-фракции КФК у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции и утверждает, что данное явление – результат повреждения миокарда [58]. Исследователи из Китая обнаружили повышение уровня КФК при миалгии, что, по их мнению, может быть следствием повреждения мышечной ткани в результате увеличения уровня провоспалительных цитокинов [171]. По данным же итальянского исследования уровень КФК у пациентов с коронавирусной инфекцией был связан с падениями, которые, возможно, стали причиной мышечной травмы, мужским полом, атипичной пневмонией, дыхательной недостаточностью и смертью в больнице. Но никаких связей уровня КФК с мышечными проявлениями болей выявлено не было [169].

В ходе проведенной работы были разработаны три прогностические модели на основании данных анализов крови с целью прогнозирования развития тяжелого течения заболевания и возможного развития тромботических

осложнений. 1-я модель позволяет прогнозировать развитие тяжелой формы заболевания. 2-я модель является двухступенчатой и является как бы вторым этапом первой модели. На первом этапе прогнозируется развитие тяжелой формы заболевания, а на втором – риск развития тромботических событий у женщин с высоким риском тяжелого течения инфекции. 3-я модель позволяет прогнозировать развитие тромбоза без учета степени тяжести заболевания. На основании разработанных моделей были созданы программы для ЭВМ для внедрения в практическое здравоохранение.

Подобные разработки ведутся и другими авторами. Так, например, исследователи из Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества разработали собственный способ прогнозирования риска развития тяжелой формы новой коронавирусной инфекции у беременных [52]. Авторы предлагают оценивать следующие данные: наличие ожирения, гипертонической болезни, одышки при физических нагрузках, уровень лимфоцитов, уровень эритроцитов, тромбиновое время, осмолярность плазмы крови, концентрацию лактата. На основании полученных данных вычисляют диагностический индекс по разработанной формуле. Согласно приводимым данным, специфичность предлагаемого метода составляет 85,2 %, чувствительность – 87,0 %. Эффективность метода – 95,7 %. Данный метод основан на общеклинических анализах крови и анамнестических данных. В разработанные нами прогностические модели также вошли эритроциты и лимфоциты. Повышение уровня лактата крови в наших моделях не используется, но учитывается факт роста активности ЛДГ, что косвенно говорит о повышении уровня лактата. Измерение осмолярности плазмы крови у женщин, включенных в наше исследование, не проводилось и поэтому данный параметр никак не отражен в работе. По нашим данным, увеличение ИМТ также было ассоциировано с риском тяжелого течения инфекции ($p < 0,001$), но мы приняли решение использовать для прогнозирования только лабораторные данные. В способе прогнозирования, предложенном уральскими учеными, на получение высокого риска развития тяжелой формы заболевания

большое влияние оказывает наличие у женщины гипертонической болезни. В ходе нашей работы при изучении анамнеза инфицированных пациенток ни у одной из женщин не было зафиксировано наличие гипертонической болезни.

Еще одним отличием наших моделей стала возможность выявления пациенток с высоким риском развития тромботических осложнений. Конечно, поиски способов прогнозирования тромбозов ведутся и уже получены патенты. Так, исследователи из Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы разработали способ прогнозирования тромбозов и кровотечений у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 в условиях проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [51]. Данный способ основан на изучении следующих показателей: объема гепаринизации нефракционированным гепарином (МЕ/кг/час), АЧТВ (сек), уровня активности антитромбина-III (%), концентрации оксида азота (мкмоль/л), концентрации малонового диальдегида (нмоль/мл), концентрации ангиотензинпревращающего фермента (ACE units), тотального антиоксидантного статуса (ммоль/л). Измеренным показателям присваивают баллы, их суммируют и в зависимости от значения суммы баллов прогнозируют степень риска тромботических событий. Главным отличием данного метода от наших моделей является то, что он не предназначен для беременных женщин. Кроме того, данный метод рассчитан на тяжелых пациентов, находящихся на ЭКМО, и основан на параметрах крови, не внедренных в широкую клиническую практику. Наша модель основана на общедоступных и простых параметрах общеклинических анализов крови, предусмотренных действующими клиническими рекомендациями, и предполагает расчет риска развития тромбоза у пациенток с высоким риском развития тяжелой формы инфекции. Следовательно, данная модель должна работать до того, как пациентка окажется в палате интенсивной терапии, и позволяет выявить группу высокого риска на более ранних этапах развития болезни.

ВЫВОДЫ

1. Течение беременности у женщин, инфицированных COVID-19, относится к беременности высокого риска развития акушерских осложнений. Тяжелая форма инфекции была ассоциирована с увеличением частоты развития анемии ($p = 0,023$), тромбозов ($p < 0,001$), сепсиса ($p < 0,001$) и материнской смертности ($p < 0,001$) без увеличения риска развития самопроизвольных преждевременных родов. Частота тяжелой асфиксии новорожденного была выше среди пациенток с тяжелой формой инфекции ($p = 0,0006$), при этом чаще требовался перевод ребенка на второй этап выхаживания ($p < 0,001$) без увеличения перинатальной смертности по сравнению с неинфицированными пациентками высокой группы риска.

2. У беременных, инфицированных COVID-19, отмечалось снижение уровня гемоглобина ($p < 0,001$), гематокрита ($p < 0,001$), увеличение макротромбоцитов ($p = 0,002$) и лимфопения ($p = 0,005$) как следствие вирусного поражения лимфоцитов в результате цитотоксического действия по сравнению со здоровыми беременными. У пациенток с тяжелым течением заболевания фиксировались минимальный уровень эритроцитов ($p < 0,001$), увеличение количества лейкоцитов ($p < 0,001$), нейтрофилез ($p < 0,001$) с лимфопенией ($p < 0,001$) и высокие цифры показателя распределения тромбоцитов по объему ($p < 0,001$). В биохимическом анализе крови у беременных, инфицированных COVID-19, установлены гипопротеинемия, повышение уровня трансаминаз и билирубина. У женщин с тяжелым течением инфекции на фоне минимальных значений общего белка и фибриногена ($p < 0,001$) наблюдалось повышение мочевины ($p < 0,001$), что указывает на преобладание катаболических процессов, и повышение активности КФК ($p = 0,001$) и ЛДГ ($p < 0,001$). При тяжелой форме инфекции нарушался электролитный обмен с максимальным повышением натрия ($p < 0,001$) и минимальными цифрами калия ($p = 0,012$).

3. В группе пациенток с тромбозами установлено при нормальном абсолютном количестве лейкоцитов более высокий их уровень ($p = 0,001$) с максимальным увеличением количества нейтрофилов в момент тромбообразования ($p < 0,001$), что указывает на вовлечение нейтрофилов в формирование тромба. Установлена положительная корреляционная связь абсолютного количества нейтрофилов с сутками болезни в группе пациенток с тромбозами ($r = 0,578$ $p < 0,001$). В момент тромбообразования прослеживались увеличение показателя гетерогенности тромбоцитов ($p < 0,001$) и наличие крупных незрелых форм тромбоцитов в периферической крови ($p < 0,001$), что свидетельствует о повышении функциональной активности тромбоцитов и активации процессов тромбоцитопоэза вследствие повышенного потребления тромбоцитов в процессе тромбообразования и ответной активации мегакариоцитарного ростка.

4. У женщин с тромботическими осложнениями были получены минимальные цифры общего белка ($p = 0,004$) и фибриногена ($p < 0,001$) в результате окислительной модификации белков в процессе формирования тромба с ростом значений продуктов распада белков (повысился уровень мочевины, $p < 0,001$), повышением уровня глюкозы. Основной острофазовый показатель С-реактивный белок был высоким у всех женщин с COVID-19, причем с максимальным повышением в момент формирования тромбоза ($p < 0,001$), вероятно, за счет участия в так называемом иммунотромбозе, который рассматривается в качестве основного механизма тромбообразования при коронавирусной инфекции. Уровень активности ЛДГ в группе пациенток с тромбозами на всех сроках наблюдения превышал нормальные значения и был достоверно выше ($p < 0,001$), достигая максимальных значений в период развития тромботических осложнений.

5. При оценке показателей стандартного минимального набора параметров коагулограммы у беременных, инфицированных COVID-19, на фоне проводимой гепаринотерапии установлены удлинение АЧТВ, увеличение значения МНО, снижение протромбина по Квику и низкие

уровни фибриногена. При тяжелой форме инфекции наблюдалось удлинение АЧТВ, МНО и ПВ и уменьшение протромбина по Квику и фибриногена. Установлены корреляционные связи с сутками заболевания у пациенток с тромбозами: МНО ($r = 0,327$, $p = 0,006$), ПВ ($r = 0,310$, $p = 0,010$), протромбина по Квику ($r = – 0,252$, $p = 0,037$) и у пациенток без тромбозов: МНО ($r = 0,164$, $p = 0,009$), ПВ ($r = 0,155$, $p = 0,016$) АЧТВ ($r = –0,295$, $p < 0,001$). Это указывает на наличие разнонаправленных изменений в системе гемостаза и не дает адекватной оценки состояния свертывающей системы крови, затрудняя выбор дальнейшей врачебной тактики.

6. С использованием многоклассовой логистической регрессии (multinomial logistic regression) с L2-регуляризацией разработана модель для раннего стратифицирования риска развития тяжелого течения COVID-19: повышение ЛДГ, мочевины и натрия, снижение лимфоцитов и рост тромбоцитов, что характеризует типичный патофизиологический профиль тяжелого COVID-19: воспалительный, гипоксический и гиперкоагуляционный сдвиг. Разработанная модель позволяет отнести пациентку в группу с потенциально тяжелым течением инфекции с точностью 89 % (Recall = 0,89). С использованием логистической регрессии Фирта установлено, что повышение ЛДГ (OR 3,85; 95 % ДИ 1,68–23,12), гипергликемия (OR 3,15; 95 % ДИ 0,94–18,34) и более низкий уровень эритроцитов (OR 0,12; 95 % ДИ 0,004–0,63) коррелируют с риском тромбоза (точность = 0,98, чувствительность = 0,80, специфичность = 0,99, F1 = 0,80; ПЦПР = 0,83, ПЦОР = 0,99), что указывает на высокую прогностическую способность даже при редком исходе.

Практические рекомендации:

1. Пациентки с избыточной массой тела и ожирением относятся к группе риска по инфицированию коронавирусной инфекцией.
2. Беременных, инфицированных COVID-19, следует относить к группе высокого риска развития акушерских осложнений, учитывая особо

высокую вероятность развития тромботических событий и развития дистресса плода среди пациенток с тяжелой формой инфекции.

3. При выявлении факта инфицирования НКИ беременной рекомендовано применить разработанную программу ЭВМ «Программа прогнозирования тяжелого течения коронавирусной инфекции у беременных» для выявления группы риска развития тяжелого течения НКИ с вероятностью 89 %, используя показатели ЛДГ, мочевины, натрия, лимфоцитов и тромбоцитов.
4. У пациенток из группы высокого риска развития тяжелой формы НКИ рекомендовано применить программу для ЭВМ «Программа расчета степени риска тромбозов у беременных с тяжелым течением коронавирусной инфекции», обладающей точностью прогнозирования тромбоза 98 % (чувствительность = 0,80, специфичность = 0,99, F1 = 0,80), используя показатели ЛДГ, глюкозы и эритроцитов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее исследование в данном направлении поможет более четко определить связь вирусной инфекции с развитием акушерских осложнений и механизм их развития. Обнаружить корреляции простых биохимических маркеров с более новыми показателями. Более четкое понимание процессов развития осложнений позволит наиболее эффективно проводить профилактику данных состояний у беременных и более качественно оказывать помощь в случае заражения коронавирусной инфекцией. Недопущение развития осложнений инфекционного заболевания у беременных позволит улучшить показатели работы акушерской службы. Требуют дальнейшего изучения и другие, более новые, показатели гемостаза для оценки их изменений при коронавирусной инфекции у беременных. Также требует дальнейшего изучения взаимосвязь выявленных изменений показателей анализов крови в зависимости от проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анаев, Э. Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э. Х. Анаев, Н. П. Княжеская // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 3–13.

2. Анализ течения и исходов беременности у женщин с различной степенью тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Санкт-Петербурге: уроки пандемии / В. Ф. Беженарь, М. Л. Романова, И. М. Нестеров, И. А. Добровольская // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 365–380. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.314.

3. Апластический синдром у беременной на фоне COVID-19: клинический случай / И. В. Сахаутдинова, И. Б. Фаткуллина, И. Р. Рахматуллина [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2024. – № 4 (99). – С. 99–104. DOI: 10.24412/2686-7338-2024-4-99-104.

4. Арамисова, Л. С. Модель прогнозирования тяжести течения и исхода COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением, созданная на основе методов искусственного интеллекта / Л. С. Арамисова, И. Б. Журтова, З. А. Ахкубекова // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 8. – С. 84–90. DOI: 10.18565/pharmateca.2024.8.84-90.

5. Артеменко, Е. О. Программируемая клеточная смерть тромбоцитов при их сверхактивации / Е. О. Артеменко, А. Н. Свешникова, М. А. Пантелеев // Онкогематология. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 63–66. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-3-63-66.

6. Ахмаджонова, Г. М. Особенности клинико-лабораторных показателей пациенток с антифосфолипидным синдромом и алгоритм прегравидарной подготовки / Г. М. Ахмаджонова, З. У. Исмаилова. – Текст : электронный // Медицина и здравоохранение : Материалы VI Междунар. науч. конф. (Казань, март 2018 г.) : сб. тр. / отв. ред.: Г. А. Кайнова, Е. И. Осянина. – Казань :

Молодой ученый, 2018. – С. 12–14. – URL: https://moluch.ru/conf/med/archive/303/13534/ (дата обращения: 05.08.2023).

7. Бантьева, М. Н. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение беременности и родов, а также их исходы для матери и новорожденного (систематический обзор) / М. Н. Бантьева, Е. М. Маношкина. – Текст : электронный // Социальные аспекты здоровья населения : электронный научный журнал. – 2023. – Т. 69, № 6. – URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1543/27/lang,ru/. – Дата публикации: 24 декабря 2023.

8. Белокриницкая, Т. Е. Грипп и беременность / Т. Е. Белокриницкая, К. Г. Шаповалов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 144 с. – (Библиотека врача-специалиста).

9. Береза, К. В. Осложнения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с пневмониями (обзор литературы) / К. В. Береза, И. В. Жуковец, И. А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 76. – С. 126–132. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-126-132.

10. Беременность и патология печени / А.Н. Стрижаков, О.И. Линева, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, И.А. Федюнина, А.В. Казакова; под ред. А.Н. Стрижакова, О.И. Линевой. – М. : Медконгресс, 2022. – 160 с.

11. Благоприятный исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда / Е. Е. Воропаева, Л. С. Ищенко, С. А. Михайлова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 10. – С. 179–186. DOI: 10.18565/aig.2021.10.179-186.

12. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия. Клинические рекомендации : Кодирование по МКБ O22.0, O22.1, O22.2, O22.3, O22.4, O22.5, O22.8, O22.9, O87.1, O87.2, O87.3, O87.8, O87.9, O88.2, O88.8. Год утверждения: 2025. Пересмотр не позднее: 2027. ID: 723_2. Возрастная категория: Взрослые, Дети /

разработчики: Рос. о-во акушеров-гинекологов, Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов, ООО "Ассоциация анестезиологов-реаниматологов (ААР)" ; Одобрено Науч.-практ. Советом Минздрава России. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – М., 2025. – 20 октября. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/723_2 (дата обращения: 04.02.2026).

13. Вереина, Н. К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности / Н. К. Вереина, С. П. Синицын, В. С. Чулков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 43–45.

14. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на иммунологический статус беременных / И. В. Сахаутдинова, И. С. Засядкин, И. М. Таюпова, А. Р. Хайбуллина // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 72–77. DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-4-72-77.

15. Возможности информационных систем в прогнозировании исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19 / И. В. Демко, Е. Е. Корчагин, О. А. Черкашин [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 42–50. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-42-50.

16. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при тяжелом течении COVID-19 / В. Ф. Беженарь, И. А. Добровольская, И. М. Нестеров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 75–91. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.338.

17. Возможности раннего прогноза исходов COVID-19 у госпитализированных пациентов / Н. А. Ильина, Т. М. Климова, С. С. Слепцов, С. С. Слепцова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, № 3 (46). – С. 33–38. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-3-33-38.

18. Возможность коррекции анемии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Д. Ю. Константинов, Л. Л. Попова, С. Ю. Васильев [и др.] //

Астраханский медицинский журнал. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 30–34. DOI: 10.48612/agmu/2022.17.1.30.34.

19. Воробьева, Н. В. Нетоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии / Н. В. Воробьева, Б. В. Черняк // Биохимия. – 2020. – Т. 85, № 10. – С. 1383–1397. DOI: 10.31857/S0320972520100061.

20. Галстян, Г. М. Коагулопатия при COVID-19 / Г. М. Галстян // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.

21. Гомоляко, А. В. Антифосфолипидный синдром. Диагностика и лечение : учебное пособие для студентов мед. вузов / А. В. Гомоляко, И. А. Новикова ; Гомельский гос. мед. ун-т, Кафедра клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии. – Гомель : Изд-во Гомельского гос. мед. ун-та, 2013. – 51 с.

22. Гончарова, М. А. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2: влияние на течение беременности / М. А. Гончарова, Ю. А. Петров // Главный врач Юга России. – 2020. – № 4 (74). – С. 27–31.

23. Динамика показателей гемостаза при нормальной и осложненной беременности / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев, М. Г. Мхитарян [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 15 (183). – С. 10–13. DOI: 10.25694/URMJ.2019.15.05.

24. Динамика показателей системы гемостаза у женщин при вынашивании беременности и после родов / А. П. Момот, И. В. Молчанова, Н. А. Семенова [и др.] // Лабораторная служба. – 2015. – Т. 4, № 2. – С. 3–11.

25. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин ; М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, Рос. мед. акад. последиплом. образования. – Тверь : Триада, 2005. – 227 с.

26. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц / В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан, Н. А. Ломова, Р. С. Э. Докуева // Медицинский совет. – 2017. – № 13. – С. 58–62. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-58-62.

27. Изменение функциональных проб печени у пациентов с COVID-19 / Д. И. Абдулганиева, Д. Д. Мухаметова, Н. Г. Шамсутдинова, А. М. Галиева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 7 (203). – С. 123–130. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-123-130.

28. Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у пациентов с COVID-19 / Е. С. Некаева, А. Е. Большакова, Е. С. Малышева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. – С. 123. DOI: 10.17513/spno.31221.

29. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Д. Е. Белозеров [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 34, № 5. – С. 58–66. DOI: 10.18411/d-2016-064.

30. Использование теста тромбодинамики в диагностике нарушений гемостаза у больных COVID-19 разной степени тяжести / Л. В. Кречетова, Д. Ю. Нечипуренко, М. А. Шпилюк [и др.] // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 23–37. DOI: 10.17816/clinpract88138.

31. Исследование системы гемостаза во время беременности и после родов. Краткий протокол / Р. Г. Шмаков, П. А. Кирющенков, А. В. Пырегов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 1–2.

32. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза / В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева, Л. Э. Идрисова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 32–53. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.032-053.

33. Клинико-иммунологическая характеристика среднетяжелых форм COVID-19 при различных уровнях маркера тканевой деструкции (лактатдегидрогеназы) / Л. П. Сизякина, В. Я. Закурская, Н. А. Скрипкина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 108–115. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-108-115.

34. COVID-19 и тромботическая микроангиопатия / Е. В. Слуханчук, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, гинекология и

репродукция. – 2021. – Т. 15, № 6. – С. 639–657. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.265.

35. COVID-19, повреждение эндотелия и иммунотромбоз / Н. Р. Гашимова, К. Н. Григорьева, В. О. Бицадзе [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 47–60. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-4-47-60.

36. Коронавирусная инфекция COVID-19. Клинические рекомендации : Кодирование по МКБ U07.1, U07.2. Год утверждения: 2025. Пересмотр не позднее: 2027. ID: 1024_1. Возрастная категория: Взрослые / разработчик: Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням им. акад. В. И. Покровского (НАСИБ) ; Одобрено Науч.-практ. Советом Минздрава России. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – М., 2026. – 28 января. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/1024_1 (дата обращения: 04.02.2026).

37. Короткова, Н. А. Анемия беременных. Принципы современной терапии / Н. А. Короткова, В. Н. Прилепская // Медицинский совет. – 2015. – № 20. – С. 58–63.

38. Короткова, Н. В. Маркеры карбонильного стресса и резервно-адаптационный потенциал тромбированной вены при остром венозном тромбозе в эксперименте / Н. В. Короткова, И. А. Сучков, М. А. Фомина // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 278–284. DOI: 10.17116/flebo201913041278.

39. Кудрявцева, Е. В. COVID-19 и плаценто-ассоциированные осложнения беременности: есть ли связь? / Е. В. Кудрявцева, С. В. Мартиросян, С. У. Утамурадова // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 78–84. DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-4-78-84.

40. Лелевич, С. В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности : учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и врачей / С. В. Лелевич ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Гродненский гос. мед. ун-т, Кафедра

анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической биохимии. – Гродно : Изд-во ГрГМУ, 2010. – 52 с.

41. Лязгиян, К. С. Клинико-иммунологические особенности новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у беременных женщин (обзор литературы) / К. С. Лязгиян // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 80. – С. 91–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-91-99.

42. Макацария, А. Д. COVID-19 и системные тромботические синдромы / А. Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 908–918. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.590.

43. Механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение / В. И. Петров, А. С. Герасименко, И. С. Кулакова [и др.] // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 15, № 2 (82). – С. 21–27.

44. Модернизированный алгоритм ведения пациенток, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности / Л. С. Ищенко, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева, Е. Л. Казачков // Вестник охраны материнства и младенчества. – 2025. – Т. 2, № 5. – С. 94–106. DOI: 10.69964/BMCC-2025-2-5-94-106.

45. Нарушения гемостаза, тромбозы, антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19 / Т. М. Решетняк, Ф. А. Чельдиева, А. М. Лила, Е. Л. Насонов // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 35–42. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200607.

46. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19 : Методические рекомендации. Версия 5 : утверждены зам. Министра здравоохранения Российской Федерации О. В. Гридневым от 28.12.2021 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – М., 2021. – 135 с. – URL: https://oms66.ru/upload/iblock/fd5/va2z9bp3ova08tfz3n70mgyk6l1ybyrg/BMP_preg_5.pdf (дата обращения: 09.03.2025). – Текст : электронный.

47. Осложнения и исходы беременности у женщин с COVID-19 / Ю. Э. Доброхотова, Л. Н. Гуменюк, Г. А. Пучкина, В. Ю. Михайличенко // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3. – С. 32–38. DOI: 10.18565/aig.2022.3.32-38.

48. Осложнения и исходы гестационного периода у женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 во время беременности / И. В. Медянникова, Ю. Ч. Куклис, И. В. Савельева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23, № 6-2. – С. 167–172. DOI: 10.17116/rosakush202323062167.

49. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Д. А. Трухина, В. В. Романов // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 27–31. DOI: 10.18411/d-2016-061.

50. Оценка системы гемостаза при физиологической беременности. Алгоритмы обследования в группах риска : МКБ-10: Z34.0 / Z34.8 / Z37.0. Возрастная группа: взрослые : Информационное письмо / А. П. Момот, М. Г. Николаева, Г. В. Сердюк [и др.] ; Алтайский гос. мед. ун-т М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – М. : Ред. ж-ла StatusPraesens, 2021. – 24 с.

51. Патент № 2766350 Российская Федерация, МПК G01N33/86 (2006.01), G01N33/68 (2006.01), G01N33/49 (2006.01), G01N33/569 (2006.01). Способ прогнозирования тромбозов и кровотечений у критических пациентов с COVID-19 в условиях проведения ЭКМО : № 2021124661 : заявл. 19.08.2021 : опубл. 15.03.2022 / Иванов И. В., Журавель С. В., Буланов А. Ю., Клычникова Е. В., Попугаев К. А., Кузнецова Н. К., Талызин А. М., Петриков С. С. ; патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ "НИИ СП ИМ. Н. В. СКЛИФОСОВСКОГО ДЗМ"). – 7 с.

52. Патент № 2830811 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01), A61B 5/00 (2006.01). Способ прогноза риска реализации тяжелой формы

новой коронавирусной инфекции (НКВИ) у беременных : № 2024113652 : заявл. 21.05.2024 : опубл. 26.11.2024 / Дьякова М. М., Мальгина Г. Б., Бычкова С. В., Пестряева Л. А., Кочмашев В. Ф. ; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НИИ ОММ" Минздрава России). – 9 с.

53. Патогенетическое и прогностическое значение воспаления и нарушений в оси ADAMTS-13/vWF у больных тяжелой формой COVID-19 / В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева, Ж. К. Гри [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 228–243. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.327.

54. Петрова, О. В. Значение определения тромбоцитарных индексов у больных после коронарного шунтирования / О. В. Петрова, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 58–62.

55. Погребняк, А. А. Изменения биохимических показателей у беременных женщин / А. А. Погребняк, К. В. Хорляков, О. В. Хорлякова // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2-2. – С. 173–174.

56. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19 / А. М. Щикота, И. В. Погонченкова, Е. А. Турова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 30–37. DOI: 10.17116/dokgastro20211001130.

57. Постковидный синдром. Тромбовоспаление и последствия : Очерки и исследования / Отд-ние мед. наук РАН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора ; под ред. В. И. Стародубова, В. Г. Акимкина, В. В. Береговых. – М. : Изд-во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2026. – 248 с. – (Эпидемиология. Инфекции. Общество. Академическая серия).

58. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / Р. М. Гумеров, Д. Ф. Гареева, П. А. Давтян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S2. – С. 35–41. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4456.

59. Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери. Клинические рекомендации : Кодирование по МКБ O36.3, O36.8, O36.9, O68.0, O68.1, O68.2, O68.3, O68.8, O68.9, O69.0, O69.1, O69.2, O69.3, O69.4, O69.5, O69.8, O69.9, P20.0, P20.1, P20.9. Год утверждения: 2023. Пересмотр не позднее: 2025. ID: 774_1. Возрастная категория: Взрослые, Дети / разработчик: Рос. о-во акушеров-гинекологов ; Одобрено Науч.-практ. Советом Минздрава России. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – М., 2023. – 16 августа. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/774_1 (дата обращения: 04.02.2026).

60. Применение индекса SpO_2/ЧД для решения вопроса о выборе метода коррекции острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 / О. В. Военнов, П. С. Зубеев, К. В. Мокров [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2025. – № 2. – С. 50–58. DOI: 10.17116/anaesthesiology202502150.

61. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения / А. П. Момот, И. В. Молчанова, Т. А. Батрак [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 89–97. DOI: 10.17116/repro20152189-97.

62. Референтные значения уровня D-димеров в плазме крови в разные сроки физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, Д. Е. Белозеров, Л. П. Цывкина, А. А. Тугов // Вестник гематологии. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 112–114.

63. Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности / А. П. Момот,

П. А. Кирющенков, Д. А. Трухина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 46–52. DOI: 10.18411/d-2016-060.

64. Рослый, И. М. Правила чтения биохимического анализа : руководство для врача / И. М. Рослый, М. Г. Водолажская. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Мед. информ. агентство (МИА), 2014. – 100 с.

65. Руденко, К. А. Патогенетические особенности преэклампсии при COVID-19: актуальный обзор литературы / К. А. Руденко, В. В. Ишкараева, И. Е. Зазерская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73, № 1. – С. 137–148. DOI: 10.17816/JOWD595741.

66. Санаева, М. Д. Течение заболевания, акушерские и перинатальные исходы у беременных с COVID-19 (обзор литературы) / М. Д. Санаева, Ю. А. Дударева // Лечебное дело. – 2022. – № 5-6. – С. 20–24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.003.

67. SARS-CoV-2 – новый фактор риска развития преэклампсии / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, В. В. Панкратов [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 26–33. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-26-33.

68. Сахаутдинова, И. В. Клинические характеристики течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных / И. В. Сахаутдинова, Р. И. Громенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2022. – № 2 (89). – С. 29–34. DOI: 10.24412/2686-7338-2022-2-29-34.

69. Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных / С. П. Синчихин, Л. В. Степанян, Л. М. Атуева [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 592–596. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201340.

70. Система гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии : Учебное пособие / А. Г. Ящук, А. В. Масленников, Ш. Н. Галимов [и др.]. – Уфа : Первая типография, 2018. – 74 с.

71. Смирнова, Т. А. Тромбоэмболические осложнения при беременности и в послеродовом периоде / Т. А. Смирнова, А. И. Климантович, Д. А. Дзейчик // Медицинский журнал. – 2012. – № 2 (40). – С. 106–112.

72. Соматические факторы риска развития преэклампсии у беременных с перенесенной коронавирусной инфекцией / К. А. Руденко, Н. А. Осипова, В. В. Ишкараева [и др.] // Доктор.Ру. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 9–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-1-9-15.

73. Течение беременности, роды и перинатальные исходы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / И. В. Сахаутдинова, И. М. Таюпова, И. С. Засядкин, Р. И. Громенко // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 6 (96). – С. 47–50.

74. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 / А. Д. Макацария, Е. В. Слуханчук, В. О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 5. – С. 499–514. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247.

75. Ушенина, Е. М. Специфичность течения гестации и перинатальных исходов при новой коронавирусной инфекции / Е. М. Ушенина, А. Н. Сапронова, Е. Н. Кравченко // Молодежная наука и современность : материалы 88 Международной научной конференции студентов и молодых ученых (Курск, 20–21 апреля 2023 г.) : в 4 т. / ред.: В. А. Лазаренко, В. А. Липатов, И. И. Шляпцев. – Курск : Изд-во Курского гос. мед. ун-та, 2023. – Ч. 2. – С. 266–269.

76. Факторы неблагоприятного прогноза при новой коронавирусной инфекции у пациентов с кардиоваскулярной патологией / Л. Ю. Елисеева, Н. Ю. Боровкова, П. С. Зубеев [и др.] // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101, № 12. – С. 637–642. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-12-637-642.

77. Факторы риска заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у беременных. Эффективность профилактических мер / Л. В. Куклина, Е. Н. Кравченко, М. А. Ожерельева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 85–91. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-85-91.

78. Фибринолитическая активность крови на разных сроках физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, И. А. Тараненко,

Л. П. Цывкина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 2, № 12. – С. 20–25. DOI: 10.18411/d-2016-063.

79. Фракция больших тромбоцитов как маркер активации тромбоцитарного гемостаза при беременности / Е. А. Цикаленко, О. Ю. Дорн, Е. Г. Степанова [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2. – С. 17.

80. Характер изменения гематологических показателей у больных COVID-19 / В. И. Вечорко, Е. М. Евсиков, О. А. Байкова, Н. Н. Левчук // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 8. – С. 57–63. DOI: 10.17116/profmed20202308157.

81. Характеристика параметров свертывания крови при антифосфолипидном синдроме / Ф. Т. Халимова, А. В. Гулин, Е. В. Малышева, А. А. Назирова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2012. – Т. 17, № 5. – С. 1449–1451.

82. Цитокиновый шторм при COVID-19 / С. А. Костюк, В. В. Симирский, Ю. Л. Горбич [и др.] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2021. – № 1. – С. 41–52.

83. Шатохин, Ю. В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции / Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. В. Рябикина // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 6–15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15.

84. Шахматова, О. О. Временные рекомендации Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) по выявлению и коррекции коагулопатии у пациентов с COVID-19 : дайджест / О. О. Шахматова // Атеротромбоз. – 2020. – № 1. – С. 6–8. DOI: 10.21518/2307-1109-2020-1-6-8.

85. A review of the prevalence of thromboembolic complications among pregnant women infected with COVID-19 / N. S. Mohd Ariff, I. Abdul Halim Zaki, Z. Mohd Noordin [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 19. – Article 5934. DOI: 10.3390/jcm11195934.

86. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.

87. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association / G. B. Danzi, M. Loffi, G. Galeazzi, E. Gherbesi // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, № 19. – Article 1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa254.

88. Adverse birth outcomes among pregnant women with and without COVID-19: A comparative study from Bangladesh / S. Binte Masud, F. Zebeen, D. W. Alam [et al.] // Journal of Preventive Medicine and Public Health. – 2021. – Vol. 54, № 6. – P. 422–430. DOI: 10.3961/jpmph.21.432.

89. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province / L. Zhang, Y. Jiang, M. Wei [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2020. – Vol. 55, № 3. – P. 166–171. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111.

90. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / P. E. Taneri, S. A. Gómez-Ochoa, E. LIanaj [et al.] // European Journal of Epidemiology. – 2020. – Vol. 35, № 8. – P. 763–773. DOI: 10.1007/s10654-020-00678-5.

91. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study / Z. Tao, J. Xu, W. Chen [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 1478–1488. DOI: 10.1002/jmv.26444.

92. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J. K. Yang, S. S. Lin, X. J. Ji, L. M. Guo // Acta Diabetologica. – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 193–199. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.

93. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas / J. Thaler, C. Ay, A. Kaider [et al.] // Neuro-Oncology. – 2014. – Vol. 16, № 12. – P. 1645–1651. DOI: 10.1093/neuonc/nou106.

94. Bokhari, S. M. M. A. Case report: novel coronavirus – a potential cause of acute pancreatitis? / S. M. M. A. Bokhari, F. Mahmood // The American Journal of

Tropical Medicine and Hygiene. – 2020. – Vol. 103, № 3. – P. 1154–1155. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0568.

95. Bremme, K. A. Haemostatic changes in pregnancy / K. A. Bremme // Best Practice and Research Clinical Haematology. – 2003. – Vol. 16, № 2. – P. 153–168. DOI: 10.1016/s1521-6926(03)00021-5.

96. Butt, A. COVID-19 and antiphospholipid antibodies / A. Butt, D. Erkan, A. I. Lee // Best Practice and Research. Clinical Haematology. – 2022. – Vol. 35, № 3. – Article 101402. DOI: 10.1016/j.beha.2022.101402.

97. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis / M. Demers, D. S. Krause, D. Schatzberg [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2012. – Vol. 109, № 32. – P. 13076–13081. DOI: 10.1073/pnas.1200419109.

98. Case report: Complex evaluation of coagulation, fibrinolysis and inflammatory cytokines in a SARS-CoV-2 infected pregnant woman with fetal loss / E. L. Tóth, R. Orbán-Kálmándi, Z. Bagoly [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2024. – Vol. 15, Article 1329236. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1329236.

99. Catastrophic antiphospholipid syndrome as a complication of COVID-19 infection / L. Bitterman, M. Solhjoo, V. Shah [et al.] // Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. – 2023. – Vol. 11, Article 23247096231165736. DOI: 10.1177/23247096231165736.

100. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women / W. Wang, K. Long, F. Deng [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2021. – Vol. 35, № 4. – Article e23724. DOI: 10.1002/jcla.23724.

101. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19–COVID-NET, 13 States, March 1 – August 22, 2020 / M. J. Delahoy, M. Whitaker, A. O'Halloran [et al.] // MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2020. – Vol. 69, № 38. – P. 1347–1354. DOI: 10.15585/mmwr.mm6938e1.

102. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State / M. Arentz, E. Yim, L. Klaff [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 16. – P. 1612–1614. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.

103. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis / M. Jafari, A. Pormohammad, S. A. Sheikh Neshin [et al.] // Reviews in Medical Virology. – 2021. – Vol. 31, № 5. – P. 1–16. DOI: 10.1002/rmv.2208.

104. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

105. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study / R. A. M. Pierce-Williams, J. Burd, L. Felder [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM. – 2020. – Vol. 2, № 3. – Article 100134. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134.

106. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia / M. Y. Wu, L. Yao, Y. Wang [et al.] // Respiratory Research. – 2020. – Vol. 21, № 1. – Article 171. DOI: 10.1186/s12931-020-01427-8.

107. Clinical management of COVID-19 : interim guidance // World Health Organization. – 2020. – 27 May. – Available at: https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-COVID-19/ (accessed: 10.02.2024).

108. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Zhang [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 7. – Article e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.

109. Connors, J. M. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation / J. M. Connors, J. H. Levy // Blood. – 2020. – Vol. 135, № 23. – P. 2033–2040. DOI: 10.1182/blood.2020006000.

110. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy / E. Vlachodimitropoulou Koumoutsea, A. J. Vivanti, N. Shehata [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1648–1652. DOI: 10.1111/jth.14856.

111. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection / H. Al-Samkari, R. S. Karp Leaf, W. H. Dzik [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136, № 4. – P. 489–500. DOI: 10.1182/blood.2020006520.

112. COVID-19 and immunothrombosis: emerging understanding and clinical management / R. J. Shaw, C. Bradbury, S. T. Abrams [et al.] // British Journal of Haematology. – 2021. – Vol. 194, № 3. – P. 518–529. DOI: 10.1111/bjh.17664.

113. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry – Communication from the ISTH SSC for Women's Health / R. A. Kadir, T. Kobayashi, T. Iba [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 3086–3098. DOI: 10.1111/jth.15072.

114. COVID-19 in pregnant patients at term: evolution of coagulation factors in mild forms throughout the pandemic: conventional analysis and logistic regression / C. Filip, R. Covali, D. Socolov [et al.] // Maedica. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 67–73. DOI: 10.26574/maedica.2023.18.1.67.

115. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis / G. Capobianco, L. Saderi, S. Aliberti [et al.] // European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. – 2020. – Vol. 252. – P. 543–558. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.006.

116. COVID-19, pre-eclampsia, and complement system / C. Agostinis, A. Mangogna, A. Balduit [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12, Article 775168. DOI: 10.3389/fimmu.2021.775168.

117. C-reactive protein and the acute phase response / H. Gewurz, C. Mold, J. Siegel, B. Fiedel // Advances in Internal Medicine. – 1982. – Vol. 27. – P. 345–372.

118. C-reactive protein, immunothrombosis and venous thromboembolism / C. Dix, J. Zeller, H. Stevens [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13, Article 1002652. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1002652.

119. DIC score in pregnant women – a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score / O. Erez, L. Novack, R. Beer-Weisel [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 4. – Article e93240. DOI: 10.1371/journal.pone.0093240.

120. Diriba, K. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis / K. Diriba, E. Awulachew, E. Getu // European Journal of Medical Research. – 2020. – Vol. 25, № 1. – Article 39. DOI: 10.1186/s40001-020-00439-w.

121. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / T. D. Metz, R. G. Clifton, B. L. Hughes [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 137, № 4. – P. 571–580. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004339.

122. Dong, X. Prognostic value of lactate dehydrogenase for in-hospital mortality in severe and critically ill patients with COVID-19 / X. Dong, L. Sun, Y. Li // International Journal of Medical Sciences. – 2020. – Vol. 17, № 14. – P. 2225–2231. DOI: 10.7150/ijms.47604.

123. Duan, L. Clinical confusion concerning increased D-dimer value during pregnancy / L. Duan, G. L. He // Sichuan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban. – 2022. – Vol. 53, № 3. – P. 543–548. DOI: 10.12182/20220560302.

124. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices / E. Güçlü, H. Kocayiğit, H. D. Okan [et al.] // Revista da Associação Médica Brasileira. – 2020. – Vol. 66, № 8. – P. 1122–1127. DOI: 10.1590/1806-9282.66.8.1122.

125. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

126. Figueiro-Filho, E. A. COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries / E. A. Figueiro-Filho, M. Yudin, D. Farine // Journal of

Perinatal Medicine. – 2020. – Vol. 48, № 9. – P. 900–911. DOI: 10.1515/jpm-2020-0364.

127. First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications / I. Ahmed, A. Azhar, N. Eltaweel, B. K. Tan // British Journal of Haematology. – 2020. – Vol. 190, № 1. – P. e37–e38. DOI: 10.1111/bjh.16849.

128. Flare of antiphospholipid syndrome in the course of COVID-19 / A. T. J. Maria, I. Diaz-Cau, J. M. Benejean [et al.] // TH Open: Companion Journal to Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 4, № 3. – P. e207–e210. DOI: 10.1055/s-0040-1716735.

129. Garrido, I. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1st May 2020 / I. Garrido, R. Liberal, G. Macedo // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 267–275. DOI: 10.1111/apt.15813.

130. Gestational diabetes mellitus and COVID-19: results from the COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS) / H. J. Kleinwechter, K. S. Weber, N. Mingers [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 227, № 4. – P. 631.e1–631.e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.027.

131. Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy / J. Z. Xiao, L. Ma, J. Gao [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 179–182.

132. Gong, J. M. Reference intervals of routine coagulation assays during the pregnancy and puerperium period / J. M. Gong, Y. Shen, Y. X. He // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 912–917. DOI: 10.1002/jcla.21956.

133. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis / J. Servante, G. Swallow, J. G. Thornton [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2021. – Vol. 21, № 1. – Article 108. DOI: 10.1186/s12884-021-03568-0.

134. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P. B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnbard [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2010. – Vol. 103, № 4. – P. 718–727. DOI: 10.1160/TH09-10-0704.

135. Harzallah, I. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19 / I. Harzallah, A. Debliquis, B. Drénou // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 2064–2065. DOI: 10.1111/jth.14867.

136. Hematologic characteristics and coagulopathy in pregnancy with COVID-19 succeeding the first wave: a multicenter retrospective cross-sectional study / M. Othman, G. Nemeti, M. Solow [et al.] // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2024. – Vol. 8, № 1. – Article 102339. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102339.

137. Hematological findings and complications of COVID-19 / E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy [et al.] // American Journal of Hematology. – 2020. – Vol. 95, № 7. – P. 834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829.

138. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients / J. F. Llitjos, M. Leclerc, C. Chochois [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1743–1746. DOI: 10.1111/jth.14869.

139. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.

140. IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics / S. Motokawa, T. Torigoshi, Y. Maeda [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2011. – Vol. 12, Article 22. DOI: 10.1186/1471-2474-12-22.

141. Impact of COVID-19 on feto-maternal and neonatal health in Karachi, Pakistan: A retrospective cohort study / S. M. Zehra, S. Parkar, Z. Kazi [et al.] // PLOS Global Public Health. – 2023. – Vol. 3, № 8. – Article e0002139. DOI: 10.1371/journal.pgph.0002139.

142. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship / D. D'Ardes, A. Boccatonda, G. Cocco [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2022. – Vol. 28, № 11. – P. 1102–1112. DOI: 10.3748/wjg.v28.i11.1102.

143. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

144. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy / R. B. Gherman, T. M. Goodwin, B. Leung [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 1999. – Vol. 94, № 5, pt. 1. – P. 730–734. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00426-3.

145. Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection / A. Garcia-Ortega, G. Oscullo, P. Calvillo [et al.] // The Journal of Infection. – 2021. – Vol. 82, № 2. – P. 261–269. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.003.

146. Insight into COVID-19 associated liver injury: Mechanisms, evaluation, and clinical implications / N. Nasir, I. Khanum, K. Habib [et al.] // Hepatology Forum. – 2024. – Vol. 5, № 3. – P. 139–149. DOI: 10.14744/hf.2023.2023.0025.

147. In-utero maternal-to-fetal transmission of COVID-19: An immunological and virological study in the eastern province of Saudi Arabia / H. A. Alzayer, B. C. Hunasemarada, A. Alumran [et al.] // Infection and Drug Resistance. – 2025. – Vol. 18. – P. 1393–1403. DOI: 10.2147/IDR.S501533.

148. ISUOG Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals – an update / L. C. Poon, H. Yang, S. Dumont [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 848–862. DOI: 10.1002/uog.22061.

149. Jackson, S. P. Procoagulant platelets: are they necrotic? / S. P. Jackson, S. M. Schoenwaelder // Blood. – 2010. – Vol. 116, № 12. – P. 2011–2018. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261669.

150. Khurana, D. Thrombocytopenia in critically ill patients: clinical and laboratorial behavior and its correlation with short-term outcome during hospitalization / D. Khurana, S. A. Deoke // Indian Journal of Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 21, № 12. – P. 861–864. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_279_17.

151. Koupenova, M. Platelets and immunity: going viral / M. Koupenova, J. E. Freedman // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2020. – Vol. 40, № 7. – P. 1605–1607. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314620.

152. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients / E. Poggiali, D. Zaino, P. Immovilli [et al.] // Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry. – 2020. – Vol. 509. – P. 135–138. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.012.

153. Lactate dehydrogenase leakage as a marker for apoptotic cell degradation induced by influenza virus infection in human fetal membrane cells / N. Uchide, K. Ohyama, T. Bessho, H. Toyoda // Intervirology. – 2009. – Vol. 52, № 3. – P. 164–173. DOI: 10.1159/000224644.

154. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis / B. M. Henry, G. Aggarwal, J. Wong [et al.] // The American Journal of Emergency Medicine. – 2020. – Vol. 38, № 9. – P. 1722–1726. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.073.

155. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study / Y. Han, H. Zhang, S. Mu [et al.] // Aging. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 11245–11258. DOI: 10.18632/aging.103372.

156. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) expression in human gastric cancer: association with hypoxia-inducible factor (HIF-1alpha) pathway, angiogenic factors production and poor prognosis / Y. Kolev, H. Uetake, Y. Takagi,

K. Sugihara // Annals of Surgical Oncology. – 2008. – Vol. 15, № 8. – P. 2336–2344. DOI: 10.1245/s10434-008-9955-5.

157. Leal, D. Thromboembolic risk in pregnant women with SARS-CoV-2 infection – A systematic review / D. Leal, J. Ferreira, A. Mansilha // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 61, № 6. – P. 941–950. DOI: 10.1016/j.tjog.2022.06.012.

158. Li, T. Clinical observation and management of COVID-19 patients / T. Li, H. Lu, W. Zhang // Emerging Microbes and Infections. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 687–690. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327.

159. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry // Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry. – 2020. – Vol. 506. – P. 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

160. Liu, J. Gestational age-specific reference intervals for routine haemostatic assays during normal pregnancy / J. Liu, E. Yuan, L. Lee // Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry. – 2012. – Vol. 413, № 1-2. – P. 258–261. DOI: 10.1016/j.cca.2011.09.046.

161. Liver damage and impaired coagulation in COVID-19 patients: a case series / L. Abenavoli, I. Aquila, M. A. Sacco [et al.] // Diseases. – 2023. – Vol. 11, № 4. – Article 141. DOI: 10.3390/diseases1104141.

162. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections / L. Xu, J. Liu, M. Lu [et al.] // Liver International. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 998–1004. DOI: 10.1111/liv.14435.

163. Liver injury in COVID-19: A minireview / W. S. Hu, F. Y. Jiang, W. Shu [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2022. – Vol. 28, № 47. – P. 6716–6731. DOI: 10.3748/wjg.v28.i47.6716.

164. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China / F. Lei, Y. M. Liu, F. Zhou [et al.] // Hepatology. – 2020. – Vol. 72, № 2. – P. 389–398. DOI: 10.1002/hep.31301.

165. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID multinational cohort study / J. Villar, S. Ariff, R. B. Gunier [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2021. – Vol. 175, № 8. – P. 817–826. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.

166. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study / I. Gurol-Urganci, J. E. Jardine, F. Carroll [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 225, № 5. – P. 522.e1–522.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.016.

167. Meta-analysis of liver injury in patients with COVID-19 / X. Li, C. Fan, J. Tang, N. Zhang // Medicine. – 2023. – Vol. 102, № 29. – Article e34320. DOI: 10.1097/MD.0000000000034320.

168. Meta-analysis of reference values of haemostatic markers during pregnancy and childbirth / J. Tang, Y. Lin, H. Mai [et al.] // Taiwan Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2019. – Vol. 58, № 1. – P. 29–35. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.11.004.

169. Muscle manifestations and CK levels in COVID infection: results of a large cohort of patients inside a Pandemic COVID-19 Area / A. De Rosa, E. P. Verrengia, I. Merlo [et al.] // Acta Myologica: Myopathies and Cardiomyopathies. – 2021. – Vol. 40, № 1. – P. 1–7. DOI: 10.36185/2532-1900-040.

170. Nasir, U. Management and perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19), pregnancy, and hypercoagulability / U. Nasir, S. Ahmad // SN Comprehensive Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 3, № 5. – P. 1081–1084. DOI: 10.1007/s42399-021-00854-y.

171. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.]// JAMA Neurology. – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.

172. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome / E. A. Middleton, X. Y. He, F. Denorme [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136, № 10. – P. 1169–1179. DOI: 10.1182/blood.2020007008.

173. O'Herlihy, C. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008 / C. O'Herlihy // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2011. – Vol. 118, № 11. – P. 1403–1404. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03127.x.

174. Othman, M. Laboratory testing of hemostasis in pregnancy: a brief overview / M. Othman, A. Pradhan // Methods in Molecular Biology. – 2023. – Vol. 2663. – P. 111–125. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_7.

175. Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) infection in a pregnant woman: case report / S. Mohammadi, M. Abouzaripour, N. Hesam Shariati, M. B. Hesam Shariati // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2020. – Vol. 50, № 3. – P. 604–607. DOI: 10.1007/s11239-020-02177-6.

176. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19 / H. Jing, X. Wu, M. Xiang [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13, Article 992384. DOI: 10.3389/fimmu.2022.992384.

177. Physician experiences in management of COVID-19 – associated coagulopathy in pregnancy: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis / S. D. Jevtic, A. K. Malinowski, M. Othman, R. A. Abdul Kadir // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2021. – Vol. 19, № 10. – P. 2539–2545. DOI: 10.1111/jth.15462.

178. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 / E. D. Hottz, I. G. Azevedo-Quintanilha, L. Palhinha [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136, № 11. – P. 1330–1341. DOI: 10.1182/blood.2020007252.

179. Platelets and COVID-19 / A. K. Rohlfing, D. Rath, T. Geisler, M. Gawaz // Hamostaseologie. – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 379–385. DOI: 10.1055/a-1581-4355.

180. Poblete, A. C. Vertical transmission of Covid-19. What does the evidence say? / A. C. Poblete, M. A. Bancalari // Andes Pediatrica: Revista Chilena de Pediatría. – 2021. – Vol. 92, № 5. – P. 790–798. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i5.3488.

181. Pregnancy and COVID-19 / E. A. N. Wastnedge, R. M. Rey№lds, S. R. van Boeckel [et al.] // Physiological Reviews. – 2021. – Vol. 101, № 1. – P. 303–318. DOI: 10.1152/physrev.00024.2020.

182. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis / D. Liu, L. Li, X. Wu [et al.] // AJR. American Journal of Roentgenology. – 2020. – Vol. 215, № 1. – P. 127–132. DOI: 10.2214/AJR.20.23072.

183. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls / C. A. DeBolt, A. Bianco, M. A. Limaye [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 224, № 5. – P. 510.e1–510.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.022.

184. Profiles of PCSK9, SREBP-2, and histopathology in COVID-19 and non-COVID-19 critical illness / F. Weber, V. Pavel, M. Müller [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2025. – Vol. 25, № 1. – Article 1573. DOI: 10.1186/s12879-025-12129-1.

185. Prognostic factors for severe acute respiratory syndrome: a clinical analysis of 165 cases / Z. Zou, Y. Yang, J. Chen [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 38, № 4. – P. 483–489. DOI: 10.1086/380973.

186. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / H. Han, L. Yang, R. Liu [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2020. – Vol. 58, № 7. – P. 1116–1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.

187. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19 / Y. Zuo, S. K. Estes, R. A. Ali [et al.] // Science Translational Medicine. – 2020. – Vol. 12, № 570. – Article eabd3876. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd3876.

188. Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19 / I. Martinelli, E. Ferrazzi, A. Ciavarella [et al.] // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 191. – P. 36–37. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.022.

189. Reference intervals for coagulation parameters in non-pregnant and pregnant women / M. Fu, J. Liu, J. Xing [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12, № 1. – Article 1519. DOI: 10.1038/s41598-022-05429-y.

190. Relationship between cytokine release and stress hyperglycemia in patients hospitalized with COVID-19 infection / A. Da Porto, C. Tascini, G. Colussi [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 9, Article 988686. DOI: 10.3389/fmed.2022.988686.

191. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

192. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19 / D. Di Mascio, C. Sen, G. Saccone [et al.] // Journal of Perinatal Medicine. – 2020. – Vol. 48, № 9. – P. 950–958. DOI: 10.1515/jpm-2020-0355.

193. Rostami, M. Significance of heparin induced thrombocytopenia (HIT) in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / M. Rostami, H. Mansouritorghabeh // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2023. – Vol. 56, № 2. – P. 241–252. DOI: 10.1007/s11239-023-02827-5.

194. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases / T. N. Chau, K. C. Lee, H. Yao [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 302–310. DOI: 10.1002/hep.20111.

195. SARS-CoV-2 infection in pregnant women and incidence of thromboembolic disease: an analysis of the Covid-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS) in Germany / U. Pecks, M. K. Bohlmann, K. Andresen [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2025. – Vol. 311, № 6. – P. 1667–1682. DOI: 10.1007/s00404-025-08007-5.

196. Severe coronavirus infections in pregnancy: A systematic review / R. R. Galang, K. Chang, P. Strid [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 136, № 2. – P. 262–272. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004011.

197. Significant age, race and gender differences in global coagulation assays parameters in the normal population / P. Ho, C. Ng, J. Rigano [et al.] // Thrombosis Research. – 2017. – Vol. 154. – P. 80–83. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.04.009.

198. Sobczak, A. I. S. Coagulatory defects in type-1 and type-2 diabetes / A. I. S. Sobczak, A. J. Stewart // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 24. – Article 6345. DOI: 10.3390/ijms20246345.

199. Soliman, S. Ischemic stroke and bilateral pulmonary embolism in COVID-19: COVID-associated coagulopathy or heparin-induced thrombocytopenia / S. Soliman, M. Ghaly // Journal of Hematology. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 40–44. DOI: 10.14740/jh956.

200. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection / X. Chai, L. F. Hu, Y. Zhang [et al.] // BioRxiv. – 2020. – Article 931766. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.

201. Subbaraman, N. Pregnancy and COVID: what the data say / N. Subbaraman // Nature. – 2021. – Vol. 591, № 7849. – P. 193–195. DOI: 10.1038/d41586-021-00578-y.

202. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care / S. Vandershueren, A. De Weerdt, M. Malbrain [et al.] // Critical Care Medicine. – 2000. – Vol. 28, № 6. – P. 1871–1876. DOI: 10.1097/00003246-200006000-00031.

203. Thromboembolism in pregnancy : Practice bulletin № 196 / American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics // Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 132, № 1. – P. e1–e17. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002706.

204. Time course of platelet counts in critically ill patients / S. Akca, P. Haji-Michael, A. de Mendonça [et al.] // Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 753–756. DOI: 10.1097/00003246-200204000-00005.

205. Tolu, L. B. Vertical transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A scoping review / L. B. Tolu, A. Ezeh, G. T. Feyissa // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 4. – Article e0250196. DOI: 10.1371/journal.pone.0250196.

206. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study / J. A. Heit, C. E. Kobbervig, A. H. James [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2005. – Vol. 143, № 10. – P. 697–706. DOI: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006.

207. Urban, A. Mother and neonate suffering from COVID-19 infection. Is there any risk of vertical transmission? A case report / A. Urban, M. Dyrda // Ginekologia Polska. – 2021. – Vol. 92, № 10. – P. 701–703. DOI: 10.5603/GP.a2021.0033.

208. Vallejo, V. A postpartum death due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States / V. Vallejo, J. G. Ilagan // Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 136, № 1. – P. 52–55. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003950.

209. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19 / M. Leppkes, J. Knopf, E. Naschberger [et al.] // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 58, Article 102925. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102925.

210. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database / E. L. Simpson, R. A. Lawrenson, A. L. Nightingale, R. D. Farmer // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2001. – Vol. 108, № 1. – P. 56–60. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2001.00004.x.

211. Violi, F. Thrombosis in Covid-19 and non-Covid-19 pneumonia: role of platelets / F. Violi, V. Cammisotto, P. Pignatelli // Platelets. – 2021. – Vol. 32, № 8. – P. 1009–1017. DOI: 10.1080/09537104.2021.1936478.

212. Viral infections during pregnancy / M. Silasi, I. Cardenas, J. Y. Kwon [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2015. – Vol. 73, № 3. – P. 199–213. DOI: 10.1111/aji.12355.

213. Viral load and patterns of SARS-CoV-2 dissemination to the lungs, mediastinal lymph nodes, and spleen of patients with COVID-19 associated

lymphopenia / A. Abdullaev, A. Odilov, M. Ershler [et al.] // Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 7. – Article 1410. DOI: 10.3390/v13071410.

214. Wenzhong, L. COVID-19 Disease: ORF8 and surface glycoprotein inhibit heme metabolism by binding to porphyrin / L. Wenzhong, L. Hualan // ChemRxiv. – 2020. – 19 March. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v3.

215. Wenzhong, L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism / L. Wenzhong, L. Hualan // ChemRxiv. – 2020. – 27 April. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v8.

216. Zaigham, M. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies / M. Zaigham, O. Andersson // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2020. – Vol. 99, № 7. – P. 823–829. DOI: 10.1111/aogs.13867.