

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

На правах рукописи

Абулдинов Антон Сергеевич

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЯ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА  
КРОВИ И ГЕМОДИНАМИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО  
КОМПЛЕКСА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ  
БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ (COVID-19) ЭТИОЛОГИИ**

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук,  
профессор РАН  
Ирина Анатольевна Андриевская

Благовещенск, 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. КИСЛОРОДНЫЙ ОБМЕН У БЕРЕМЕННЫХ И ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	
1.1. Современные представления о течении внебольничной пневмонии	17
1.2. Особенности течения внебольничной пневмонии у беременных женщин	25
1.3. Кислородный статус крови у беременных с внебольничной пневмонией	39
1.4. Гемодинамика фетоплацентарного комплекса и её особенности при внебольничной пневмонии	46
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Характеристика базы и объект исследования	61
2.2. Методы исследования	70
2.2.1. Стандартные общеклинические методы обследования	70
2.2.2. Лабораторные методы исследования	72
2.2.3. Лучевые методы исследования	75
2.3. Статистическая обработка полученных результатов	76
<b>ГЛАВА 3. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЯ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ (COVID-19) ЭТИОЛОГИИ</b>	
3.1. Состояние кислородного статуса крови и закономерности нарушений у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии	79

3.2.	Состояние гемического компонента крови у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии	82
3.3.	Сравнительный анализ показателей эритроцитов крови и их морфологических форм у беременных с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии	87
3.4.	Кислотно-щелочное состояние крови и метаболические изменения у беременных с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии	95
<b>ГЛАВА 4. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ (COVID-19) ЭТИОЛОГИИ</b>		
4.1.	Особенности гемодинамики фетоплацентарного комплекса у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности	101
4.2.	Состояние новорождённых у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии	107
<b>ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ В ПРОГНОЗЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА И РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ (COVID-19) ЭТИОЛОГИИ</b>		
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>		123
<b>ВЫВОДЫ</b>		149
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>		151

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

152

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

155

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних дыхательных путей остаются одной из самых распространенных и опасных для жизни инфекционных болезней, а также четвертой ведущей причиной смертности в мире [16, 149, 231].

Среди беременных женщин распространенность внебольничной пневмонии варьирует в широких пределах – от 0,44 ‰ до 8,5 ‰ (от 0,44 до 8,5 случая на 1000 беременностей), что соответствует распространенности заболевания у женщин вне беременности. Частота госпитализации также совпадает у беременных (1,51 ‰) и небеременных женщин (1,47 ‰) [13, 47].

Пневмония рассматривается в качестве фактора повышенного риска развития множества осложнений беременности и родов, таких как преждевременные роды, выкидыши, послеродовой эндометрит, плацентит, сепсис, многоводие, нарушения плацентарного кровотока и др. [17, 89].

В период беременности этиологию заболевания удаётся уточнить в 40–60 % случаев. Наиболее распространенным инфекционным патогеном является *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), который выделяется в 15–50 % случаев внебольничной пневмонии в период беременности [111]. Также возбудителями заболевания являются *Haemophilus influenzae* (6 %), *Mycoplasma pneumoniae* (3 %), *Staphylococcus aureus* (1,2 %), *Legionella pneumophila* (1,2 %), *Klebsiella pneumoniae* (0,8 %) и *Pseudomonas aeruginosa*. Вирусные инфекции вызывают как первичную, так и вторичную пневмонию [2]. Особенно тяжелые повреждения лёгких наблюдаются при инфицировании вирусом гриппа А (H1N1), что обусловлено высокой тропностью к клеточному звену слизистой оболочки дыхательных путей, токсинемией и локальному повреждению микрососудов верхних дыхательных путей и лёгких [164].

В Китае в декабре 2019 г. возникла и впоследствии распространилась на другие страны вспышка нового заболевания – коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), возбудителем которой является РНК-содержащий вирус (SARS-CoV-2), характеризующийся высокой трансмиссивностью [124]. К

настоящему времени известно, что для этого возбудителя характерна быстрая передача в популяции и развитие нозокомиальных инфекций [134]. Основным проявлением COVID-19 является пневмония. Показано, что пневмонии вирусной этиологии, по сравнению бактериальными, характеризуются более высокими показателями заболеваемости и смертности среди населения [7]. Так, у беременных при пандемии гриппа в 1918–1919 гг. летальность составляла 27 % (особенно в третьем триместре) и 50 % при развитии пневмонии. В 1957–1958 гг. эпидемия гриппа в Азии характеризовалась летальностью порядка 10 % среди беременных, что в два раза превысило данный показатель среди небеременных. В настоящее время имеется ограниченное количество данных о предрасположенности беременных женщин к COVID-19.

Физиологические и иммуно-гормональные изменения, происходящие в организме матери во время беременности, могут повысить восприимчивость к COVID-19. Имеется ряд сообщений о случаях преждевременных родов у инфицированных COVID-19 беременных женщин. В настоящий момент мало изучено, какую это имеет связь с инфекцией матери [13].

В 88 % случаев внебольничная пневмония развивается в третьем триместре беременности, что связывают с формируемой на поздних сроках физиологической иммуносупрессией и высоким уровнем прогестерона [187]. Следует отметить, что к концу первого триместра беременности у беременных формируется компенсированный респираторный алкалоз. В третьем триместре беременности у половины беременных женщин развивается одышка, обусловленная высоким стоянием купола диафрагмы [13].

Повышенная потребность организма матери и плода в кислороде является ещё одной из причин развития осложнений пневмонии у беременных женщин. В ряде случаев в период беременности повышается чувствительность систем органов к гипоксии, что в условиях инфицирования способствует

формированию окислительного стресса и воспаления в респираторном тракте [23].

Следует указать и на то, что репликации вирусов в респираторном тракте сопутствует увеличение проницаемости сосудистой стенки и развитие эндотелиальной дисфункции, которая провоцирует нарушение центральной и периферической гемодинамики. Нарушение гемодинамики у беременных женщин с внебольничной пневмонией является причиной плацентарной гипертензии и плацентарной недостаточности, задержки роста плода, в тяжелых случаях – антенатальной гибели плода [203].

Гипоксия тканей является одним из основных патофизиологических механизмов при COVID-19. Микрососудистая дисфункция, эндотелиалит и изменения в гемореологии эритроцитов — всё это связано с тяжелой гипоксией при COVID-19 и органной дисфункцией [186]. Индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) играет ключевую роль в регуляции метаболических процессов и воспалительных реакций [91, 118], а также играет важную роль в развитии инфекции SARS-CoV-2 и индуцировании провоспалительного ответа на COVID-19 [156]. Недавние исследования указывают на повышение уровня маркеров окислительного стресса и индуцируемого гипоксией фактора (HIF)-1 $\alpha$ , на фоне выявленных ультраструктурных морфологических изменений митохондрий в плаценте у женщин с SARS-CoV-2 во время третьего триместра беременности [166].

В настоящее время отсутствует комплексная оценка кислородного статуса крови у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии. Недостаточно исследований гемодинамических параметров фетоплацентарного комплекса и их взаимосвязей с осложнениями беременности при бактериальной и вирусной (COVID-19) инфекции. Не установлены прогностические предикторы хронической плацентарной недостаточности у беременных с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

В связи с этим, актуальным является выявление закономерностей нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии, поиск ассоциативных связей и молекулярных предикторов для прогноза хронической плацентарной недостаточности.

### **Степень разработанности темы диссертации**

По вопросу влияния внебольничной пневмонии на кислородный гомеостаз крови и состояние гемодинамики фетоплацентарного комплекса был проведен глубокий детальный анализ научной литературы отечественных и зарубежных авторов.

Плацентарная недостаточность — это симптомокомплекс, в механизмах развития которого лежит прогрессирующее ухудшение состояния плаценты и снижение трансплацентарного кислородного обмена и питательных веществ к плоду [46]. Хроническая внутриутробная гипоксия плода является основным стимулом для задержки его развития в попытке уменьшить метаболические потребности растущего организма [29]. Доказано, что плацентарная недостаточность чаще возникает у беременных с хронической инфекцией [46].

По данным ряда авторов, плацентарная недостаточность входит в число наиболее часто развивающихся осложнений у беременных с острой дыхательной недостаточностью, являющейся следствием внебольничных пневмоний, в том числе вирусной этиологии [158, 178]. Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2019 году привела к серьезной эпидемической угрозе во всем мире. Однако влияние новых вирусов на инфицированных беременных женщин и особенно на их плод и новорождённых изучено недостаточно хорошо. У беременных женщин влияние гипоксии на трансплацентарный транспорт кислорода могут вызвать тяжелые перинатальные осложнения. Влияние патологических факторов и состояния беременной женщины на функциональную активность плаценты и



развитие плода зависят не только от срока беременности, длительности воздействия, но и от состояния компенсаторно-приспособительных механизмов в фетоплацентарной системе. Изучение состояния плода у беременных с пневмонией остается актуальной медико-социальной проблемой. Более глубокое понимание патогенеза задержки роста плода, роли вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии, приводящей к патологическим изменениям в фетоплацентарной системе, может дать представление о целевых стратегиях лечения, сохраняющих функцию плаценты, предотвращающих гипоксию плода, и, как следствие предупреждающих нарушения развития плода и его гибели [103, 166].

Предполагается, что дыхательная недостаточность матери, связанная с COVID-19, является основным неблагоприятным прогностическим фактором [185, 208]. Задержка роста плода, преждевременные роды могут возникнуть из-за недостатка кислорода, центральная нервная система плода, по-видимому, наиболее уязвима к связанному с COVID-19 снижению содержания в материнской крови и, следовательно, в крови плаценты кислорода [117, 208]. В контексте пневмонии наиболее важным прогностическим фактором, вероятно, является гипоксия матери и плода [185].

Таким образом, актуальность настоящего диссертационного исследования определяется важностью оценки влияния нарушений кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса на развитие хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии разной этиологии у беременных, что и определило выбор темы и цель исследования.

### **Цель исследования**

Выявление закономерностей нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ нарушений кислородного статуса крови и закономерностей его регуляции у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности.

2. Оценить состояние гемодинамики фетоплацентарного комплекса по значениям доплерометрических индексов (пульсационный индекс маточных артерий, артерии пуповины и средней мозговой артерии, церебро-плацентарное отношение) при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности.

3. Выявить причинно-следственные взаимосвязи показателей кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин в третьем триместре беременности с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

4. Поиск молекулярных предикторов и разработка прогностических моделей развития хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

### **Научная новизна**

Получены новые теоретические данные, расширяющие представление о роли внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в нарушении кислородного статуса крови у беременных женщин и гемодинамики фетоплацентарного комплекса, определяющих развитие хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности.

Впервые доказано, что тяжесть проявлений гипоксемии и системной гипоксии у беременных женщин связана с этиологическим фактором и более значима при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии, чем бактериальной форме заболевания, и находится в прямой зависимости от

содержания индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 $\alpha$  в крови и интенсивности ацидотического сдвига.

Впервые показано, что снижение транспорта кислорода кровью у беременных женщин зависит от повышения циркуляции в периферическом кровотоке морфологически неустойчивых форм эритроцитов с высоким индексом трансформации, более выраженного при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии, чем бактериальной форме заболевания.

Впервые определена значимость кислородного дисбаланса, формируемого при бактериальной внебольничной пневмонии у беременных женщин, в развитии неполноценной маточно-плацентарной перфузии и осложнений состояния плода, при вирусной (COVID-19) форме заболевания — в развитии дефицита маточного кровотока и централизации кровообращения плода, увеличивающего перинатальный риск в виде хронической внутриутробной гипоксии и задержки роста плода.

Впервые показано, что осложнения раннего неонатального периода, а именно, риск развития ишемии мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний выше у новорожденных от матерей с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, чем бактериальной форме заболевания, и могут быть связаны с системной гипоксией и тяжестью гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса.

Впервые на основании дискриминантного и ROC-анализов у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии разработан патогенетический принцип оценки гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в условиях гипоксемии и системной гипоксии, основанный на определении показателей гипоксического фактора HIF-1 $\alpha$ , обратимых форм эритроцитов — дискоцитов, продукта клеточного метаболизма и выраженности окислительных процессов — лактата в крови и доплерометрических индексов — пульсационного индекса артерии пуповины и церебро-плацентарного отношения. У беременных женщин с бактериальной внебольничной пневмонией

молекулярными предикторами хронической плацентарной недостаточности являются дискоциты, лактат и пульсационный индекс артерии пуповины, у беременных женщин с вирусной (COVID-19) формой заболевания — HIF-1 $\alpha$ , лактат и пульсационный индекс артерии пуповины.

Научная новизна диссертационного исследования подтверждена патентом на изобретение РФ (патент РФ № 2772906).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в том, что получены новые данные, расширяющие представления о роли внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в нарушении кислородного статуса крови у беременных женщин и гемодинамики фетоплацентарного комплекса, определяющих развитие хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности.

Практическую значимость имеет разработанный способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19 пневмонией (патент РФ № 2772906).

Материалы диссертационного исследования внедрены в практику работы научных подразделений и отделений клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (акт внедрения от 29 августа 2022 г.), в учебный процесс Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России: в лекционный курс и практические занятия на кафедрах физиологии и патофизиологии (акт внедрения от 29 августа 2022 г.), акушерства и гинекологии (акт внедрения от 30 августа 2022 г.).

## **Методология и методы работы**

Проведено проспективное исследование 140 беременных женщин в третьем триместре беременности (в период 2019–2022 гг.). Ретроспективно проанализированы истории болезней и родов. В ходе исследования проведено распределение беременных женщин согласно этиологии внебольничных пневмоний.

Диссертационное исследование включало составление и оформление тематических разработочных карт беременных женщин, современные клинико-лабораторные, функциональные и морфологические методы исследования, характеризующие количественные и качественные изменения показателей крови, доплерометрические показатели гемодинамики фетоплацентарного комплекса, а также оценку состояния плода и новорождённого. В работе применены методы анализа статистической значимости различий исследуемых параметров, парных корреляций, оценка относительных рисков (ОР); для построения прогностических моделей — дискриминантный и ROC-анализ.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. У беременных с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией в третьем триместре беременности выявляется зависимый от этиологии заболевания кислородный дисбаланс и напряжение компенсаторных механизмов регуляции обмена (гиперсекреция HIF-1 $\alpha$ , ацидотический сдвиг), что приводит к развитию гипоксемии и системной гипоксии.

2. Нарушение гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией в третьем триместре беременности связано с этиологией заболевания и дисбалансом кислородного обмена, что приводит к развитию хронической плацентарной недостаточности и риску осложнений перинатального и раннего антенатального периода.

3. Разработаны прогностические модели развития хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на научной конференции, посвященной Дню Российской науки «Молодые ученые — науке» (г. Благовещенск, 10 февраля 2020 г.), XXI региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (г. Благовещенск, 20 мая 2020 г.), научной конференции молодых учёных, посвященной объявленному Президентом Году науки и технологий в России (в рамках торжественного заседания, посвященного 40-летию Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск, 1 апреля 2021 г.), Международной конференции Американского торакального общества (г. Сан-Диего, 14–19 мая 2021 года), IX Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (г. Благовещенск, 27–28 мая 2021 г.), научной конференции, посвященной Дню Российской науки и 300-летию РАН «Молодые ученые — науке» (г. Благовещенск, 8 февраля 2022 г.), ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы интенсивной терапии критических состояний» в рамках Всероссийского образовательного форума «Наука и практика в медицине» (г. Благовещенск, 24 марта 2022 г.), XXIII региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (г. Благовещенск, 24 мая 2022 г.).

### **Внедрение**

Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-практическую деятельность профильных структурных отделений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

(г. Благовещенск), в учебный процесс Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Благовещенск): лекционный курс и практические занятия на кафедрах физиологии, патофизиологии, а также акушерства и гинекологии.

На основе материалов диссертационной работы был разработан и внедрён в клиническую практику способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией (патент РФ № 2772906).

### **Личное участие автора**

Автор диссертационной работы принимал непосредственно участие в получении исходных данных, их статистической обработке, интерпретации. Лично участвовал в апробации исследований, подготовке научных публикаций, а также в оформлении текста диссертации.

Автор выражает глубокую признательность Ирине Валентиновне Жуковец, д.м.н., доценту, декану лечебного факультета Федерального государственного учреждения образования высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации за помощь в организации сбора материала для исследования.

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 12 научных работ в РИНЦ, из них 3 — в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ, и 6 — в системе «Web of Science», получен один патент РФ на изобретение.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 182 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и указателя списка литературы, содержащего 91 источник на русском языке и 151 на иностранном языке. Текст диссертации иллюстрирован 20 таблицами и 17 рисунками.



# **ГЛАВА 1. КИСЛОРОДНЫЙ ОБМЕН У БЕРЕМЕННЫХ И ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Современные представления о течении внебольничной пневмонии**

Пневмонии неизменно входят в число основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [215]. Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической картине острых инфекционных заболеваний преимущественно неспецифической бактериальной этиологии, которые характеризуются очаговым поражением респираторных отделов лёгких с физикально выявляемой и подтверждаемой методами визуализации внутриальвеолярной экссудацией [15, 39, 59].

С клинической точки зрения важным является принцип подразделения пневмонии на нозокомиальную (внутрибольничную) и внебольничную. Внебольничная пневмония – заболевание, приобретенное вне стационара, либо в первые 48 часов с момента госпитализации в стационаре, а внутрибольничная пневмония — заболевание, приобретенное после 48 часов госпитализации [40]. Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП): подкатегория пневмоний, возникающая у пациентов, получающих искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ), имеющая существенные различия в патофизиологии, микробиологии и терапии. Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи, НСАП (health care-associated pneumonia) – категория пневмоний, возникающих у пациентов с частыми контактами с такими учреждениями здравоохранения, как дома престарелых, дома сестринского ухода, отделения длительного медицинского наблюдения, центры диализа [220].

Согласно эпидемиологическим данным, пневмония остается ведущей причиной госпитализации и смертности во всем мире. В 2019 году пневмония – четвертая ведущая причина повышенной смертности среди населения после цереброваскулярных, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, и является единственным инфекционным заболеванием, входящим в число десяти основных причин смерти в странах с уровнем дохода выше среднего [231], однако истинная распространенность внебольничной пневмонии, вероятно, недооценивается. Пациенты с лёгкими инфекциями реже обращаются за медицинской помощью, и поэтому диагноз может остаться неустановленным.

По данным зарубежных авторов, частота заболеваемости внебольничной пневмонией среди взрослого населения ( $\geq 18$  лет) варьируется в широком диапазоне: для лиц молодого и среднего возраста находится в пределах 1–11,6 %, для старших возрастных группах — 25–44 % [13]. Согласно данным статистики, заболеваемость внебольничной пневмонией в России в 2017 году составила 412,3 на 100 тыс. населения. При этом рост данного показателя в сравнении с 2016 г. снизился на 1,4 % [84]. Наиболее высокие цифры заболеваемости отмечены в Поволжском и Дальневосточном федеральных округах — 565,3 и 510,2 на 100 тыс. населения соответственно [84]. В Амурской области в структуре смертности населения от болезней органов дыхания за 2017 год 42,2 % приходится на пневмонии, 31,8 % на ХОБЛ, прочие (бронхиальная астма, абсцесс лёгкого, идиопатический легочный фиброз, пневмокониоз) занимают 26 % [7]. В 8 районах области превышен среднеобластной показатель смертности населения от болезней органов дыхания (44,8), показатель колеблется от 57,4 до 85,0 на 100 тыс. населения. В 6 районах области превышен среднеобластной показатель смертности от пневмонии (18,9), показатель колеблется от 24,8 до 49,7 на 100 тыс. населения [80].

Наличие сопутствующих заболеваний, степень тяжести внебольничной пневмонии, возраст относятся к факторам неблагоприятных исходов при

внебольничной пневмонии. У лиц молодого и среднего возраста в случае нетяжелого течения внебольничной пневмонии при отсутствии сопутствующих заболеваний уровень летальности не превышает 1–3%. Среди больных внебольничной пневмонией, находящихся на стационарном лечении, летальность выше и достигает 10%, при этом примерно один из десяти из госпитализированных в стационар нуждается в переводе в палату реанимации и интенсивной терапии. Летальность среди таких пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии увеличивается до 50–60%. В течение года до 9% пациентов с внебольничной пневмонией повторно оказываются в стационаре ввиду нового эпизода заболевания. Тяжелая внебольничная пневмония характеризуется развитием острой дыхательной недостаточности, которая часто сочетается с сепсисом и развитием полиорганной недостаточности [154, 209]. Причинами смерти пациентов с внебольничной пневмонией тяжёлого течения называют рефрактерную гипоксемию, сепсис и полиорганную недостаточность [159].

Возбудители внебольничной пневмонии могут проникать в нижние дыхательные пути путём аспирации ротоглоточного секрета, реже при ингаляции содержащего патогенные микроорганизмы аэрозоля, гематогенного распространения возбудителей из внелегочных очагов инфекции, а также при распространении инфекции из соседних пораженных областей или при проникающих ранениях грудной клетки в результате инфицирования [95, 171, 222].

Патогенные микроорганизмы, такие как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и грамотрицательные бациллы, обычно попадают в нижние дыхательные пути через аспирацию содержимого ротоглотки. Микрофлора ротоглотки включает микроорганизмы, среди которых большинство представляет собой аэробные и анаэробные потенциальные бактериальные патогены, а также грибы и вирусы. Микроаспирация может происходить регулярно, даже у здоровых людей и особенно во время сна, но развитие пневмонии происходит редко: поддержание стерильности нижних

дыхательных путей достигается элиминацией инфицированного секрета из них, которая обеспечивается кашлевым рефлексом, мукоцилиарным клиренсом, конкурентными взаимоотношениями с альвеолярной микрофлорой (бактерии *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp.), антибактериальной активностью секреторных иммуноглобулинов и альвеолярных макрофагов [121]. При повреждении механизмов санации респираторного тракта формируются условия для развития пневмонии, на что также влияет объём аспирата, частоты аспирации и вирулентности аспирированных бактерий по отношению к иммунной системе хозяина. Инокуляция патогенных микроорганизмов встречается значительно реже, что лежит в основе инфицирования нижних отделов респираторного тракта облигатными патогенами, такими как *Legionella* spp. Колонизация ротоглотки вирулентными организмами сопровождается такими сопутствующими заболеваниями, как хроническое недоедание, алкоголизм и сахарный диабет. Эти сопутствующие заболевания приводят к дефектам иммунного ответа хозяина, таким как дефицит местных иммуноглобулинов, комплемента и слюнных фибронектинов, которые препятствуют поверхностному связыванию бактерий [121].

Вирусы и внутриклеточные бактерии (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp) имеют тенденцию проникать в нижние отделы дыхательных путей ингаляционным путем. Прогрессирование инфекции снова зависит от инокуляции патогенных организмов. Однако микрочастицы, в которых подвешен этот инокулят, также должны быть достаточно малы (обычно <5 мкм), чтобы облегчить проникновение в нижние дыхательные пути, обойдя местную защиту хозяина [146].

Причины развития тяжёлой внебольничной пневмонии окончательно не ясны. Это может быть связано с особенностями возбудителя (вирулентность, патогенность, специфические факторы защиты), наличием сопутствующих заболеваний и факторов риска. Примером может служить действие нейраминидазы, с помощью которой вирус гриппа фиксируется на

поверхности эпителия слизистой оболочки бронхов или наличие полисахаридной капсулы *S. pneumoniae*, обеспечивающей резистентность к фагоцитозу. Иммунодефицитные состояния также повышают риск развития тяжёлой внебольничной пневмонии [95, 146]. По данным авторов, у пациентов с пневмонией, вызванной *Legionella* spp, обнаружен дефицит маннозосвязывающего лектина, что связывают с нарушением врожденного иммунного ответа. Кроме того, наличие предрасположенности к инвазивным пневмококковым инфекциям, в частности развитие тяжёлой внебольничной пневмонии с бактериемией, определяется некоторыми полиморфизмами гена FCGR2A. При инфицировании вирусом гриппа H1N1pdm2009 за тяжелое течение заболевания отвечают полиморфизмы гена IFITM3, который играет ключевую роль в ограничении процесса репликации вирусов [222].

Перечень потенциальных возбудителей внебольничной пневмонии включает более ста микроорганизмов, среди которых бактерии, вирусы, грибы и простейшие. Среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью, *S. pneumoniae* является наиболее часто выделяемым бактериальным патогеном, на долю которого приходится более 25 % случаев внебольничной пневмонии во всем мире [102]. Тяжесть заболевания варьируется в зависимости от вида возбудителя. Более лёгкие проявления, скорее всего, вызваны *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и вирусами, хотя *S. pneumoniae* всё ещё преобладает. Более тяжелые случаи течения обычно связаны с *Staphylococcus aureus*, *Legionella*, и *H. influenzae* [239].

Спектр возбудителей внебольничной пневмонии также содержит грамположительные кокки, такие как *S. aureus* и *S. pneumoniae*, но с большей частотой включает грамотрицательные бациллы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus coli* и *Enterobacter* spp. [16]

Вирусы, включая вирусы гриппа, являются распространенными возбудителями заболеваний респираторной системы в зависимости от сезонных колебаний [72]. Кроме того, давно обнаружено, что вирусы играют всё более признанную роль в патогенезе внебольничной пневмонии [120].

Однако следует отметить, что простое обнаружение вирусного патогена не гарантирует причинно-следственной связи, поскольку существует сильная связь между вирусной инфекцией и вторичной бактериальной коинфекцией [88].

Менее часто встречающиеся организмы включают микобактерии туберкулеза, нетуберкулезные микобактерии, *Chlamydomphila* spp, *Coxiella* и грибы, такие как *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Cryptococcus* и *Aspergillus*. Подозрение на них должно зависеть от индивидуальных факторов риска пациента, включая иммуносупрессию и анамнез заболевания.

Риск развития пневмонии возрастает с возрастом пациента и наличием сопутствующих заболеваний [3]. Эти сопутствующие заболевания включают хронические респираторные заболевания, такие как ХОБЛ и бронхоэктазы, а также нереспираторные проблемы, такие как сердечно-сосудистые и почечные заболевания. Сопутствующие заболевания, такие как эпилепсия, деменция и инсульт, также увеличивают вероятность возникновения пневмонии, возможно, за счёт увеличения риска аспирации. Факторы, связанные с образом жизни, такие как употребление табака, алкоголя, хроническое недоедание и плохая гигиена полости рта, также повышают риск [53, 217]. Наличие структурных заболеваний лёгких, недавнее применение антибиотиков и кортикостероидов являются факторами риска развития грамтрицательной инфекции [216]. Также выявлено несколько генетических полиморфизмов, являющихся факторами риска развития внебольничной пневмонии [240]. Мутации в прото-онкогеновом тирозин-протеинокиназном гене FER, который регулирует клеточную адгезию, миграцию и хемотаксис, были связаны со снижением риска смерти от пневмонии [148].

В XXI в. коронавирусная инфекция всё чаще становится причиной атипичного течения внебольничной пневмонии [92, 235].

Первыми выявленными коронавирусами в человеческой популяции были человеческие CoV-229E (HCoV-229E) и HCoV-OC43. Было обнаружено, что эти вирусы вызывают широко распространенные заболевания верхних

дыхательных путей, такие как обычная простуда, при этом инфекции, вызванные вирусами, имеют низкий уровень тяжести. После появления первых двух штаммов коронавируса были идентифицированы два других штамма: HCoV-NKUI и HCoV-NL63. Тремя другими штаммами коронавируса, которые с тех пор были выявлены в человеческой популяции, являются SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 [154, 165]. Все три из этих штаммов коронавируса отличаются от четырех распространенных штаммов, поскольку они могут вызывать тяжелые заболевания, которые могут привести к смерти.

Возбудитель SARS-CoV в 2002 г. вызвал вспышку SARS (от англ. Severe acute respiratory syndrome — тяжелый острый респираторный синдром) в Китае и ряде других стран, летальность среди беременных составляет 25 %. Инфекция от штамма MERS-CoV в 2012 г. вызвала MERS (от англ. Middle East respiratory syndrome — ближневосточный респираторный синдром) — летальность среди беременных до 37 %. Штамм SARS-CoV-2, вызывающий коронавирусную болезнь 2019 г. (COVID-19), является глобальным патогеном пандемических масштабов [235].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 года было сообщено о первом случае заболевания COVID-19 в Ухане, Китай. [154]. Это заболевание быстро распространилось по всей территории Китайской Народной Республики, а затем и в других странах мира. В феврале 2020 г. ВОЗ ввела номенклатуру заболевания — COVID-19. 11 марта 2020 г ВОЗ объявила вспышку COVID-19 – пандемией. Исследовательская группа по коронавирусу Международного комитета по таксономии вирусов предложила назвать его SARS-CoV-2 (от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома — 2) [165]. SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), который представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус из семейства Coronaviridae, ответственен за возникновение новой коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), мультисистемного заболевания, степень тяжести

которого варьируется от бессимптомного носительства до смертельного исхода. SARS-CoV-2 был отнесён ко второй группе патогенности, как и в случае с SARS-CoV, MERS-CoV. Структура рецептор-связывающей области SARS-CoV-2 — рецептор ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2) — является той же мишенью, что и у SARS-CoV [192].

COVID-19 нельзя рассматривать исключительно как острую респираторную инфекцию. SARS-CoV-2, независимо от степени поражения лёгких или его отсутствия, способен поражать другие органы и системы органов, при этом многие из метаболические изменения могут оставаться незамеченными при рутинном лабораторном исследовании. COVID-19 — это полиорганное инфекционное заболевание, характеризующееся тяжелым воспалением и усилением катаболических процессов [100, 189, 206].

Опубликованные результаты исследований показывают, что SARS-CoV-2 может вызывать различные патологические состояния, поражать головной мозг, глаза, кишечник и почки, а также приводить к развитию глазного конъюнктивита, агевзии и аносмии, болям в животе и диарее. Увеличивающееся количество данных говорит и о том, что зачастую при COVID-19 происходит нарушение целостности сосудистого барьера. SARS-CoV-2 может нарушать гомеостаз сосудов, при этом напрямую заражая эндотелиальные клетки, проникая в них через рецептор ACE2, ввиду чего у значительной части пациентов с тяжелой формой болезни, включая молодых людей и детей, развиваются венозные и артериальные осложнения различной степени тяжести [161, 190, 193, 196].

Дальнейшее изучение патогенеза COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонии, продолжающееся мировым научным сообществом по настоящее время, позволяет не только понять развитие патологических процессов в организме человека, но и способствует созданию и совершенствованию методов лечения и профилактических приёмов, направленных на предотвращение осложнений от новой коронавирусной инфекции и летальных исходов.



## **1.2. Особенности течения внебольничной пневмонии у беременных женщин**

Частота распространения пневмонии среди беременных женщин составляла примерно 6‰ (6:1000) до 1970 г. [228]. В последующие два десятилетия данный показатель снижался, однако на сегодняшний день вновь отмечается его рост. Это может быть связано с увеличением числа женщин, у которых беременность протекает на фоне хронических заболеваний внутренних органов, включая иммунодефицитные состояния. К другим факторам относится непрерывный рост резистентности к антимикробным препаратам среди возбудителей внебольничной пневмонии. Вероятность развития внебольничной пневмонии возрастает в два раза у рожениц при родоразрешении путём кесарева сечения, по сравнению с женщинами, у которых роды проходили через естественные родовые пути. В Соединенных Штатах Америки пневмония осложняет примерно 1 из 1000 беременностей, на Тайване показатель равен 6,7 на 1000 беременностей, а в ряде стран может быть ещё выше: точную оценку частоты тяжелой пневмонии во время беременности получить трудно, поскольку немногие опубликованные исследования в этой области в основном представляют собой отчёты о случаях [13].

Немалое количество инфекционных патогенов, способных вызвать во время беременности внебольничную пневмонию: бактериальная, вирусная (с риском вторичной бактериальной инфекции), грибковая и микобактериальная этиологии. У 60–80% беременных женщин внебольничная пневмония вызывается бактериями, у 10–20% — атипичными микроорганизмами и у 10–15% — вирусами [228]. В целом этиологические агенты, вызывающие пневмонии у беременных, сходны с таковым у небеременных женщин, часто возбудитель пневмонии остаётся неидентифицирован [67]. О доминирующей роли *S. pneumoniae* в этиологии внебольничной пневмонии у беременных женщин свидетельствует абсолютное большинство результатов исследований

[93, 153, 242]. Возбудители инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, встречаются редко и обычно присутствуют у пациентов с другими сопутствующими заболеваниями, включая муковисцидоз [24]. Пневмоцист следует рассматривать как возбудителей лёгочной инфекции у беременных с синдромом иммунодефицита, особенно у лиц с низким содержанием CD<sub>4</sub>-клеток. Вирусные агенты включают грипп и редко ветряную оспу [44].

Грибковая пневмония — нечастое осложнение беременности. Наиболее распространенными грибами, которые могут вызвать острую пневмонию, являются *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* и *Sporothrix schenckii*. Споры этих организмов обычно находятся в почве. Хотя материнская инфекция может иметь место, она обычно приводит к легкой самоограниченной инфекции. Как правило, грибковая пневмония характеризуется кашлем и лихорадкой, а диссеминация встречается редко. Пациенты с ослабленным иммунитетом подвергаются значительно большему риску развития диссеминированной грибковой инфекции [38].

В общем, грибковая пневмония, которая может возникнуть в результате *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus* и *Sporothrix* spp, по-видимому, не является более распространенной или тяжелой во время беременности, если только нет сопутствующей материнской патологии. В отличие от этого, пневмония, вызванная кокцидиоидами, представляет больший риск для распространения во время беременности. Кокцидиоидомикоз, развивающийся во время беременности, особенно во втором и третьем триместрах, увеличивает частоту диссеминированной инфекции с 0,2% до более чем 20%. Уровень материнской смертности, связанный с диссеминированным кокцидиоидомикозом, приближается к 100%, что примерно в два раза выше, чем у небеременных пациентов. Диссеминированный кокцидиоидомикоз также связан с повышенным риском преждевременных родов и перинатальной смертности. Риск диссеминации особенно высок на поздних сроках беременности, что, по-видимому, является

результатом комбинированного воздействия материнской иммуносупрессии и стимулирующего действия на организм эстрогена и прогестерона [50, 183].

Среди потенциальных возбудителей внебольничной пневмонии у беременных женщин особое место занимает вирус гриппа А, что объясняется более высокой летальностью по сравнению с небеременными [6]. В 1918 г. при пандемии гриппа А/Н1N1 показатели летальности у беременных достигали 50 % [81, 151]. В 1957–1958 гг. в разгар пандемии гриппа Н2N2 от числа всех смертей на беременных приходилась каждая десятая и почти половина из умерших женщин детородного возраста были беременны [236]. В 2009–2010 гг. во время пандемии гриппа Н1N1 беременные рассматривались как самостоятельная группа риска по неблагоприятному исходу заболевания. У данных пациенток, по сравнению с общей популяцией, выявлены более высокие показатели летальности, увеличение числа преждевременных родов и необходимости родоразрешения путём операций кесарева сечения по неотложным показаниям [199].

Вирусные инфекции во время беременности долгое время считались доброкачественными состояниями с несколькими заметными исключениями, такими как вирусы герпеса. Недавняя вспышка Эболы и другие вирусные эпидемии и пандемии последних десятилетий показывают, что беременные женщины страдают от неблагоприятных исходов в большей степени, чем население в целом и небеременные женщины. Новые знания о том, как плод и плацента взаимодействуют с материнской иммунной системой, могут объяснить эти открытия. Когда-то считавшаяся «иммуносупрессивной», беременная женщина на самом деле подвергается иммунологической трансформации, так как иммунная система необходима для развития и поддержки беременности и растущего плода [233].

У беременных данные о течении COVID-19 неоднозначны. Международные данные свидетельствуют о сходном течении COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонии у беременных и небеременных женщин [139, 157, 219, 241].

Систематический обзор 28 исследований, включающий 11432 пациенток, показал, что каждая десятая беременная или роженица, поступившая в стационар, имела положительный результат исследования на COVID-19 [116]. Из них  $\frac{3}{4}$  были бессимптомными носителями вируса [116]. Большинство исследований показывают, что крайне тяжёлое течение заболевания у беременных пациенток встречается редко, но несколько чаще в общей популяции [112, 157, 180, 210]. Метаанализ 637 беременных женщин с COVID-19 показал, что 76,5 % пациенток имели легкую форму заболевания, 15 % — тяжелую, а 7,7 % — критическую на момент поступления [112].

Происходящие в организме беременных иммунологические и физиологические изменения, повышают риск вирусных респираторных инфекций, в том числе COVID-19 [110, 123, 197]. Беременность является фактором риска более тяжелого течения заболевания и смертности [115, 154, 201].

По данным авторов, у абсолютного большинства госпитализированных беременных женщин с COVID-19 зарегистрирована внебольничная пневмония нетяжелого течения в третьем триместре беременности, а также случай тяжёлой внебольничной пневмонии и развития острого респираторного дистресс-синдрома, потребовавших проведения процедуры продленного экстракорпорального кровообращения (ЭКМО), и случай антенатальной гибели плода [115, 160, 201].

На сегодняшний день вертикальный путь передачи SARS-CoV-2 от беременной плоду не доказан. Молекулярно-генетические исследования плаценты, околоплодных вод и грудного молока у беременных женщин с COVID-19 также не выявили РНК SARS-CoV-2. Вместе с тем, имеются данные о том, что в крови ребенка, рождённого от матери COVID-19, через два часа после рождения обнаружены иммуноглобулины (Ig) класса М и G и лабораторные признаки воспаления, при этом исследование мазков из носоглотки методом ПЦР на наличие РНК COVID-19 не дало положительный результат [154].

Информация о передаче SARS-CoV-2 через грудное молоко также отсутствует. По данным работ, посвящённых исследованиям наличия возбудителя в грудном молоке у кормящих женщин с COVID-19, вирус не был обнаружен, тогда как антитела к SARS-CoV были выявлены в одном случае [154].

COVID-19 не имеет особых клинических симптомов, отличающих его от других острых респираторных инфекций, хотя наиболее часто встречающимся серьёзным проявлением вызванного SARS-CoV-2 заболевания, является пневмония, которая сопровождается одышкой, кашлем, лихорадкой и двусторонними полисегментарными инфильтративными изменениями в лёгких [168].

Изменения при беременности (физиологическая иммуносупрессия, изменения функции лёгких), влияют на резистентность и тяжесть течения инфекционных заболеваний, в том числе пневмонии [93].

У беременных и рожениц патогенез внебольничной пневмонии характеризуется рядом особенностей, утяжеляющих и осложняющих течение заболевания. Ряд физиологических адаптаций дыхательных путей и иммунной системы во время беременности может повысить восприимчивость к лёгочной инфекции и приводить к неблагоприятным исходам беременности (угрозы выкидыша, хроническая плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода). Особую роль играет предрасположенность к аспирации, к чему предрасполагают такие факторы, как внутрибрюшная гипертензия ввиду увеличения матки в размерах, снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере из-за действия прогестерона, а также моторно-эвакуаторные нарушения желудочно-кишечного тракта [93]. Специфическое связанное с беременностью подавление клеточно-опосредованного иммунитета связано со снижением пролиферации лимфоцитов и подавления активности естественных киллеров, уменьшением лимфоцитарной цитотоксической активности, ограничением пула циркулирующих Т-хелперов, блокированием распознавания антигенов гистосовместимости плода [93]. Также

предрасполагают к развитию внебольничной пневмонии у беременных затрудненное отхождение слизи из бронхов и усиление бронхообструкции вследствие физиологических особенностей. Данные особенности обуславливаются высоким расположением куполов диафрагмы, снижением функциональной остаточной ёмкости лёгких (functional residual capacity — FRC), приростом потребления кислорода и гипоосмолярной гиперволемией, характерных для беременных [160].

Изменения начинаются вскоре после оплодотворения и продолжаются в течение всей беременности. Многие из этих адаптаций происходят в ответ на гормональные или механические стимулы, и они могут быть либо неверно истолкованы как болезнь, либо маскировать скомпрометированный статус. Например, во время беременности опосредованная прогестероном вазодилатация может привести к увеличению сосудистой проницаемости слизистой оболочки и отёку, проявляющемуся в виде ринита и вызывающему повышенную распространённость эпистаксиса. Напротив, потому что беременность обычно связана с более низким уровнем парциального напряжения углекислого газа в крови ( $P_aCO_2$ ), чем у небеременных, обнаружение уровня  $P_aCO_2$  в газах артериальной крови, характерного в норме для небеременных женщин, может указывать на надвигающуюся дыхательную недостаточность.

Механические изменения в дыхательной системе во время беременности — результат нескольких адаптаций, которым подвергается тело, чтобы приспособиться к растущей матке в брюшной полости [19]. К третьему триместру беременности диафрагма поднимается примерно на 4 см, а поперечный диаметр грудной клетки увеличивается на 2,1 см [19]. Частота дыхания практически не изменяется, увеличивается минутная вентиляция лёгких до 50% по сравнению с небеременной женщиной. Минутное поглощение кислорода также увеличивается, чтобы обеспечить возрастающую потребность в кислороде по мере развития беременности. Нет никаких изменений в форсированной жизненной ёмкости, диффузионной

способности или податливости лёгких. Важно, однако, что функциональная остаточная ёмкость уменьшается на 15–20%. Также наблюдается снижение общего лёгочного сопротивления, которое, вероятно, вторично по отношению к повышению уровня прогестерона. Эти изменения в лёгочной физиологии, наряду с повышением потребности в кислороде, вызванной беременностью, приводят к снижению способности компенсировать последствия респираторных заболеваний во время беременности.

Беременность оказывает большое влияние на объём лёгких. Это связано с увеличением дыхательного объёма (tidal volume — TV) на 30–50%, которое происходит за счёт FRC [77, 227]. Пока частота дыхания не увеличивается, минутная вентиляция лёгких (minute volume — MV, произведение частоты дыхания и TV) повышается, что приводит к повышению  $P_{aO_2}$  в материнском кровообращении (104–108 мм рт. ст. или 13,8–14,3 кПа) и снижению  $P_{aCO_2}$  с 35–40 мм рт. ст. (4,6–5,3 кПа) в небеременном состоянии до 27–32 мм рт. ст. (3,6–4,2 кПа) при беременности [63, 232]. Несмотря на изменения в TV и FRC, спирометрия остается неизменной при беременности. Поэтому аномальные результаты спирометрии следует относить к основным респираторным заболеваниям, а не к самой беременности [155].

Снижение  $P_{aCO_2}$  в материнской крови приводит к состоянию хронического респираторного алкалоза (pH 7,4–7,45), который компенсируется увеличением почечной экскреции бикарбоната, что приводит к снижению уровня бикарбоната в сыворотке крови до 18–21 ммоль/л [227]. Это имеет как преимущества, так и недостатки для беременной женщины. С одной стороны, более низкий уровень бикарбоната смещает кривую диссоциации кислорода гемоглобина вправо, так что сродство материнского гемоглобина к кислороду уменьшается, тем самым облегчая передачу кислорода плоду. С другой стороны, это снижение содержания бикарбоната приводит к снижению буферной ёмкости, что делает беременную женщину особенно восприимчивой к ацидозу [71, 227].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — это острое, диффузное, воспалительное повреждение лёгких, которое приводит к повышению проницаемости легочных сосудов, увеличению массы лёгких и потере активной лёгочной ткани [78, 94]. Клиническими признаками ОРДС являются гипоксемия и двустороннее рентгенологическое помутнение, а патологическим признаком — диффузное повреждение альвеол (например, отёк альвеол с очаговым кровоизлиянием или без него, острое воспаление стенок альвеол и гиалиновых мембран). Тяжесть гипоксемии определяет тяжесть ОРДС. Частота ОРДС в общей популяции оценивается в 1,5 на 100 тысяч человек в год, при этом смертность составляет 35–50%. Хотя ни одно исследование не даёт чёткого представления о частоте ОРДС в акушерской популяции, считается, что эта заболеваемость аналогична общей популяции. Распространённость акушерских больных, нуждающихся в интенсивной терапии, в Великобритании и США составляет 0,9%, а наиболее распространённой причиной материнской смертности в отделении интенсивной терапии является ОРДС [78]. Большинство исследований беременных женщин с ОРДС свидетельствуют о высоком уровне смертности, причем по меньшей мере треть беременных или послеродовых женщин погибают от этого синдрома [75]. Данные пандемии гриппа H1N1 2009 года, которые подтвердили повышенную восприимчивость беременных женщин к этому заболеванию [107], показали лёгочные причины, в том числе ОРДС, как наиболее часто упоминаемую причину смерти [132]. Сообщалось о пяти беременных женщинах, госпитализированных с H1N1 и перенесших ОРДС [179]. Дыхательная недостаточность требовала родоразрешения у всех пациентов. В их группе не было случаев материнской смертности. В другой серии сообщений об использовании экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в случаях тяжелого ОРДС у беременных или послеродовых женщин выживаемость матери составила 66% [137]. Влияние ОРДС у матерей на неонатальные исходы изучено недостаточно хорошо, однако сообщается о высоких показателях внутриутробной смертности,



спонтанных преждевременных родов и аномалий сердечного ритма плода (ЧСС). Младенческая выживаемость составила 71 % в группе из 12 пациентов с тяжелым ОРДС, нуждающихся в ЭКМО [137]. Большинство случаев ОРДС являются следствием одной из следующих четырех причин: сепсис из лёгочных или внелёгочных источников; серьёзная травма; многократное переливание крови и аспирация желудочного содержимого. Причём сепсис составляет 50 % всех случаев [78].

У беременных пациентов необходимо учитывать несколько причин ОРДС, характерных только для беременности. Нормальное снижение сывороточного онкотического давления, возникающее при беременности вследствие физиологической дилуционной гипоальбуминемии и изменений в материнском эндотелии, может объяснить эту связанную с беременностью склонность к отёку лёгких. Клинически у пациентов с ОРДС наблюдается острая гипоксемическая дыхательная недостаточность с признаками одышки, ортопноэ, тахипноэ и тахикардии. Характерной особенностью ОРДС является артериальная гипоксемия, рефрактерная к лечению дополнительным кислородом. При аускультации грудной клетки выявляются диффузные хрипы. Газы артериальной крови обычно показывают начальное снижение как  $P_{aO_2}$ , так и  $P_{aCO_2}$ . По мере ухудшения состояния  $P_{aO_2}$  будет уменьшаться еще больше, но  $P_{aCO_2}$  может увеличиваться, если пациент больше не в состоянии поддерживать адекватную вентиляцию лёгких. Рентгенограмма грудной клетки обычно показательна для двусторонних диффузных альвеолярных и интерстициальных инфильтратов. Общий подход к лечению ОРДС во время беременности тесно связан с тем, что касается населения в целом, и он включает поддерживающую помощь при выявлении и лечении основной причины. В связи с нормальными физиологическими изменениями беременности и необходимостью при поздних сроках беременности оценивать самочувствие плода и планировать возможные роды, ведение ОРДС во время беременности имеет важные различия. Первая и непосредственная цель состоит в поддержании адекватной материнской оксигенации

( $\text{PaO}_2 > 70$  мм рт. ст. или 9,3 кПа; эквивалентно насыщению кислородом 95 %) с использованием оксигенотерапии, чтобы избежать фетальных эффектов материнской гипоксии. Неинвазивная вентиляция с положительным давлением (NIPPV) может улучшить оксигенацию, когда дополнительный кислород не эффективен, может потребоваться механическая вентиляция. Неясно, оказывают ли роды положительное влияние на состояние матери у пациентов с ОРДС. Но имеются многочисленные сообщения о случаях, когда плод оставался недоношенным, несмотря на вентиляционную поддержку матери [179, 184]. В большинстве случаев пациенты с ОРДС, вторичными по отношению к хориоамниониту, отслойке плаценты, эмболии околоплодных вод и преэклампсии, нуждаются в немедленном родоразрешении, в то время как пациенты с пиелонефритом или пневмонией, вызванной вирусом ветряной оспы, часто могут выздороветь без родов. Высокие показатели неблагоприятных исходов для плода действительно способствуют оперативному родоразрешению при ОРДС у матери после 28 недель беременности. Существует скудная литература, позволяющая принять решение относительно способа родоразрешения. Хотя естественные роды могут быть невозможны у женщин с ОРДС из-за повышенного потребления кислорода, кесарево сечение приводит к кровопотере, которая является более крупной и быстрой, чем при естественных родах, и это может представлять большой физиологический стресс [122]. До получения дополнительных данных решение о способе родов должно основываться на стандартных акушерских показаниях.

Определенные изменения иммунной системы во время беременности также могут играть определенную роль в предрасположенности к пневмонии и её особенностям клинического течения. Беременность — это состояние относительной иммуносупрессии, вызванное изменением в иммунной системе матери для предотвращения отторжения полуаллогенного плода. Цитотоксические Т-клетки подавляются, и Т-хелперные клетки 2 типа преобладают над Т-хелперными клетками 1 типа в соотношении 4:1, что

приводит к снижению секреции интерлейкина-2, фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Естественная активность клеток-киллеров также снижается. Подавление специфических гуморальных и клеточно-опосредованных иммунологических функций повышает не только толерантность к эмбриональному трансплантату, но и восприимчивость к респираторным инфекциям, к более тяжёлому течению инфекционных заболеваний [181].

Одной из основных гипотез, используемых для объяснения повышенного риска инфицирования и смертности во время беременности, является концепция «беременности как состояния, подавляемого иммунитетом» [51]. К «парадоксу беременности» как полуаллотрансплантату подходили с точки зрения трансплантации органов. Представление о плоде как о трансплантате органов и необходимость системного иммунного подавления для успеха трансплантации привели к рассмотрению условия подавления иммунной защиты организма в качестве требования для успешного течения беременности. С этой точки зрения, как и у больных с подавленным иммунитетом, беременность находится в состоянии слабой иммунологической защиты. Эта концепция была проверена в течение многих лет на животных моделях, а также на пациентах с проблемами фертильности. К сожалению, после почти 50 лет исследований, проведенных вслед за этим предположением, существует недостаток доказательств, подтверждающих эту гипотезу. Поэтому важно оценить иммунологические аспекты, связанные с беременностью, чтобы глубже понять потенциальные биологические причины, связанные с риском заражения во время беременности. Возникает вопрос, почему модель трансплантации может не отражать правильную иммунологическую ситуацию беременности: во время трансплантации происходит значительный приток чужеродных антигенов в результате введения полностью чужеродного органа. В этих условиях иммунная система хозяина остро реагирует на чужеродные антигены и устанавливает иммунологический ответ, чтобы отвергнуть источник чужеродных антигенов. Во время беременности процесс протекает по-другому. Беременность — это

медленный и постепенный процесс, при котором отцовские и фетальные антигены высвобождаются постепенно и нарастающим образом по мере роста бластоцисты в эмбрион, а затем в плод. Воздействие небольшого количества чужеродных антигенов во время этого процесса может фактически вызвать толерантность, а не отторжение. Следовательно, беременность, в отличие от трансплантации, не требует системного подавления иммунитета. Второй аспект, который игнорировался в течение многих лет, — это роль плаценты. Беременные представляют собой иммунологически уникальную популяцию, так как на их иммунную систему влияют исходящие из плаценты сигналы [22]. Наличие плода и плаценты изменяет материнский иммунитет и физиологию, с целью поддержки и защиты беременности. Согласно данным исследований, плацента может функционировать как иммуномодулирующий орган, который регулирует иммунные реакции клеток, присутствующих как в месте имплантации, так и системно [52]. Однако эта модуляция носит не подавляющий, а защитный характер. В целом материнская иммунная система хорошо подготовлена к борьбе с инфекциями и обеспечению выживания плода. Парадоксально, но плацента также является мишенью для вирусных инфекций. Недавние исследования показывают, что хотя плацента может быть заражена вирусами, она обладает уникальной способностью предотвращать распространение вируса и передачу его плоду [42, 99, 214]. Неясным остается влияние вирусной инфекции на нормальный гомеостаз плаценты и её взаимодействие с иммунной системой матери. Вирусная инфекция плаценты может повлиять на нормальный гомеостаз в месте имплантации, а также на иммунную систему матери, которая будет определять тип иммунного ответа, возникающего в присутствии нормальных или аномальных микроорганизмов.

Клиническая картина у беременных с пневмонией аналогична таковой у небеременных женщин. Лихорадка, кашель, одышка и гипоксия являются частью общего представления. Некоторые эксперты советуют либерализовать критерии госпитализации беременных женщин в стационар и отделение интенсивной терапии, так как существует снижение способности переносить

гипоксию у беременной пациентки [30]. Как и в общей популяции, преобладающими признаками симптоматического COVID-19 у беременных пациенток были лихорадка, кашель, одышка и лимфопения [116]. В крупнейшем на сегодняшний день когортном исследовании сообщалось, что кашель и лихорадка являются наиболее распространенными симптомами у беременных с COVID-19, составляли 33% и 29% соответственно, об аналогичных показателях (40% и 39%) сообщалось в другом исследовании [116, 180]. По сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста, беременные или недавно забеременевшие женщины с COVID-19 реже сообщали о лихорадке или миалгиях [116]. Французское когортное исследование показало, что наличие желудочно-кишечных симптомов было связано с более тяжелым заболеванием. Симптомы, по-видимому, не различались в зависимости от гестационного возраста на момент заболевания. [180].

Как лейкоцитоз, так и лейкопения часто встречаются у беременных пациенток с COVID-19. В небольшом тематическом исследовании было отмечено, что лейкоцитоз, лимфопения, повышенное соотношение нейтрофилов и нормальная температура тела чаще встречались у беременных, чем у небеременных женщин с COVID-19 [175]. Напротив, более поздний метаанализ показал, что лейкопения является наиболее распространенной лабораторной аномалией у этих пациентов (66,1%), но подтвердил обнаружение лимфопении как распространенной аномалии (48,3%) [127]. Наиболее частыми КТ-признаками COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонии у беременных пациенток были симптом «матового стекла» (GGO) и двусторонние инфильтраты [116, 175].

Беременность и послеродовой период повышают риски развития тяжелой внебольничной пневмонии и возникновения осложнений гестационного периода [7]. Наибольшие риски неблагоприятных исходов у беременных с внебольничной пневмонией, развившейся на фоне сопутствующей патологии. Ряд соматических заболеваний связан с

повышенным риском возникновения пневмонии, а часть из них усугубляет течение инфекционного процесса [106, 218]. Как и при других внебольничных пневмониях наибольший риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов при COVID-19, зарегистрирован среди пациентов с коморбидностью [7]. Согласно сообщениям об инфекции SARS-CoV-2 в Китае, частыми сопутствующими патологическими состояниями в анамнезе у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 были гипергликемия или артериальная гипертензия. Также данные о повышении заболеваемости COVID-19 среди беременных с сопутствующим сахарным диабетом, вероятно, связаны с приверженностью к терапии и частым посещением поликлиники [150]. Принципы лечения и профилактики заболевания вызываемого SARS-CoV-2, у пациентов с гипергликемией не отличаются от таковых в общей популяции, согласно клиническим рекомендациям Centers for Disease Control and Prevention for prevention of COVID-19. Однако пациенты с сахарным диабетом требуют особого более осторожного подхода при оценке тяжести внебольничной пневмонии [169].

Согласно данным метаанализа, факторами риска тяжелой степени течения COVID-19 являлись артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких, сердечно-сосудистые заболевания и цереброваскулярные заболевания [7]. Болезни печени, почек и онкологические заболевания не повышают риск развития COVID-19 [128].

Беременные женщины являются особенно уязвимой группой населения во время пандемии COVID-19, и знания врачей об этом заболевании и его влиянии на беременность могут в определении тактики терапии. В настоящее время недостаточно сообщений о осложнениях беременности у женщин с COVID-19, на фоне накопленной информации о самопроизвольных выкидышах, неразвивающейся беременности, мертворождении и неонатальных смертях при инфицировании во время беременности SARS-CoV или MERS-CoV. Опубликовано несколько отчётов о случаях потери плода у

беременных при развитии COVID-19 [7]. Тем не менее как это связано с материнской инфекцией, пока не ясно.

Таким образом, необходима дополнительная информация о течении инфекции COVID-19 и развивающейся при данном заболевании внебольничной пневмонии, что предоставит возможность для прогнозов.

### **1.3. Кислородный статус крови у беременных при внебольничной пневмонии**

Кислород жизненно необходим для большинства живых организмов, от одноклеточных простейших до млекопитающих, но в то же время эта молекула может быть очень токсичной и смертельно опасной.

Кислородный статус обеспечивается согласованным взаимодействием системы лёгочного газообмена, системы транспорта кислорода от альвеолокапиллярной мембраны до тканей, потребляющих кислород и системой утилизации кислорода тканями. Нарушение функционирования любого из этих звеньев сопровождается компенсаторными процессами, направленными на предупреждение развития гипоксического состояния. Система лёгочного газообмена характеризуется прежде всего параметрами газового состава крови, а также соотношением  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ , альвеоло-артериальным градиентом по кислороду, внутрилёгочным шунтом, концепцией вентиляционно-перфузионного соотношения. Система транспорта кислорода оценивается насыщением гемоглобина кислородом, содержанием кислорода в артериальной крови и системной доставкой кислорода. Оценка утилизации кислорода тканями является достаточно сложной проблемой. Основная трудность состоит в том, что практически все тесты и параметры, на основе которых оценивается кислородная потребность и фактическое потребление кислорода тканями, являются производными величинами, которые необходимо рассчитать исходя из множества других критериев [64]. Кислородный метаболизм напрямую связан с адаптационной

реакцией организма. Особенно актуальным является сохранение транспорта кислорода и кислотно-основных параметров как одной из важнейших констант гомеостаза. Недостаточное поступление кислорода в клетки организма приводит к снижению синтеза АТФ и, следовательно, к метаболическим, функциональным и морфологическим нарушениям вплоть до гибели клеток [20].

Транспорт кислорода обеспечивается в основном гемоглобином, с которым связано примерно 80% всего кислорода, и только небольшая его часть растворена в крови в свободном состоянии. Кислород обратимо связывается с четырьмя атомами железа в молекуле гемоглобина, преобразуя дезоксигемоглобин в оксигемоглобин. Основной силой, определяющей связывание кислорода с гемоглобином, является напряжение кислорода в лёгочных капиллярах. Основным показателем количества кислорода, связанного с гемоглобином, является насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом ( $SaO_2$ ), или сатурация гемоглобина. Каждая молекула гемоглобина может присоединять четыре молекулы кислорода, когда все участки молекулы гемоглобина заняты кислородом — молекула гемоглобина насыщена кислородом на 100%. Насыщение гемоглобина кислородом зависит от его парциального давления ( $PaO_2$ ). Эта зависимость не является линейной. При превышении значения  $PaO_2$  60 мм рт. ст. наблюдается фаза плато, для которой характерно максимальное насыщение гемоглобина кислородом (нормальные значения). Для оценки способности гемоглобина связывать  $O_2$  предложен довольно интересный и ценный параметр, который обозначается  $P_{50}$ . Этот параметр обозначает значение парциального давления кислорода в артериальной крови, при котором насыщение гемоглобина кислородом равно 50%, и у здоровых людей в среднем колеблется от 23 до 28 мм рт. ст. Снижение этого параметра означает увеличение аффинитета гемоглобина к кислороду, увеличение напротив, означает, что сродство гемоглобина к кислороду снижено. На изменение сродства гемоглобина к кислороду влияют несколько факторов. При снижении рН крови кривая диссоциации



гемоглобина смещается вправо (повышение  $P_{50}$ ), при увеличении — кривая смещается влево. Концентрация двуокиси углерода влияет на кривую диссоциации гемоглобина кислородом двояким образом: с одной стороны, концентрация  $pCO_2$  приводит к накоплению в крови карбаминных соединений, которые влияют на сродство гемоглобина к кислороду; низкая их концентрация сдвигает кривую вправо, повышение концентрации — влево. Вместе с тем, влияние  $CO_2$  на pH крови всё же преобладает. Температура также влияет на сродство гемоглобина к кислороду, хотя в меньшей степени, чем указанные выше показатели. Гипертермия вызывает повышение  $P_{50}$ . На аффинитет гемоглобина к кислороду влияет и концентрация органических фосфатов, например, 2,3-дифосфоглицерата эритроцитов (2,3-ДФГ), основного органического субстрата в эритроцитах. Его уменьшение повышает сродство гемоглобина к кислороду и сдвигает кривую диссоциации вправо, понижение концентрации обладает противоположным эффектом. Содержание кислорода в крови представляет собой суммарное количество кислорода, связанного с гемоглобином, и кислорода, растворённого в крови. Поскольку растворимость кислорода в крови крайне низка, содержание его в крови определяется почти исключительно кислородом, связанным с гемоглобином. Гемоглобин — наиболее важная детерминанта, которая определяет кислородную ёмкость крови [5, 8].

Кислородобменная функция крови зависит и от морфофункционального состояния мембран эритроцитов, определяющих деформируемость клетки, участвующей в доставке кислорода к тканям организма. Деформируемость эритроцитов обеспечивает поток крови на уровне микроциркуляторного русла и тем самым способствует насыщению тканей кислородом. При сохранении свойств к деформации эритроциты повышают перенос в ткани кислорода, а при ухудшении этих свойств снижается тканевое парциальное давление кислорода. Способность эритроцитов к деформации определяется внутренней вязкостью, вязко-эластическими свойствами мембраны и отношением площади клетки к её объёму [76, 54]. Эффективность переноса кровью

кислорода зависит не только от чисто количественных параметров красной крови, но и от её качественных характеристик. Оценка состояния кислородтранспортной системы крови человека представляется перспективной при использовании наряду с традиционными гематологическими параметрами таких дополнительных показателей, как газовый состав крови, количество и соотношение разных фракций нормального гемоглобина и его дериватов [86].

pH и газовая регуляция крови у взрослого и плода совершенно различны. У взрослого человека лёгкие соединены с тканями последовательно; у плода газообменником является плацента, которая соединена фетальной системой кровообращения параллельно с тканями и органами плода [60]. Это означает, что во время одного цикла кровообращения практически только половина крови насыщается кислородом. Хорошо насыщенная кислородом кровь, возвращающаяся из плаценты через венозный проток, направляется к овальному отверстию, предположительно, для обеспечения адекватного поступления глюкозы и кислорода в мозг и сердце — внутриутробно наиболее метаболически активные органы. Движение потока также приводит к транспортировке большего количества деоксигенированной крови обратно к плаценте через артериальный проток, нисходящую аорту и артерии пуповины. Дезоксигенированная кровь, которая поступает в правые отделы сердца и легочный ствол, также поступает в малый круг кровообращения, где её относительно низкое содержание кислорода поддерживает высокое сопротивление легочных сосудов, типичное для кровообращения плода. Насыщение крови кислородом в левом сердце человека на поздних сроках беременности и восходящей аорте (65 %) примерно на 15 % выше, чем в правом желудочке и лёгочной артерии (50 %) [60].

Транспорт кислорода через плаценту зависит от соотношения кровотока в маточной артерии и кровотока в пуповине [69]. К концу беременности значение  $PO_2$  в материнской крови в плацентарных лакунах составляет почти 50 мм рт. ст., а значение  $PO_2$  в крови плода перед её оксигенацией в плаценте

составляет около 30 мм рт. ст. Следовательно, градиент парциальных давлений, обеспечивающий движение кислорода через плаценту, составляет около 20 мм рт. ст. Кривая диссоциации fetalного оксигемоглобина смещена влево, в то время как кривая диссоциации оксигемоглобина матери — вправо; эти изменения способствуют доставке кислорода к плоду.  $\text{CO}_2$  свободно проходит через плаценту. Гипервентиляция матери повышает градиент, способствующий диффузии  $\text{CO}_2$  от плода в кровоток матери. Сродство к  $\text{CO}_2$  у fetalного гемоглобина ниже, чем у гемоглобина матери. Дефицит транспорта кислорода, возникающий как вследствие его недостатка, так и при его нормальном и даже избыточном содержании в тканях, лежит, в частности, в основе клинических проявлений хронической гипоксии плода. Недостаток кислорода оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта и инициирует свободнорадикальные процессы. В трофобласте нарушается нормальное течение метаболических процессов. Активные кислородные радикалы и продукты перекисидации вызывают истощение энергетических резервов клеток и нарушение структуры маточно-плацентарных сосудов. В результате активизируются процессы анаэробного гликолиза, нарушается синтез АТФ, в тканях плода тормозится липолиз, развиваются гипогликемия, гипоинсулинемия [5, 21].

Гипоксия может влиять на нормальные и различные патологические процессы. К активации ряда стабилизационных механизмов приводит несоответствие между потребностями организма в кислороде и его доставкой. Наиболее типичным и важнейшим стабилизационным механизмом геномного ответа на гипоксическое воздействие является экспрессия специфического регуляторного белка — транскрипционного индуцированного гипоксией фактора-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), активность которого увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови [26, 62]. На сегодняшний день в свете проблемы гипоксии HIF-1 $\alpha$  уделяют большое внимание, этот фактор вовлечён в такие процессы, как гликолиз, гемопоэз, ангиогенез, регуляцию сосудистого тонуса, и ряд других адаптационных механизмов [26, 90]. Низкая оксигенация

активирует различные реакции, многие из которых регулируются комплексом индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1), который в основном участвует в клеточном контроле потребления и доставки  $O_2$ , ингибировании роста и развития, а также стимулировании анаэробного метаболизма. Адаптация к низкому напряжению кислорода в клетках и тканях приводит к индукции транскрипции ряда генов, которые участвуют в ангиогенезе, метаболизме железа, метаболизме глюкозы и пролиферации клеток. Основным фактором, опосредующим этот ответ, является индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), чувствительный к кислороду активатор транскрипции [41]. Молекула HIF-1 $\alpha$  является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1,  $\beta$ -субъединица которого экспрессируется постоянно,  $\alpha$ -субъединица регулируется кислородом. Стабильность и активность альфа-субъединицы HIF регулируются её посттрансляционными модификациями, такими как гидроксилирование, убиквитинирование, ацетилирование и фосфорилирование. При нормоксии в результате активности  $O_2$  и/или фермента пролилгидроксилазы (PHD), который является молекулярным сенсором кислорода, происходит гидроксилирование двух аминокислотных остатков пролина и ацетилирование остатка лизина в домене кислородно-зависимой деградации (ODD) HIF-1 $\alpha$ , что запускает его ассоциацию с лигазным комплексом pVHL E3, приводящую к деградации HIF-1 $\alpha$  по убиквитин-протеасомному пути, активация HIF-1 $\alpha$ -зависимых генов становится невозможной [66, 191, 205]. Однако при понижении напряжения кислорода в тканях происходит усиление синтеза шаперонов Hsp70 и Hsp90, которые защищают HIF-1 $\alpha$  от убиквитин-протеасомной деградации [108]. HIF-1 $\alpha$  активируется, когда уровень парциального напряжения кислорода в тканях становится ниже 10 мм рт. ст. [198]. Активный димер HIF-1 $\alpha$  при достижении определенной концентрации в клетке транслоцируется в ядро, где он активирует экспрессию ряда кислород-чувствительных генов [98, 188]. В условиях гипоксии субъединица HIF-1 $\alpha$  становится стабильной и взаимодействует с коактиваторами, такими как CBP/p300, и регулирует

экспрессию целевых генов [177]. Показано, что HIF-1 $\alpha$ , ответственный за формирование основы долговременной адаптации к гипоксии, играет главную роль в системном ответе организма на гипоксию, синтезируется во многих тканях организма [162]. Гипоксия играет значительную физиологическую роль в развитии плода; она участвует в различных эмбриональных процессах, например, в плацентации, ангиогенезе и кроветворении. Гипоксия является основным механизмом, участвующим в различных нарушениях беременности и осложнениях развития здоровья плода. Хотя существуют научные данные, показывающие, что гипоксия опосредует изменения в траектории роста плода, модулирует экспрессию генов эпигенетическими механизмами и определяет состояние здоровья позже во взрослом возрасте, необходимы более механистические исследования. Кроме того, если учесть, что внутриутробная гипоксия не является редким явлением и может быть следствием неизбежного воздействия загрязнения воздуха, дефицита питательных веществ, ожирения и других очень распространенных состояний (наркомания и стресс), то здоровье будущих поколений может быть подорвано, а частота некоторых заболеваний заметно возрастет вследствие нарушения внутриутробного программирования [138].

Кинетика роста плаценты и плода тесно взаимосвязаны и являются важными признаками, предсказывающими послеродовое здоровье и, в частности, сердечно-сосудистую адаптацию в детском возрасте [14, 104]. Рост плода зависит от наличия питательных веществ, что, в свою очередь, связано с питанием матери, маточно-плацентарным кровотоком, развитием ворсин плаценты и способностью ворсинчатого трофобласта и фетоплацентарного кровообращения транспортировать эти питательные вещества. При рождении соотношение массы плода и плаценты дает ретроспективное представление об эффективности плаценты для поддержания роста плода и оценивает потенциальные риски развития хронических заболеваний в более позднем возрасте [57, 104].

Новый коронавирус SARS-CoV-2, также, как и SARS-CoV, тропен к эпителиальным клеткам и использует для входа рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) [7]. Вирус имеет гликопротеин, закрепленный на поверхности, с доменами, связывающими поверхностные рецепторы. Эти две структуры имеют решающее значение для проникновения вируса в клетку человека. Когда генетический материал вируса попадает в клетку, мембрана вируса сливается с мембраной клетки-хозяина. Вирусные антигены не экспрессируются на поверхности поражённых клеток хозяина до момента выхода вирионов во внеклеточное пространство, вследствие чего иммунный ответ отсрочен. Увеличивающаяся проницаемость клеточных мембран и усиливающийся транспорт богатой альбумином жидкости в интерстициальную ткань лёгкого и просвет альвеол, в результате жизнедеятельности вируса, приводят к разрушению поверхностно-активного липопротеинового комплекса — сурфактанта, что, в свою очередь, приводит к коллапсу альвеол. В результате нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром [7].

Пневмония, в том числе COVID-19-ассоциированная, предрасполагает к развитию чрезмерного воспалительного процесса и гипоксии [7]. Изучение аспектов, связанных с метаболическими изменениями и гипоксией, поможет в разработке профилактических и лечебных приёмов, улучшающих клинические исходы беременности, осложнённой внебольничной пневмонией.

#### **1.4. Гемодинамика фетоплацентарного комплекса и её особенности при внебольничной пневмонии**

В течение всего периода своего внутриутробного существования плод человека полностью зависит от временного экстракорпорального органа — плаценты. Достаточный маточно-плацентарно-плодовый кровоток необходим для нормального исхода беременности и достигается за счёт скоординированного роста и ремоделирования всего маточного

кровообращения [103]. Фетоплацентарная система является функциональной системой, основными компонентами которой являются функционирующие по принципу обратной связи кровеносная система матери, плода и плацента [2, 48]. Плацента, как часть этой функциональной системы, эволюционно эффективный орган, обладающий барьерной и транспортной функцией, который позволяет развивающемуся плоду удовлетворять свои биоэнергетические потребности, полагаясь на материнское кровообращение, в то же время спокойно расти в защищенной среде матки. Во время своего временного существования плацента выполняет функции, которые впоследствии берут на себя различные отдельные органы, такие как лёгкие, печень, кишечник, почки и эндокринные железы [1, 172, 238].

Таким образом, данный временный орган будет непосредственно оказывать влияние на развитие плода до момента рождения.

Плацента, являясь, вероятно, одним из самых важных органов для развивающегося плода, несмотря на многолетние продолжающиеся исследования, как это ни парадоксально, остаётся плохо изученной [18, 56]. Современные методы, в частности ультразвуковое исследование и доплерография, открыли новую эру в оценке маточно-плацентарно-плодового кровообращения [56].

Плацента образуется из зиготы в начале беременности и, следовательно, имеет тот же генетический состав, что и плод. Двумя основными источниками ткани являются трофэктодерма, которая образует стенку бластоцисты, и лежащая в основе экстраэмбриональная мезодерма. Трофэктодерма дифференцируется в трофобласт, который, в том числе дает начало субпопуляции инвазивных экстравиллозных клеток трофобласта. Внеэмбриональная мезодерма образует стромальное ядро плаценты, из которого происходят фибробласты, сосудистая сеть и резидентная популяция макрофагов [18, 109, 172, 225].

Зрелая плацента представляет собой дисковидный орган, в среднем двадцати двух сантиметров в диаметре, толщина в центре достигает до пяти

сантиметров, масса около пятисот грамм. Его поверхности представляют собой хорионическую пластинку, которая обращена к плоду и к которой прикреплена пуповина, и базальную пластинку, которая прилегает к материнскому эндометрию [61, 109]. Между этими пластинками находится полость, межворсинчатое пространство, в которое выступают до сорока искусно разветвленных ворсинок плода. Каждое ворсинчатое дерево возникает из ворсинки-стебля, прикрепленной к глубокой поверхности хорионической пластинки, и многократно разветвляется, образуя шаровидную дольку диаметром 10–30 мм. Центр дольки расположен над отверстием материнской спиральной артерии. Материнская кровь, выделяющаяся в этих отверстиях, просачивается между ворсинчатыми ветвями, прежде чем стекать в отверстия маточных вен и оттечь из плаценты [109, 225].

Таким образом, каждая долька представляет собой независимую единицу обмена между матерью и плодом.

Конечными ветвями ворсинок являются терминальные ворсинки. Площадь их поверхности достигает четырнадцати квадратных метров, они обильно васкуляризованы сетью капилляров плода. Морфологическое сходство этих структур, называемых сосудосинцитиальными мембранами, с альвеолами лёгкого привело к предположению, что они являются основными зонами обмена между кровью матери и плода. Терминальные ворсинки формируются в основном к 20 неделе беременности [106, 109, 172].

Для эффективного трансплацентарного обмена должна быть должная перфузия в материнском и плодовом плацентарных кругах кровообращения. Кровь доставляется в матку двунаправленно через двойную артериальную анастомотическую петлю, в которой один конец (две артерии яичников) исходит из аорты, а другой (маточные артерии) – из внутренних подвздошных артерий [61]. В отличие от линейной, ветвящейся структуры многих сосудистых сетей, в которых окклюзия приводит к последующей ишемии, это двустороннее анатомическое расположение обеспечивает матку двойным источником крови и значительной избыточностью в случае окклюзии [225].



Перпендикулярные сосуды отходят от основных маточно-яичниковых артерий и проходят в тело матки, образуя дугообразные артерии, которые окружают орган, проходя в миометрии прямо под его серозной оболочкой; сосуды с каждой стороны анастомозируют вдоль средней линии матки. Меньшие лучевые артерии отходят от дугообразных артерий и центростремительно проникают в миометрий, прежде чем разветвляться на прямые (базальные) или спиральные артерии на границе миоэндометрия. Базальные сосуды распространяются, образуя сеть вдоль границы миоэндометрия, в то время как спиральные артерии проникают дальше в эндометрий и заканчиваются вблизи просвета матки в капиллярах, которые, в свою очередь, дренируются вены, которые сливаются в более крупные вены, которые в конечном итоге входят в нижнюю полую вену [225, 227].

Поскольку артериальное давление обычно снижается или остается неизменным во время беременности, на изменения гемодинамики матки в основном влияет значительное снижение сосудистого сопротивления матки. Это достигается несколькими различными, но взаимодополняющими механизмами, включая структурное увеличение всего сосудистого дерева матки (в том числе венозных сосудов) по окружности, снижение сосудистого тонуса (дилатация сосудов) и образование плаценты [61].

Установление эффективного материнского кровообращения в гемохориальной плаценте, такой как человеческая, где связь между матерью и плодом представлена материнской кровью, омывающей поверхность трофобласта, является серьезной гемодинамической проблемой. Для этого требуется, чтобы трофобласт получал кровь от ветвей материнских маточных артерий, которые несут её при более высоком давлении, чем того требует плод. Следовательно, существует опасность того, что капилляры плода внутри терминальных ворсинок будут сдавлены, что приведёт к нарушению функционирования сосудосинцитиальных мембран [4]. Устойчивость кровотока в основном определяется периферическим сосудистым сопротивлением плаценты. Эта сосудистая сеть не имеет нервной регуляции, катехоламины

оказывают незначительное влияние на данные сосуды. Эндотелин и простаноид оказывают сужающее действие, оксид азота расширяет сосуды, но точная роль гуморальной регуляции полностью неизвестна [85]. Значительное увеличение васкуляризации на поздних сроках беременности объясняет низкий импеданс и соответствующую высокую диастолическую скорость кровотока в артериях пуповины. Высокая скорость материнского артериального кровотока потенциально может привести к механическому повреждению нежных ворсинок, а также вызвать окислительный стресс [103]. Маточные артерии подвергаются расширению во время беременности, чтобы удовлетворить метаболические потребности фетоплацентарной единицы, и это опосредуется сочетанием эндокринных и местных зависимых от кровотока реакций; диаметр спиральных артерий увеличивается примерно с 0,5 мм на границе эндометрия и миометрия до примерно 2,4 мм при их открытии через базальную пластинку [202].

Текущие данные о роли пуповины в осложнениях беременности противоречивы. Пуповина является важным связующим звеном для доставки кислорода и важных питательных веществ плоду. Пуповина формируется в течение первых 5 недель беременности в результате слияния омфаломезентериального и аллантаисного протоков. Отросток мочевого пузыря образует урахус, который переходит в соединительную ножку, образуя аллантаис, аллантаисные сосуды становятся окончательными пуповинными сосудами. Пуповина состоит из двух артерий и одной вены, окруженных студенистой соединительной тканью. Сосудистые структуры внутри пуповины выполняют обратную функцию у плода: вена доставляет насыщенную кислородом кровь к плоду, тогда как артерии одинакового диаметра доставляют венозную кровь обратно к плаценте, каждая из артерий представляет собой мышечный сосуд, средний диаметр которого, измеренный ультразвуковым методом, составляет около 1,1–4,2 мм в период между 15 и 40 неделями беременности [45]. Кровоток в маточных артериях всегда пульсирующий. Насыщение крови маточных артерий кислородом составляет

приблизительно 62,1–70,4 %,  $pO_2$  24–29 мм рт. ст.,  $pCO_2$  составляет 35–46 мм рт. ст., а pH 7,35–7,40 на 18–38 неделе беременности [194]. Насыщение крови пупочных артерий кислородом ( $SaO_2$ ), парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ) и pH снижаются, а парциальное давление углекислого газа ( $pCO_2$ ) увеличивается с увеличением срока беременности [49].

Насыщенная кислородом и питательными веществами кровь возвращается к плоду через единственную пупочную вену. Пупочная вена представляет собой тонкостенный кровеносный сосуд, средний сонографически измеренный диаметр которого составляет приблизительно 1,0–2,5 мм на 11-18 неделях [143], 2,5–6,7 мм во внутрибрюшной части [170, 213] и 3,5–8,0 мм в свободной петле пуповины на 18–41 неделе беременности [145]. В физиологических условиях во время покоя плода кровоток в пупочной вене является непрерывным и неппульсирующим в течение всего сердечного цикла, однако в первом триместре могут наблюдаться пульсации. Насыщение кислородом пуповинной венозной крови составляет приблизительно 80–88 %,  $pO_2$  44–46 мм рт. ст.,  $pCO_2$  33–34 мм рт. ст. и pH 7,425–7,430 в середине беременности, в то время как насыщение кислородом составляет 67–75 %,  $pO_2$  30–34 мм рт. ст.,  $pCO_2$  36–37 мм рт. ст. и pH 7,38–7,41 ближе к сроку родов [35]. Хотя насыщение кислородом крови пупочной вены снижается с увеличением срока беременности, содержание кислорода сохраняется благодаря увеличению концентрации гемоглобина.

Благодаря достижениям в области неинвазивных технологий и непрерывному сбору данных, недавно стала доступна новая информация о физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного. Использование передовых технологий, таких как ультразвук, спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона и магнитно-резонансная томография, наряду со сложными системами мониторинга и сбора данных, позволяющими проводить математический анализ и моделирование, привело к впечатляющему прогрессу в развитии понимания гемодинамики [141]. Накопление данных о кровообращении плода человека

показывает существенные индивидуальные различия и вариабельность картины, меняющейся вместе с гестационным возрастом. Кровоток в пуповине уменьшается с увеличением срока беременности, и на сроке гестации от 28 до 32 недель, по-видимому, достигается новый этап развития: шунтирование через венозный проток и овальное отверстие достигает минимума, а кровоток через лёгкие становится максимальным [141]. Венозный проток и овальное отверстие функционально тесно связаны и представляют собой важную распределительную единицу для венозного возврата. Левая портальная ветвь представляет собой венозный бассейн, и, аналогично, перешеек аорты является артериальным бассейном [173, 226]. Таким образом, центральное кровообращение плода является очень гибкой и адаптивной системой кровообращения. Реакции на повышенную постнагрузку, гипоксемию и ацидемию у плода человека эквивалентны тем, которые были обнаружены в исследованиях на животных: увеличение шунтирования венозного протока и овального отверстия, увеличение импеданса в лёгких, снижение импеданса в головном мозге и более выраженный коронарный кровоток [141–143].

Уже в период первого триместра беременности благодаря избыточной ёмкости капиллярной сети плодовой части плаценты формируется дополнительное депо крови, буферная система, способная регулировать гемодинамические параметры плода [11]. Было показано, что объём крови варьируется от 18,5 до 81,4 мл (средний объём  $(16,2 \pm 2,06)$  мл/100 г веса плода) в 16–22 недели у жизнеспособных плодов с массой тела 130–464 г [182]. Учитывая, что около 40% крови содержится в плаценте, это соответствует объёму циркулирующей крови плода 110–115 мл/кг [49].

Кровь из пупочной вены смешивается с портальной венозной кровью плода и достигает правого предсердия через нижнюю полую вену с насыщением кислородом около 67% [79]. Благодаря динамике кровотока и анатомическому расположению овального отверстия, эта относительно хорошо насыщенная кислородом кровь предпочтительно шунтируется через

отверстие в левое предсердие и впоследствии перекачивается из левого желудочка в аорту. Этот фетальный шунт обеспечивает благоприятную доставку более насыщенной кислородом крови к мозгу через сонные артерии и сердцу через коронарные артерии. Аналогичным образом кровь, возвращающаяся к сердцу через верхнюю полую вену, направляется в правый желудочек, откуда она перекачивается в лёгочную артерию. Из-за относительной гипоксии плода лёгочные артерии сужаются, что приводит к высокому лёгочному сосудистому сопротивлению. Из-за этой высокой резистентности и низкой системной резистентности, вторичной по отношению к плаценте, большинство эритроцитов проходят через артериальный проток в нисходящую аорту, где они доставляются в плаценту для реоксигенации [5, 79].

У недоношенного плода сердечный выброс составляет примерно 450 мл/кг в минуту, причём две трети выброса приходится на правый желудочек [10, 43, 173]. Однако вскоре после рождения наблюдается заметное увеличение сердечного выброса как правым, так и левым желудочками, увеличивается приток крови к лёгким, сердцу, почкам и кишечнику. Хотя это заметное увеличение является вторичным по отношению к множеству факторов, повышенный уровень кортизола, как описано, вероятно, играет важную роль [141]. Ещё одно изменение сердечно-сосудистой системы после родов включает закрытие нескольких сосудистых шунтов, функционирующих у плода [131, 226, 234]. Как только новорождённый начинает дышать, содержание кислорода в крови становится выше, чем в утробе матери. Это уменьшение гипоксии приводит к сужению сосудов пупочной артерии и падению сопротивления легочных сосудов. Это позволяет увеличить легочный кровоток, ещё больше увеличивая доставку кислорода по всему организму. В течение примерно 10 минут насыщение новорожденного кислородом увеличивается с уровня плода примерно с 60 % до более чем 90 % [31, 43]. Кроме того, по мере улучшения насыщения кислородом кальциевые каналы активируются в гладкой мускулатуре артериального протока, что

приводит к сужению протока, ограничению кровотока и функциональному закрытию артериального протока. По мере увеличения системного сосудистого сопротивления и уменьшения сопротивления лёгочных сосудов градиент давления на уровне предсердий изменяется, и овальное отверстие физиологически закрывается, останавливая шунтирование справа налево [131, 141, 226, 234].

Задержка роста плода определяется как неспособность плода достичь своего генетически детерминированного потенциала роста [36]. Задержка роста плода может иметь много причин, но большинство случаев, которые не связаны с врожденными пороками развития плода, генетическими аномалиями плода или инфекционной этиологией, как полагают, возникают из-за нарушения маточного кровообращения в плаценте. Достаточное расширение маточно-плацентарного кровообращения в сочетании с быстрым ворсинчатым ангиогенезом являются ключевыми факторами, необходимыми для адекватного развития и функционирования плаценты, а также последующего роста плода.

Этиопатогенез задержки роста плода, обусловленный аномальным развитием маточно-плацентарного кровообращения, и его влияние на развитие и структуру плаценты изучаются уже более 6 десятилетий [58, 152]. Ультразвуковая визуализация, и, в частности, цветная доплеровская визуализация, позволила изучить как пуповинно-плацентарное, так и маточно-плацентарное кровообращение начиная с первого триместра беременности [25]. Эти методы широко использовались при скринингах, связанных с плацентарными осложнениями беременности, таких как преэклампсия [68, 144] и ведении плода с первичной или вторичной задержкой роста плода [140] недавно, трехмерные доплеровские изображения [73, 204] и магнитно-резонансная томография (МРТ) [12, 230] были использованы для изучения развития плацентарного и фетального кровообращения, но их применение в клинической практике остается ограниченным.

Плацентарные осложнения беременности, приводящие к задержке роста плода, имеют свои патофизиологические корни на ранних стадиях плацентации и могут проявляться с конца первого триместра беременности, когда формируется дефинитивная плацента [87, 105]. Значительное ремоделирование плаценты происходит ближе к концу первого триместра-началу второго триместра, связанное с началом материнского артериального кровообращения, когда плацента становится полностью гемохориальной. События в это время потенциально влияют на конечный размер плаценты, а, следовательно, и на её функциональную ёмкость. Эта концепция подтверждается данными внутриутробного исследования, показывающего, что беременности, осложненные задержкой роста плода с сопутствующей преэклампсией или без неё, имеют меньший объём плаценты и более высокое сопротивление матки кровотоку по сравнению со здоровыми контрольными группами с начала второго триместра беременности [144].

Взаимосвязь между аномальным развитием плаценты и задержкой роста плода является сложной. Выделение плацентарных причин задержки роста плода может быть затруднено, поскольку многие клинические исследования являются невыраженными, ретроспективными и часто многомерными с такими сочетанными факторами, как курение матери и этническая принадлежность. Кроме того, многие потенциальные стрессовые факторы сходятся на одних и тех же внутриклеточных путях, и разделить влияние, например, глюкозы по сравнению с кислородным голоданием в периоды ишемии невозможно.

Учитывая высокий эндокринный потенциал плаценты, синцитиотрофобласт содержит большое количество эндоплазматического ретикула. Активация развернутого белкового ответа (UPR) наблюдается в плацентах при высокогорных беременностях, где это можно наблюдать как гомеостатический ответ: соответствующий увеличению доступности кислорода фетоплацентарный рост. Более выраженная активация наблюдается в случаях ограничения роста, вызванного компрометацией материнских

сосудов, и степень активации, как с точки зрения отдельных путей, так и числа вовлеченных путей, наиболее высока в случаях ограничения роста, сопровождающегося преэклампсией [135, 136].

Гистопатологическое исследование плацентарной ткани может дать существенную информацию о здоровье как матери, так и плода. Различные вирусные инфекции во время беременности связаны со специфическими плацентарными находками, включая лимфоплазмочитарный виллузит с сопутствующим увеличением ворсин и внутриворсинчатый отложением гемосидерина при наличии у матери цитомегаловирусной инфекции [65], а также, реже, интервиллузит при инфицировании вирусом Зика [195, 200] и вирусом Денге [32].

На тридцатой неделе беременности наблюдается диффузионное равновесие, при котором плацента свободнопроницаема для ионов водорода, молекул углекислого газа и кислорода, в то время как к концу третьего триместра беременности развивается прогрессирующая плацентарная недостаточность с явным умбиликальным артериовенозным шунтированием до 30% и более. Это приводит к падению значений  $pO_2$  пуповины с увеличением срока гестации [55].

Острые инфекционные заболевания респираторного тракта, приводящие к дыхательной недостаточности, гипоксемии, гипоксии, изменению метаболических процессов, способны приводить к неблагоприятным исходам беременности; в свою очередь, ряд патологических состояний в акушерской практике, возникающих в связи с гестацией и нарушающих её естественное течение, а также некоторые гинекологические заболевания, способны вызвать значимые дисфункции со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Изменения уровней парциального напряжения кислорода и углекислого газа в крови беременной в пределах референсных значений при отсутствии выраженной клинической картины заболевания также могут указывать на тяжелую респираторную дисфункцию и нарушение доставки кислорода развивающемуся внутриутробно плоду [55].



Отражением многочисленных патологических состояний со стороны матери и плода является изменение гемодинамических показателей [223].

В медицине доплеровская ультрасонография в настоящее время рутинно используется для диагностики и мониторинга осложнений беременности, являясь важным диагностическим методом для выявления наиболее распространенных патологических изменений со стороны матери и плода во втором и третьем триместре беременности [129, 130]. Сочетание ультразвуковых методов исследования в режиме реального времени и доплерографии делает возможным изучение маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, особенно сосудов пуповины, матки и церебральных артерий плода: патологические отклонения скоростей кровотока в указанных сосудах представляются ранними и последовательными изменениями, которое предшествуют другим маркерам задержки роста плода [83, 140]. В практическом здравоохранении большое распространение получила представленная классификация нарушений показателей кровотока [34]: IA степень — нарушение маточно-плацентарной гемодинамики на фоне неизменённой плодово-плацентарной (отклонения выявляются при исследовании маточных артерий); IB степень — нарушение плодово-плацентарной гемодинамики на фоне неизменной маточно-плацентарной (отклонения выявляются при исследовании артерий пуповины); II степень — сочетанные нарушения маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики, при сохранении диастолического кровотока; III степень — критическое нарушение плодово-плацентарной гемодинамики в артериях пуповины (реверсный или нулевой диастолический компонент) при сохранённой или нарушенной маточно-плацентарной гемодинамике.

Несмотря на значительные успехи в понимании физиологии плацентарного кровообращения человека, неинвазивная оценка плацентарной перфузии на уровне резистивных сосудов остается сложной задачей. Пупочный кровоток тесно связан с гестационным возрастом. Скорость кровотока в маточной артерии увеличивается с гестационным возрастом, и это

увеличение наиболее заметно для диастолических скоростей. В результате происходит постоянное снижение на протяжении всего срока беременности пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий, определяемого как амплитуда потока от пика до пика, нормированная на среднюю скорость потока [70]. Прогрессивное и значительное снижение значений индексов может быть связано с развитием плаценты и, вероятно, с гистологическими изменениями спиральных артерий, которые в первом триместре беременности инвазируются клетками трофобласта, лишаящими их мышечно-эластической оболочки. Сосуды становятся крупнее и устанавливают связи с кровотоком с низким сопротивлением, что приводит к образованию маточно-плацентарных артерий [104, 129]. Плацента не обладает способностью к авторегуляции кровотока, т.е. у нее нет возможности оптимизировать свою перфузию путем локального изменения диаметра сосудов сопротивления. Поэтому основными факторами, определяющими пупочный кровоток, являются плацентарное сосудистое сопротивление и градиент давления между нисходящей аортой и нижней полой веной. Однако эндотелий сосудов чувствителен к вазоактивным веществам.

Поведенческие состояния плода влияют на пупочный кровоток [103, 229]. Кровоток обычно увеличивается во время движений плода. Формы волновых сигналов пупочной артерии изменяются во время дыхания плода [229, 142]. На кровоток пупочной вены заметно влияют дыхательные движения плода [176] из-за изменений внутригрудного давления у плода [129]. Во второй половине беременности дыхание плода связано с увеличением объёмного кровотока пупочной вены (в среднем на 42 % выше исходного уровня) в результате увеличения диаметра этого сосуда, а также скорости кровотока [130].

Согласно данным научной литературы отсутствует исчерпывающая информация о нарушении кровотока в системе «мать-плацента-плод» при разнообразных инфекционных состояниях, осложняющих беременность.

В исследовании беременных во втором и третьем триместрах с гриппом легкой, средней и тяжёлой степенями тяжести течения нарушения плодовой и маточно-плацентарной перфузии были подтверждены чуть менее чем у половины пациенток. У беременных с гриппом тяжелой степени тяжести данные нарушения достоверно регистрировались практически у каждой шестой из десяти женщин. У женщин с гриппом средней степени тяжести нарушения кровотока маточно-плацентарного кровотока наблюдалось у трех из десяти женщин, что соответствовало IA степени нарушения. IB степень, для которой характерно нарушение плодово-плацентарной перфузии, наблюдалась каждой десятой пациенток, а в группе беременных с тяжелой формой заболевания оба типа нарушения были достоверно выявлялись у каждой второй из десяти исследуемых. Реже определялись нарушения кровотока II степени, примерно одинаково часто возникающие как у женщин с гриппом средней тяжести, так и при тяжёлом течении. [33]

Согласно результатам исследований беременных, перенесших пневмонию, нарушения гемодинамики в фетоплацентарном комплексе развилась у 60,0–63,16%: IA степени — у 28,0–28,94% беременных, IB степени — у 20,0–26,32%, II степени — у 7,9–12,0% беременных. Нарушение гемодинамики IA степени наблюдалось у 25,0–27,3% беременных, перенесших пневмонию в первом триместре, у 45,4% — во втором триместре и у 27,3% — в третьем триместре. Из числа беременных с нарушением гемодинамики, соответствующим IB степени тяжести, пневмонию в первом триместре перенесли 25%, во втором — 50%, в третьем — 30%. Из 8% беременных с нарушением гемодинамики 2 степени пневмонией переболели в первом триместре 33,3% и во втором триместре — 66,7% [28, 74]. У беременных, перенесших заболевания верхних дыхательных путей, развились нарушения гемодинамики IA — у 12,2%, IB степени — у 12,2%, II степени — у 5,7% беременных (13,4% беременных переболевших заболеваниями верхних дыхательных путей в первом триместре). Нарушение маточно-плацентарного кровообращения у беременных с заболеваниями нижних

дыхательных путей развилось у 46,4%: нарушение гемодинамики IA — у 21,4% и IB степени — у 21,4%, нарушение гемодинамики II степени — у 10,7% беременных. [28]

Ввиду глобального распространения COVID-19 и отсутствия однозначных данных о его влиянии на течение беременности, воздействие заболевания, вызываемого SARS-CoV-2, на состояние функциональной системы «мать-плацента-плод» представляет бесспорный научный и практический интерес. В настоящий момент сведения, характеризующие беременность, как фактор риска тяжелого течения COVID-19, отсутствуют (в отличие от инфекций SARS и MERS) [113, 114, 221]. Тем не менее, согласно материалам актуального систематического обзора и метаанализа, имеется статистическая взаимосвязь между заболеванием, вызываемым SARS-CoV-2, и повышением риска потери плода и преждевременных родов, с увеличением доли родоразрешения путём кесарева сечения [197]. Ряд заболеваний вирусной этиологии, например, инфекция вызванная цитомегаловирусом, характеризуется специфическими морфологическими изменениями в плаценте [174]. В актуальных научных исследованиях, посвящённых проблеме изучения влияния нового инфекционного заболевания COVID-19 на состояние маточно-плацентарно-плодового комплекса, отмечается, что у беременных с заболеванием COVID-19 обнаружены признаки патологии плаценты, свидетельствующие о материнской и плодной мальперфузии (нарушении и материнской, и плодовой гемодинамики) [27].

Таким образом, большой интерес представляет не только изучение особенностей кислородного статуса у беременных женщин с внебольничной пневмонией, но и гемодинамики фетоплацентарного комплекса, влияние которых на течение беременности взаимообусловлено. Не вызывает сомнений роль внебольничной пневмонии в формировании плацентарной недостаточности и её неблагоприятное влияние на состояние плода в антенатальном периоде, проявляющееся признаками гипоксии, задержки роста плода и, в дальнейшем, неблагоприятными перинатальными исходами.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Характеристика базы и объект исследования**

Диссертационное исследование выполнено в период с 2019 по 2022 годы в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (г. Благовещенск) (заведующий лабораторией — И. А. Андриевская, д. б. н., профессор РАН).

В проспективное исследование включены беременные женщины в третьем триместре беременности. Ретроспективно оценивался паритет беременности и родов, состояние новорожденных. Данные получены при анализе обменных карт беременной (форма №113-у), историй родов (форма №096-у) и историй развития новорожденного (форма №097-у).

Клинической базой для исследования были пульмонологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница» (г. Благовещенск), пульмонологическое отделение и инфекционный госпиталь Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск).

Вся работа проводилась с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и правил клинической практики в РФ, утвержденными приказом Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 года. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и

патологии дыхания» (Протокол № 133-Д/2, 28.11.2019 г.). От каждой пациентки получено добровольное информированное согласие на обследование и лечение, оформлена специально разработанная карта, в которую вносились данные анамнеза и результаты проведенного обследования.

Объектом исследования являлись 140 беременных женщин в третьем триместре беременности (с 28 по 34 неделю гестации), обследование которых позволило выделить следующие клинические группы.

Первую группу составили беременные женщины со среднетяжелым течением внебольничной пневмонии — 100 случаев (основная группа), вторую — женщины с неосложнённым течением беременности — 40 случаев (группа контроля).

Беременные женщины со среднетяжелым течением внебольничной пневмонии были разделены две подгруппы. Первая подгруппа — с бактериальной внебольничной пневмонией — 47 случаев. Клинический диагноз бактериальной внебольничной пневмонии устанавливался путём верификации этиологических возбудителей пневмонии согласно результатам проведенных бактериологических исследований мокроты, основываясь на данные жалоб, анамнеза, физикального осмотра, при условии наличия очаговой инфильтрации лёгочной ткани по данным рентгенологического метода исследования и, по меньшей мере, двух клинических признаков:

- лихорадка, возникшая остро в начале заболевания (температура тела  $>38,0$  °C);
- острый кашель (с отделением мокроты);
- физические признаки (укорочение перкуторного звука, фокус крепитации/мелкопузырчатых хрипов, бронхиальное дыхание);
- лейкоцитоз по данным клинического анализа крови  $>10 \times 10^9$ /л и/или палочкоядерный сдвиг ( $>10$  %).

Вторую подгруппу составили 53 беременные женщины с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией: обязательным было наличие

антигена SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки и ротоглотки, выявленное методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), с клинической симптоматикой респираторного заболевания и при наличии КТ-признаков вирусной пневмонии на фоне типичной клинической картины и релевантного эпидемиологического анамнеза, отсутствие бактериального инфекционного агента по данным микробиологического исследования мокроты.

Критериями включения в основную группу были:

1. Срок беременности с 28 по 34 неделю.
2. Беременность одноплодная, спонтанная.
3. Подтверждённый диагноз внебольничной пневмонии (бактериальной или COVID-19).
4. Информированное согласие на исследование.

Критериями включения в контрольную группу были:

1. Срок беременности с 28 по 34 неделю.
2. Беременность одноплодная, спонтанная.
3. Отсутствие респираторных инфекций во время текущей беременности.
4. Информированное согласие на исследование.

Критерии исключения:

1. Срок беременности до 28 недель на момент развития внебольничной пневмонии.
2. Возраст младше 18 лет.
3. Многоплодная беременность.
4. Беременность, наступившая после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО/ЭКО-ИКСИ).
5. Анемический синдром, выявленный до возникновения внебольничной пневмонии.
6. Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе врожденные.
7. Обострение хронических неинфекционных заболеваний.

8. Наличие хронических неспецифических заболеваний лёгких.
9. Внелёгочные очаги инфекций.
10. Наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы: саркоидоз, опухоли, туберкулез, фиброзирующий альвеолит.
11. Аномалии развития половых органов.
12. Сахарный диабет, развившийся во время беременности.
13. Наличие инфекций, передающихся половым путем.
14. Наличие гормональной поддержки гестагенами.
15. Курение.
16. Отказ пациента от исследования.

Все исследуемые женщины проживали в городе Благовещенске и были отобраны по типу «копия-пара», т. е. сопоставимы по возрасту, социальному статусу и индексу массы тела (ИМТ).

В основной группе средний возраст беременных составил  $(30,31 \pm 1,55)$  года, в контрольной —  $(30,1 \pm 1,22)$  года, в подгруппах статистически значимых различий данного показателя не было ( $p=0,444$ ). Средний срок беременности на момент наступления заболевания в основной группе составил  $(29,98 \pm 1,44)$  недель, в группе контроля  $(29,83 \pm 1,43)$  недель ( $p=0,564$ ). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

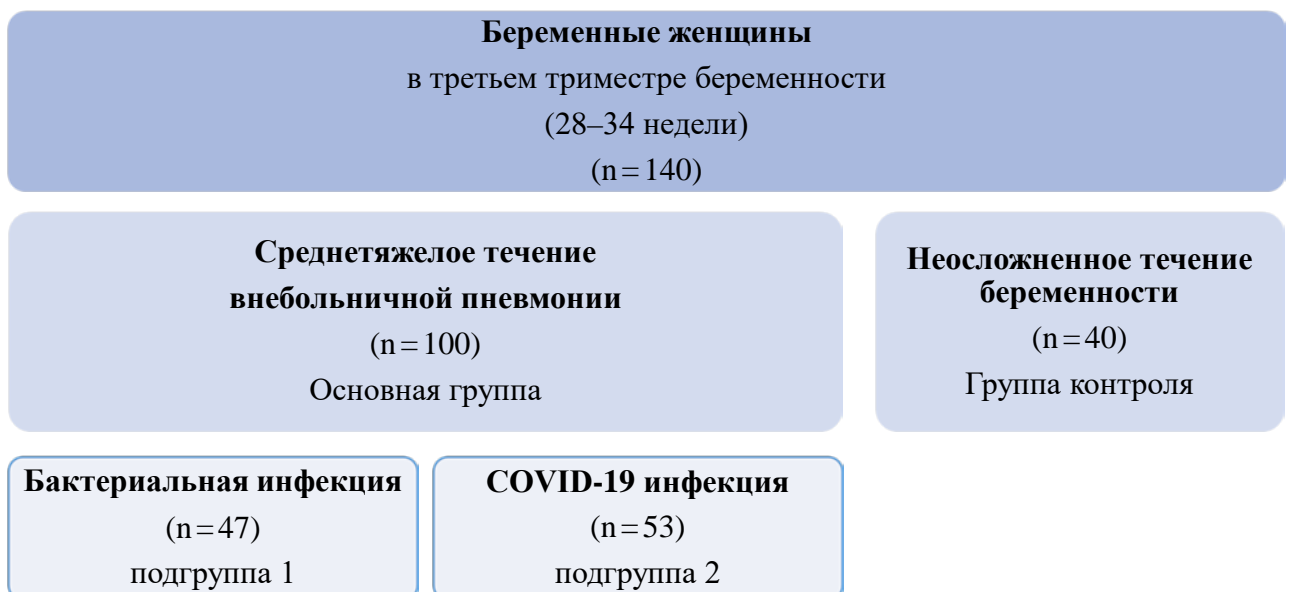


Рисунок 1. Дизайн исследования.



Индекс массы тела (ИМТ) у 11 (11 %) беременных женщин в основной группе соответствовал избыточной массе тела (ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) и 89 (89 %) нормальной массе тела (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>), в контрольной группе — у 4 (10 %) и 36 (90 %) соответственно. В подгруппах статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В таблице 1 представлена структура соматических заболеваний у беременных в исследуемых группах.

Таблица 1 — Структура экстрагенитальной патологии у исследуемых беременных

Соматическая патология	Код МКБ-10	Подгруппа 1 (n = 47)		Подгруппа 2 (n = 53)		Группа контроля (n = 40)		$p_1$	$p_2$
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Хронический тонзиллит	J35.0	4	8,51	5	9,43	5	12,50	>0,05	
Хронический верхнечелюстной синусит	J31.0	5	10,64	5	9,43	6	15,00	>0,05	
Хронический гастрит	K29	8	17,02	7	13,21	9	22,50	>0,05	
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	N11	11	23,40	10	18,87	11	27,5	>0,05	
Миопия	H52.1	9	19,15	9	16,98	4	10	>0,05	
Примечание: $p_1$ — значимость различий при сравнении подгруппы беременных женщин с бактериальной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_2$ — значимость различий при сравнении подгруппы беременных женщин с COVID-19-ассоциированной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности. ВП — внебольничная пневмония.									

Значимых различий в структуре соматической патологии между обследуемыми беременными женщинами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Средний возраст наступления менархе у женщин в основной группе составил ( $11,86 \pm 0,93$ ) года, в группе контроля — ( $11,78 \pm 0,94$ ) года, по подгруппам достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Все женщины,

участвующие в исследовании, имели регулярный менструальный цикл в анамнезе.

Анализ анамнестических данных также не выявил статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости медицинских аборт (O04.9). У женщин в основной группе аборты в анамнезе были у 20 (20 %) исследуемых, в группе контроля — у 6 (15 %) женщин ( $p > 0,05$ ).

Общее число беременностей и родов в анамнезе у женщин в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Общее число беременностей и родов у женщин исследуемых групп

Число беременностей и родов	Подгруппа 1 (n = 47)		Подгруппа 2 (n = 53)		Группа контроля (n = 40)		$p_1$	$p_2$
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Текущая беременность — первая	20	42,55	28	52,83	19	47,50	>0,05	
Вторая и более беременность	27	57,45	25	47,17	21	52,50	>0,05	
Роды в срок в анамнезе	16	34,04	17	32,08	18	45,00	>0,05	
Кесарево сечение в анамнезе	4	8,51	4	7,55	5	12,50	>0,05	
Внематочная беременность в анамнезе	4	8,51	4	7,55	0	0	-	>0,05

Примечание:  $p_1$  — значимость различий при сравнении подгруппы беременных женщин с бактериальной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности;  $p_2$  — значимость различий при сравнении подгруппы беременных женщин с COVID-19-ассоциированной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности. ВП — внебольничная пневмония.

У всех исследуемых женщин настоящая беременность наступила спонтанно, без прегравидарной подготовки.

Таким образом, в исследуемых группах все беременные по большинству анамнестических данных были сопоставимы.

Этиология возбудителей внебольничной пневмонии в подгруппе 1 представлена на рисунке 2. Среди исследуемых женщин подгруппы у 20 (42,55 %) при бактериологическом исследовании мокроты диагностировался один из основных возбудителей заболеваний верхних и нижних дыхательных путей — бактерии *Streptococcus pneumoniae*, тогда как ассоциация неспецифических возбудителей, такие как род грамотрицательных бактерий *Neisseria* и грамположительные бактерии *Streptococcus viridians* выявлены у 22 исследуемых (46,81 %), *Streptococcus epidermidis* обнаружен у 5 (10,64 %).

У всех участниц подгруппы 2 в мазках носоглотки и/или ротоглотки методом ПЦР определялся возбудитель COVID-19 — SARS-CoV-2.

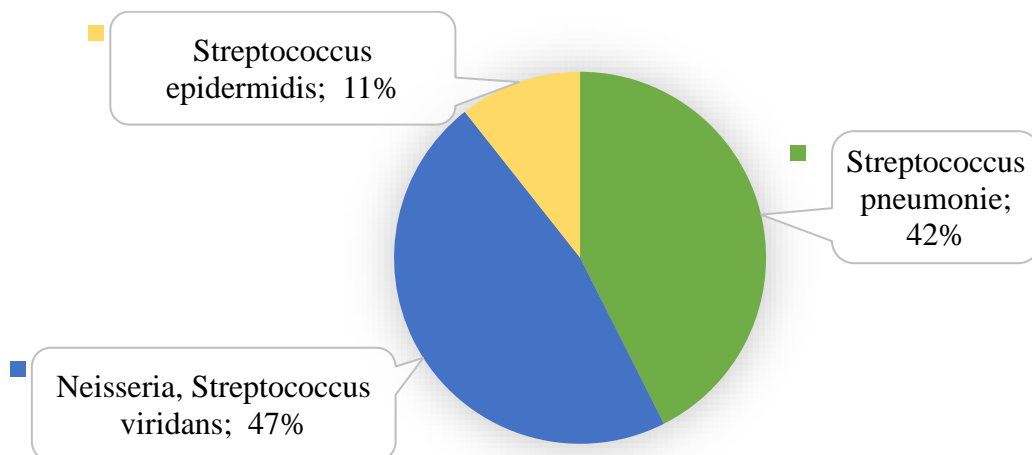


Рисунок 2. Распределение возбудителей бактериальной внебольничной пневмонии у беременных женщин в третьем триместре беременности.

Частота и структура симптомов и признаков внебольничной пневмонии в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Дыхательная недостаточность (ДН) I и II степени одинаково часто выявлялась в исследуемых подгруппах и в подгруппе 1 была у 28 (59,57 %), в подгруппе 2 — у 34 (64,15 %) исследуемых женщин ( $p > 0,05$ ) (таблица 3). По

частоте распределения ДН I и ДН II среди беременных женщин в подгруппе 1 и в подгруппе 2 также отсутствовали значимые различия ( $p>0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3 — Частота и структура симптомов и признаков внебольничной пневмонии в исследуемых подгруппах

Характеристики	Подгруппа 1		Подгруппа 2		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
Размер выборки	47		53		
Частота	абс.	%	абс.	%	
Дыхательная недостаточность:					
отсутствует	19	40,43	19	35,85	>0,05
I степень	15	31,91	15	28,30	>0,05
II степень	13	27,66	19	35,85	>0,05
Всего (I и II степень)	28	59,57	34	64,15	>0,05
Показатели термометрии:					
<37 °С	0	0	4	7,55	>0,05
37,0 – 37,9 °С	23	48,94	25	47,17	>0,05
38,0 – 38,9 °С	15	31,91	20	37,74	>0,05
39,0 – 40,0 °С	9	19,15	4	7,55	>0,05
Сухой кашель	24	51,06	40	75,47	<0,01
Влажный кашель	16	34,04	0	0	<0,001
Чувство заложенности в грудной клетке	22	46,81	11	20,75	<0,01
Слабость, утомляемость	27	57,45	32	60,38	>0,05
Отсутствие обоняния, вкуса	0	0	25	47,17	<0,001
Миалгии	3	6,38	34	64,15	<0,001
Озноб	11	23,40	3	5,66	<0,05
Одышка	28	59,57	34	64,15	>0,05
Хрипы при аускультации	25	53,19	6	11,32	<0,001
Локализация изменений по данным рентгенологических методов исследования:					
одностороннее поражение	39	82,98	0	0	<0,001
двустороннее поражение	8	17,02	53	100	<0,001
Примечание: <i>p</i> — значимость различий между показателями в подгруппе с бактериальной ВП и в подгруппе с COVID-19-ассоциированной ВП. ВП — внебольничная пневмония.					

По данным термометрии субфебрильная температура (37,0–37,9 °С) в подгруппе 1 встречалась с частотой, сопоставимой с таковой в подгруппе 2, соответственно у 23 (48,94%) и у 25 (47,17%) исследуемых женщин ( $p>0,05$ ). Повышение температуры до фебрильных значений (38,0–38,9 °С) и

пиретическая лихорадка (39,0–40,0 °C) также одинаково часто встречались среди исследуемых женщин в основной группе ( $p > 0,05$  соответственно).

Сухой кашель в подгруппе 1 был у 24 (51,06 %) исследуемых женщин, что в 1,48 раза чаще ( $p < 0,01$ ), чем в подгруппе 2, количество которых составило 40 (75,47 %). Влажный кашель был характерным признаком в подгруппе 1 и выявлялся у 16 (34,04 %) исследуемых женщин ( $p < 0,001$ ).

Чувство заложенности в грудной клетке выявлялось у 22 (46,81 %) исследуемых женщин в подгруппе 1, что в 2,26 раза чаще ( $p < 0,01$ ), чем среди исследуемых женщин в подгруппе 2, количество которых составило 11 (20,75 %).

Слабость и утомляемость одинаково часто выявлялись среди исследуемых женщин в подгруппе 1 и в подгруппе 2 ( $p > 0,05$ ). Их число соответственно составило 27 (57,45 %) и 32 (60,38 %).

Отсутствие обоняния и вкуса было характерным симптомом для подгруппы 2, выявляемом у 25 (47,17 %) исследуемых женщин.

Миалгии были чаще в подгруппе 1 и выявлялись у 34 (64,15 %) исследуемых женщин, что в 10 раз чаще, чем среди исследуемых женщин в подгруппе 2, количество которых составило 3 (6,38 %) ( $p < 0,001$ ).

Озноб в 1 подгруппе являлся жалобой для 11 (23,40 %) исследуемых женщин, в то время как среди исследуемых женщин в подгруппе 2 симптом встречался у 3 (5,66 %), что в 4,13 раза реже ( $p < 0,05$ ).

Одышка в подгруппе 1 встречалась с частотой, сопоставимой с таковой в подгруппе 2 ( $p > 0,05$ ), соответственно у 28 (59,57 %) и у 34 (64,15 %) исследуемых женщин.

Хрипы при аускультации лёгких при физикальном обследовании в подгруппе 1 были у 25 (53,19 %) исследуемых женщин, что в 4,70 раза чаще ( $p < 0,001$ ), чем среди исследуемых женщин в подгруппе 2, количество которых составило 6 (11,32 %).

По данным рентгенологических методов исследования (рентгенография органов грудной клетки) в подгруппе 1 поражение являлось односторонним у

39 (82,98%) исследуемых женщин, у 8 (17,02%) носило двусторонний характер. В подгруппе 2 поражение органов грудной клетки было двусторонним, объём изменений лёгочной ткани составил  $(32,89 \pm 3,50)$  %, что соответствовало среднетяжёлой (КТ-2) степени.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Стандартные общеклинические методы обследования**

1. При анализе анамнеза внимание уделялось наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии, сахарному диабету, сведениям о принимаемых лекарственных средствах. Выяснялись перенесенные в детстве инфекционные заболевания и сопутствующая соматическая патология, возраст наступления менархе и характер его становления, нарушения менструального цикла, перенесенные гинекологические заболевания, объём лечения и реабилитации, хирургические вмешательства. Изучался акушерский анамнез: паритет родов, сведения о каждой из предшествующих беременностях — исход для матери и плода, течение родов, послеродового периода, оперативные вмешательства.

2. Жалобы (клинические проявления внебольничной пневмонии).

3. Общее физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы. Определяли тип телосложения, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), оценивалось состояние кожного покрова и видимых слизистых оболочек, проводили стандартный онкоосмотр. Для оценки степени ожирения вычислялся ИМТ по формуле (А. Кетле, 1869):  $ИМТ = m/h^2$ , где  $m$  — масса тела в килограммах,  $h$  — рост в метрах. Показатели ИМТ интерпретировались в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2018), где  $ИМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup> — избыточный вес,  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> — ожирение.

4. Осмотр акушером-гинекологом. Включал измерение размеров таза, осмотр и пальпацию молочных желез, осмотр наружных половых органов, оценку состояния слизистой оболочки влагалища, шейки матки, наличие рубцовых, трофических изменений, высыпаний и язвенных поражений, качественную и количественную характеристику выделений, бимануальное исследование (при отсутствии противопоказаний), забор мазков на морфологическое и цитологическое исследование, бактериологический посев из цервикального канала.

5. Клинико-лабораторное обследование: определение группы крови и резус-принадлежности, клинический анализ крови и биохимические исследования крови, анализ крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), HBs-антиген, антитела к вирусу гепатита С, определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, исследование системы гемостаза, клинический анализ мочи, иммунный статус и гормональный профиль крови, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала шейки матки и влагалища, ПЦР — диагностика инфекций, передающихся половым путем, на наличие ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, цитомегаловируса (ЦМВ), хламидий, уреаплазм, микоплазм.

6. Ультразвуковое исследование органов малого таза.

7. Консультация узких специалистов (терапевт, оториноларинголог, окулист, стоматолог и врачи других специальностей по показаниям).

Обследование беременных женщин было проведено в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», утверждённым приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. № 1130н.

Все дети в родильном отделении были оценены по шкале Апгар, состояние новорожденных оценивали по общепринятым клиническим методам. Оценку физического развития новорожденных проводили перцентильным методом.

Обследование новорождённых проводилось в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «неонатология», утверждённым Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н.

### **2.2.2. Лабораторные методы исследования**

У исследуемых женщин образцы крови были взяты в момент госпитализации.

1. Для **клинического анализа крови (КАК) и морфологического исследования эритроцитов** в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в качестве наполнителя забиралась капиллярная кровь. Время исследования крови находилось в интервале от 30 минут до 4 часов после взятия. Непосредственно перед исследованием кровь тщательно перемешивалась в течение нескольких минут для равномерного распределения форменных элементов в плазме.

Клинический анализ крови проводился при комнатной температуре на автоматическом гематологическом анализаторе «Medonic M» (Швейцария).

Приготовление мазков крови производилось не позднее 1 часа после взятия крови. Морфология эритроцитов изучалась на компьютерной цитометрической установке — аппаратно-программном комплексе определения фотометрических параметров клеток крови «Мекос Ц» (Россия). Протокол метода описан далее. Каплю свежей крови помещали на стёкла МиниМед (стекло предметное СП-7101 со шлифованными краями), которые размещались в центрифуге DiffApin Slide Spinner модели M700-10 (США). Мазок изготавливался в течение 3 с после запуска центрифуги, что давало возможность получить на стекле монослой эритроцитов. Неокрашенные мазки помещали под микроскоп «Мекос Ц» для последующего изучения и получения морфометрических параметров эритроцитов.

Структурно-функциональная характеристика мембран эритроцитов оценивалась по классификации, предложенной Г. И. Козинец и соавт. [37]. Для



детального анализа изменения поверхностной архитектоники эритроцитов рассчитывался ряд индексов: индекс трансформации (ИТ) — количественная оценка соотношения патологических и нормальных форм эритроцитов,  $ИТ = (ОД \% + НД \% ) / Д \%$ ; индекс обратимой трансформации (ИОТ),  $ИОТ = ОД \% / Д \%$ ; индекс необратимой трансформации (ИНОТ),  $ИНОТ = НД \% / Д \%$  (Д — дискоциты, НД — необратимые дискоциты, ОД — обратимые дискоциты).

2. Для проведения **иммуноферментного анализа (ИФА)** получали венозную кровь в вакуумную пробирку с ЭДТА, набирали методом венепункции. Для получения сыворотки пробирки с собранной кровью инкубировались на столе в течение 30 мин при комнатной температуре до полного образования сгустка. Для отделения сыворотки от форменных элементов кровь центрифугировалась после образования сгустка при 1300g в течение 10 минут. Транспортировка в лабораторию производилась в контейнере с хладогеном. Полученная сыворотка при необходимости хранилась в холодильнике при температуре (+2) – (+4) °С не более суток.

С целью определения в сыворотке крови HIF-1 $\alpha$  методом ИФА использовалась тест-система «VCM Diagnostics» (Австрия). Исследования производились согласно протоколам для постановки ИФА от производителя.

Принцип данных тест-систем заключается в том, что антитела, специфичные к HIF-1 $\alpha$ , сорбированы в ячейках планшета. При внесении контрольных образцов сыворотки крови происходит связывание с антителами в лунках планшета с образованием ферментного комплекса. Несвязанные материалы удаляются при отмывке, после которой добавляется субстратный раствор, взаимодействующий с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора.

Регистрацию результатов ИФА проводили на аппарате ридер «StatFax 2100» (США) при длине волны 450 нм, длина сравнения 620 нм. Интенсивность окраски, измеренная при указанной длине волны, была прямо пропорциональна содержанию концентрации HIF-1 $\alpha$  в образцах.

3. Для сбора образцов венозной крови с целью проведения исследований **кислотно-щелочного состояния и газов венозной крови** (pH, PvCO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>, BE), **метаболитов венозной крови** (Lac), **оксиметрии и фракций гемоглобина венозной крови** (SvO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>Hb, COHb, MetHb, HHb) использовались шприцы-пробирки Monovette (Sarstedt AG&Co., Германия), содержащие литий-гепарин: после пункции вены шприц заполнялся аспирационным способом до отметки 2 мл для достижения оптимальной концентрации антикоагулянта в образце. Из шприца удалялся весь воздух и содержимое тщательно перемешивалось поворотом шприца не менее 3–5 раз и перекачиванием между ладонями не менее 15 секунд, проверялось отсутствие коагуляции. Образцы взятой крови транспортировались и хранились при комнатной температуре. Исследование проводилось немедленно (в течение 15 минут или меньше) с момента забора венозной крови, использовался высокоэффективный анализатор газов крови GEM Premier 4000 (Instrumentation Laboratory, США).

**Молекулярно-биологический метод исследования.** С целью определения РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в качестве образцов использовался биоматериал, полученный из респираторного тракта: назофарингеальные мазки и мазки из ротоглотки. Качественное определение РНК SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выполнялось с использованием амплификатора Bio-Rad Real-Time CFX96 (Bio-Rad Laboratories Inc., США). Все исследования проводились в соответствии с инструкциями к прибору.

**Микробиологическое исследование.** Пациенткам выполнялся посев мокроты, забор которой осуществлялся в стерильную ёмкость, с последующей идентификацией обнаруженных микроорганизмов. В дополнение к этому применяли питательные среды CHROMagar Orientation фирмы изготовителя (CHROMagar, Франция). Посев исследуемого материала на питательные среды осуществляли калиброванной петлей диаметром 6 мм из разведения

1:10 по методу Lindsey. Далее инкубировался в течение 24–48 часов при температуре 37 °С. После инкубации проводилось изучение роста бактерий с оценкой культуральных свойств выросших колоний. У окрашенных по методу Грама микроорганизмов определяли морфологические и тинкториальные свойства.

### **2.2.3. Лучевые методы исследования**

Состояние плода оценивали по данным ультразвукового исследования (УЗИ) маточно-плацентарно-плодового кровотока — доплерографического исследования, УЗИ плода и плаценты, которые проводили ультразвуковой системой высокого класса Voluson 730 Expert (General Electric Healthcare, США) с использованием мультимодального микроконвексного вагинального датчика General Electric IC5-9H (3,7–9,3 МГц) и/или мультимодального абдоминального конвексного ультразвукового датчика General Electric 4C-A (1,5–4,6 МГц).

Состояние гемодинамики фетоплацентарного комплекса изучалось с помощью доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода на 28–34 неделях беременности. Доплерографическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока включало в себя оценку кровотока в маточных артериях с двух сторон, артерии пуповины, средней мозговой артерии (СМА). Для анализа кровообращения в данных сосудах использовался общепринятый метод вычисления пульсационного индекса (ПИ), отражающий отношение разности пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока к усредненной по времени максимальной скорости кровотока.

Для оценки компенсаторных возможностей плода использовалось церебро-плацентарное отношение (ЦПО), как показатель гипоксических

расстройств. ЦПО рассчитывали по данным доплерометрии как отношение пульсационного индекса СМА к пульсационному индексу артерии пуповины.

Рентгенографию у пациенток с бактериальной ВП выполняли на цифровом рентгенографическом аппарате «КАРС»-БКС2 (ООО «МедТех», Россия) в прямой и боковой стандартных проекциях.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки пациенткам с верифицированным SARS-CoV-2 проводилась на рентгеновском спиральном компьютерном томографе Optima 660 (General Electric Medical Systems, США).

### 2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Ввод и анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics 23.0 (США) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Непрерывные величины представлены как средние и стандартные отклонения в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение, при соответствии нормальному закону распределения. Категориальные данные представлены в виде долей, частот и процентов.

С целью проверки равенства средних значений в двух выборках использовали t-критерий Стьюдента (Student's t-test). Для оценки равенства дисперсий между независимыми выборками применяли точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (Pearson's chi-squared test), при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10, использовался критерий с поправкой  $\chi^2$  Йейтса (Yates's correction for continuity). Анализ относительных рисков (ОР) проводился с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ДИ). Показатель ОР сравнивался с 1 для определения характера связи фактора и исхода: ОР = 1 —

исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом);  $OR > 1$  — фактор повышает частоту исходов (прямая связь);  $OR < 1$  — фактор снижает вероятность исхода (обратная связь). Оценку 95 % доверительных интервалов для частот и долей осуществляли методом Уилсона (Wilson score interval methods) с поправкой на непрерывность, при подсчёте использовался калькулятор, предложенный порталом Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (The Confidence Interval of a Proportion, URL: <http://vassarstats.net/prop1.html>). В случае если оба значения — и нижней, и верхней границ ДИ — находились по одну сторону от 1, не включая 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ . Если нижняя граница 95 % ДИ меньше 1, а верхняя — больше, то делался вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода независимо от величины показателя  $OR$  ( $p > 0,05$ ).

Подсчёт 95 % ДИ для среднего значения осуществлялся по следующей формуле:  $95\% CI_{mean} = M \pm t \times m$ , где  $M$  — среднее значение;  $t$  — значение критерия Стьюдента, соответствующее выбранному уровню статистической значимости и числу степеней свободы;  $m$  — стандартная ошибка среднего значения (число степеней свободы равно  $n - 1$ , где  $n$  — это число объектов исследования в выборке).

Анализ внутригрупповой взаимосвязи признаков проводился методом корреляционного анализа Пирсона (Pearson's Correlation). Линейный коэффициент корреляции ( $r$ ) оценивали:  $r = 1$  — зависимость очень сильная;  $r > 0,7$  — высокая зависимость;  $r > (0,4-0,7)$  — средняя зависимость;  $r > (0,05-0,4)$  — слабая зависимость;  $r < 0,05$  — зависимость отсутствует. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Корреляционные сети создавались, визуализировались и исследовались с использованием Metscape 3.1.3 (США) — приложения к программной платформе с открытым исходным кодом Cytoscape 3.9.1 (США).

Дискриминантный анализ (многофакторный математический анализ с выявлением наиболее весомых показателей ранга их информативности по F-критерию Фишера (F-test) и веса каждого показателя) проводился с использованием методов математического моделирования и описательной статистики для получения дискриминантных уравнений.

Наряду с дискриминантным анализом для оценки качества прогностических моделей использовали ROC (receiver operating characteristic)-анализ. Определяли площадь под кривой ROC AUC (Area under ROC) и проводили расчёт чувствительности и специфичности. При AUC, составляющем от 0,9 до 1 отмечали отличное качество модели, от 0,8 до 0,9 — очень хорошее, от 0,7 до 0,8 — хорошее, от 0,6 до 0,7 — среднее, от 0,5 до 0,6 — неудовлетворительное.

### ГЛАВА 3. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЯ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ (COVID-19) ЭТИОЛОГИИ

#### 3.1. Состояние кислородного статуса крови и закономерности нарушений у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии

По результатам проведенных исследований, представленных в таблице 4, выявлено, что у беременных женщин со среднетяжелой бактериальной внебольничной пневмонией (подгруппа 1) выявлялось увеличение в сыворотке крови показателей основного регулятора клеточного потребления кислорода в ответ на гипоксию — индуцированного гипоксией фактора (HIF)-1 $\alpha$  в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы контроля.

У беременных женщин со среднетяжелой вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией (подгруппа 2) показатели HIF-1 $\alpha$  были выше в 2,28 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели HIF-1 $\alpha$  в подгруппе 2 были выше в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), чем в подгруппе 1.

Выявленные изменения в показателях HIF-1 $\alpha$  в исследуемых подгруппах могли указывать на степень выраженности кислородного дисбаланса, что подтверждалось при дальнейшем анализе результатов.

В подгруппе 1 выявлено статистически значимое уменьшение показателей сатурации венозной крови кислородом (SvO<sub>2</sub>) в 1,17 раза ( $p < 0,01$ ) и парциального напряжения кислорода крови (PvO<sub>2</sub>) в 1,1 ( $p < 0,05$ ) относительно группы контроля.

Более выраженные отклонения в показателях отмечались в подгруппе 2. Значения SvO<sub>2</sub> и PvO<sub>2</sub> были ниже соответственно в 1,23 раза ( $p < 0,001$ ) и в 1,15 раза ( $p < 0,01$ ), чем группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели SvO<sub>2</sub> и PvO<sub>2</sub> в подгруппе 2 были ниже, чем в подгруппе 1 соответственно в 1,05 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,06 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4 — Кислородный статус крови и показатели HIF-1 $\alpha$  в исследуемых группах, M  $\pm$  SD

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	<i>p</i>
Размер выборки	47	53	40	
HIF-1 $\alpha$ , нг/мл	6,04 $\pm$ 0,32	7,24 $\pm$ 0,39	3,18 $\pm$ 0,15	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
SvO <sub>2</sub> , %	83,24 $\pm$ 5,82	79,36 $\pm$ 1,09	97,40 $\pm$ 0,22	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
PvO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	42,59 $\pm$ 1,37	40,04 $\pm$ 1,03	46,03 $\pm$ 0,72	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_{1-2} < 0,05$
Примечание: $p_1$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с бактериальной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_2$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с COVID-19-ассоциированной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_{1-2}$ — значимость различий между показателями подгрупп беременных с бактериальной и с COVID-19-ассоциированной ВП. ВП — внебольничная пневмония.				

Кислородный дисбаланс и напряжение компенсаторных механизмов, обусловленные повышением содержания регуляторного белка HIF-1 $\alpha$ , более выраженные в подгруппе 2, чем в подгруппе 1, указывали на нарушение кислородного обмена, что подтверждалось корреляционными взаимосвязями (рисунки 3 и 4).

В подгруппах 1 и 2 выявлены обратные умеренные связи между показателями HIF-1 $\alpha$ , SvO<sub>2</sub> и PvO<sub>2</sub>. При этом в подгруппе 2 теснота корреляционных связей была более значимой, чем в подгруппе 1, что подтверждало предположение о напряженности механизмов компенсации в ответ на формируемый гипоксический стимул в зависимости от этиологии заболевания.



В подгруппе 1 выявлены средние обратные корреляции в парах HIF-1 $\alpha$  — SvO<sub>2</sub> ( $r = -0,49, p < 0,01$ ), PvO<sub>2</sub> ( $r = -0,51, p < 0,01$ ) (рисунок 2); в подгруппе 2 высокие обратные корреляции в парах HIF-1 $\alpha$  — SvO<sub>2</sub> ( $r = -0,71, p < 0,01$ ), PvO<sub>2</sub> ( $r = -0,73, p < 0,01$ ) (рисунок 3).

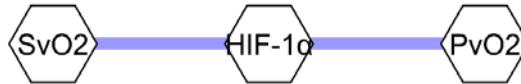


Рисунок 3. Схематическое изображение средней обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r = (-0,4)–(-0,69)$ ) корреляции между показателями регуляторного белка HIF-1 $\alpha$  и параметрами кислородного статуса крови в подгруппе 1. Толщина линий отражает силу корреляционной связи.

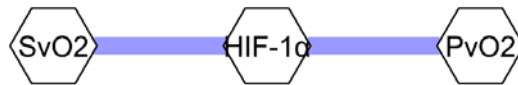


Рисунок 4. Схематическое изображение сильной обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r < -0,7$ ) корреляции между показателями регуляторного белка HIF-1 $\alpha$  и параметрами кислородного статуса в подгруппе 2. Толщина линий отражает силу корреляционной связи.

Согласно полученным в ходе исследования результатам, можно заключить, что нарушения кислородного статуса крови у беременных женщин со среднетяжелым течением внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности зависят от этиологии заболевания и характеризуются уменьшением показателей насыщения и парциального напряжения кислородом крови, компенсаторным увеличением содержания гипоксического фактора HIF-1 $\alpha$ , более выраженным при вирусной (COVID-

19) инфекции, чем бактериальной, что может являться прогностическим признаком гипоксических нарушений.

### **3.2. Состояние гемического компонента крови у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии**

Дальнейшие исследования показали, что системная гипоксия у беременных женщин со среднетяжелым течением бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией в третьем триместре беременности формировалась преимущественно за счёт нарушений гемического компонента, что проявлялось в изменении количества и функциональных свойств гемоглобина (таблица 5).

В подгруппе 1 показатели общего гемоглобина (HGB) были ниже в 1,11 раза ( $p < 0,05$ ), а в подгруппе 2 — в 1,22 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели HGB в подгруппе 2 были ниже, чем в подгруппе 1 в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ).

Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (mean corpuscular hemoglobin, MCH) в подгруппе 1 не изменялось относительно значений группы контроля ( $p > 0,05$ ). В подгруппе 2 показатели MCH были выше в 1,14 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели MCH в подгруппе 2 были выше в 1,14 раза ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе 1.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) в подгруппе 1 значимо не изменялась ( $p > 0,05$ ), в подгруппе 2 была выше в 1,25 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели MCHC в подгруппе 2 были выше в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), чем в подгруппе 1.

Таблица 5 — Качественный и количественный состав гемоглобина в крови в исследуемых группах,  $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	<i>p</i>
Размер выборки	47	53	40	
HGB, г/л	110,02 ± 3,07	100,42 ± 4,30	122,53 ± 2,22	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
МСН, пг	28,96 ± 1,41	33,14 ± 1,82	29,21 ± 1,41	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
МСНС, г/дл	29,63 ± 1,01	41,46 ± 3,93	33,26 ± 1,99	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
O <sub>2</sub> Hb, %	80,91 ± 3,55	77,36 ± 2,76	96,71 ± 0,51	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
metHb, %	1,37 ± 0,09	1,52 ± 0,11	0,89 ± 0,04	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
COHb, %	0,78 ± 0,12	0,95 ± 0,17	0,58 ± 0,13	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
HHb, %	16,93 ± 3,30	20,17 ± 2,49	1,82 ± 0,37	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,01$
Примечание: $p_1$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с бактериальной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_2$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с COVID-19-ассоциированной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_{1-2}$ — значимость различий между показателями подгрупп беременных с бактериальной и с COVID-19-ассоциированной ВП. ВП — внебольничная пневмония.				

При анализе фракционного состава гемоглобина в подгруппе 1 выявлена его гетерогенность, которая проявлялась в уменьшении показателей оксигемоглобина (HbO<sub>2</sub>) в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), увеличении содержания метгемоглобина (metHb) в 1,54 раза ( $p < 0,001$ ), карбоксигемоглобина (COHb) — в 1,34 раза ( $p < 0,001$ ), дезоксигемоглобина (HHb) — в 9,3 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля.

В подгруппе 2 показатели  $\text{HbO}_2$  были ниже в 1,25 раза ( $p < 0,001$ ),  $\text{metHb}$  выше в 1,71 раз ( $p < 0,001$ ),  $\text{COHb}$  — в 1,64 раза ( $p < 0,001$ ),  $\text{HHb}$  — в 11,08 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели  $\text{HbO}_2$  в подгруппе 2 были ниже в 1,05 раза ( $p < 0,05$ ), показатели  $\text{metHb}$  выше в 1,11 раза ( $p < 0,05$ ),  $\text{COHb}$  — в 1,22 раза ( $p < 0,001$ ), а  $\text{HHb}$  — в 1,19 раз ( $p < 0,01$ ), чем в подгруппе 1, что указывало на напряженность в системе адаптации к гипоксии при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии.

Подтверждением явилось выявление различной по силе тесноты связей между показателями регуляторного белка HIF-1 $\alpha$ , параметрами кислородного гомеостаза и фракционным составом гемоглобина в исследуемых подгруппах (рисунки 4 и 5). В подгруппе 2 сила связей между исследуемыми параметрами была более значима.

В подгруппе 1 корреляции в парах были следующими (рисунок 4):

- высокие прямые корреляции  $\text{HGB} — \text{O}_2\text{Hb}$  ( $r = 0,72, p < 0,01$ );
- высокие обратные корреляции  $\text{HGB} — \text{metHb}$  ( $r = -0,73, p < 0,01$ ),  $\text{COHb}$  ( $r = -0,75, p < 0,01$ ),  $\text{HHb}$  ( $r = -0,73, p < 0,01$ );
- средние обратные корреляции  $\text{HIF-1}\alpha — \text{HGB}$  ( $r = -0,59, p < 0,01$ ),  $\text{O}_2\text{Hb}$  ( $r = -0,54, p < 0,01$ );  $\text{SvO}_2 — \text{metHb}$  ( $r = -0,63, p < 0,01$ ),  $\text{COHb}$  ( $r = -0,66, p < 0,01$ ),  $\text{HHb}$  ( $r = -0,63, p < 0,01$ );  $\text{PvO}_2 — \text{metHb}$  ( $r = -0,64, p < 0,01$ ),  $\text{COHb}$  ( $r = -0,69, p < 0,01$ ),  $\text{HHb}$  ( $r = -0,63, p < 0,01$ );
- средние прямые корреляции  $\text{HIF-1}\alpha — \text{metHb}$  ( $r = 0,59, p < 0,01$ ),  $\text{COHb}$  ( $r = 0,52, p < 0,01$ ),  $\text{HHb}$  ( $r = 0,54, p < 0,01$ );  $\text{SvO}_2 — \text{HGB}$  ( $r = 0,64, p < 0,01$ ),  $\text{O}_2\text{Hb}$  ( $r = 0,64, p < 0,01$ );  $\text{PvO}_2 — \text{HGB}$  ( $r = 0,64, p < 0,01$ ),  $\text{O}_2\text{Hb}$  ( $r = 0,64, p < 0,01$ ).

В подгруппе 2 корреляции в парах были следующими (рисунок 5):

- высокие прямые корреляции  $\text{HGB} — \text{O}_2\text{Hb}$  ( $r = 0,77, p < 0,01$ );  $\text{SvO}_2 — \text{HGB}$  ( $r = 0,77, p < 0,01$ ),  $\text{O}_2\text{Hb}$  ( $r = 0,75, p < 0,01$ );  $\text{PvO}_2 — \text{HGB}$  ( $r = 0,76, p < 0,01$ ),  $\text{O}_2\text{Hb}$  ( $r = 0,75, p < 0,01$ );

- высокие обратные корреляции HGB — metHb ( $r = -0,78, p < 0,01$ ), COHb ( $r = -0,78, p < 0,01$ ), HHb ( $r = -0,77, p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — metHb ( $r = -0,78, p < 0,01$ ), COHb ( $r = -0,75, p < 0,01$ ), HHb ( $r = -0,74, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — metHb ( $r = -0,78, p < 0,01$ ), COHb ( $r = -0,74, p < 0,01$ ), HHb ( $r = -0,73, p < 0,01$ );
- средние прямые корреляции HIF-1 $\alpha$  — metHb ( $r = 0,61, p < 0,01$ ), COHb ( $r = 0,57, p < 0,01$ ), HHb ( $r = 0,55, p < 0,01$ );
- средние обратные корреляции HIF-1 $\alpha$  — HGB ( $r = -0,59, p < 0,01$ ), O<sub>2</sub>Hb ( $r = -0,55, p < 0,01$ ).

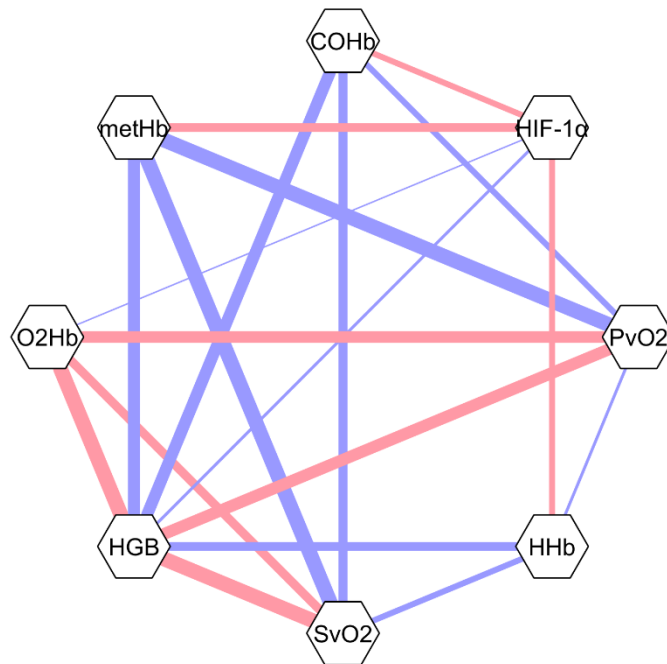


Рисунок 4. Схематическое изображение высокой прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r > 0,7$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r < -0,7$ ), средней прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r = 0,4-0,69$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r = (-0,4)-(-0,69)$ ) корреляций между показателями регуляторного белка HIF-1 $\alpha$ , параметрами кислородного гомеостаза и фракционным составом гемоглобина в подгруппе 1. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи.

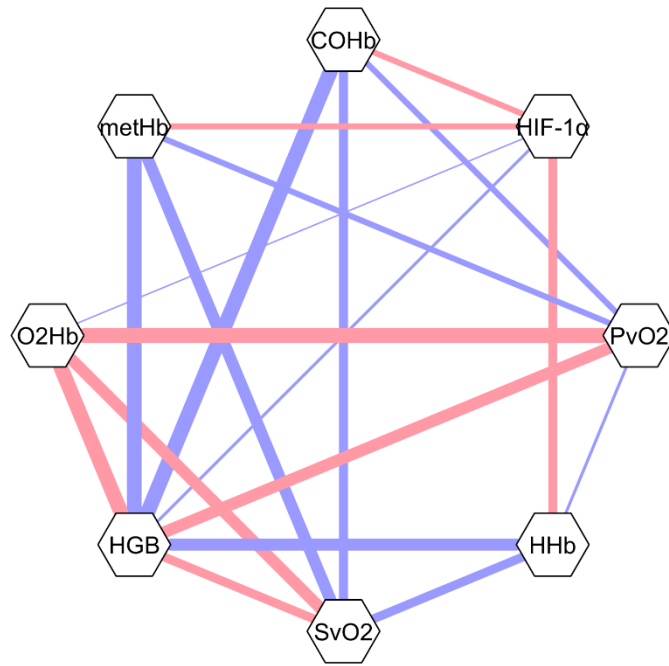


Рисунок 5. Схематическое изображение высокой прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r > 0,7$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r < -0,7$ ), средней прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r = 0,4-0,69$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r = (-0,4)-(-0,69)$ ) корреляции между показателями регуляторного белка HIF-1 $\alpha$ , параметрами кислородного гомеостаза и фракционным составом гемоглобина в подгруппе 2. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у беременных женщин со среднетяжелым течением бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией в третьем триместре беременности имеются существенные различия в показателях гемоглобина и его функционально неактивных производных форм, обуславливающих недостаточность обмена кислородом и его дефицит в тканях.

### **3.3. Сравнительный анализ показателей эритроцитов крови и их морфологических форм у беременных с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии**

С целью дальнейшей оценки закономерностей развития гипоксемии и системной гипоксии нами проводился сравнительный анализ основных лабораторных показателей эритроцитов и их морфологических форм у беременных женщин со среднетяжелым течением бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности. Результаты исследования представлены в таблице 6.

Согласно результатам, в подгруппе 1 общее количество эритроцитов в крови (red blood cell, RBC) было ниже в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), в подгруппе 2 — в 1,35 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении RBC в подгруппе 2 были ниже в 1,23 раза ( $p < 0,001$ ), чем в подгруппе 1.

Показатели гематокрита (HCT) в подгруппе 1 статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ ), в подгруппе 2 были в 1,48 раза ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели HCT в подгруппе 2 были ниже в 1,47 раза ( $p < 0,001$ ), чем в 1 подгруппе.

Показатели среднего объёма эритроцитов (mean corpuscular volume, MCV) в подгруппе 1 были выше в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), а в подгруппе 2 ниже в 1,06 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели MCV в подгруппе 2 были в 1,18 раза ниже ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе 1.

Показатель варибельности эритроцитов по объёму (red blood cell distribution width, RDW), характеризующий степень выраженности анизоцитоза, в подгруппе 1 был выше в 1,28 раза ( $p < 0,001$ ), в подгруппе 2 — в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении в показателях RDW различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 6 — Показатели эритроцитов крови в исследуемых группах,  $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	$p$
Размер выборки	47	53	40	
RBC, $10^{12}/л$	$3,81 \pm 0,25$	$3,11 \pm 0,29$	$4,20 \pm 0,18$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
HCT, %	$37,17 \pm 1,57$	$25,01 \pm 3,33$	$37,01 \pm 2,70$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
MCV, фл	$97,73 \pm 3,66$	$80,24 \pm 3,54$	$88,00 \pm 2,76$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_{1-2} < 0,001$
RDW, %	$16,40 \pm 1,34$	$17,07 \pm 1,01$	$12,18 \pm 1,76$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Примечание: $p_1$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с бактериальной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_2$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с COVID-19-ассоциированной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_{1-2}$ — значимость различий между показателями подгрупп беременных с бактериальной и с COVID-19-ассоциированной ВП. ВП — внебольничная пневмония.				

Морфометрические показатели и их сравнение в исследуемых группах представлены в таблице 7.

В подгруппе 1 количество дискоцитов было ниже в 1,15 раза ( $p < 0,05$ ), в подгруппе 2 — в 1,24 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели дискоцитов в подгруппе 2 были ниже в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе 1.

Гетерогенность морфологических форм эритроцитов в подгруппе 1 характеризовалась увеличением показателей их обратимых клеточных форм эхиноциты и платициты (плоские клеточные формы) и необратимых форм



дакриоциты (каплевидные) и дегенеративные соответственно в 1,79 ( $p < 0,001$ ), 2,10 раза ( $p < 0,001$ ), 1,84 ( $p < 0,001$ ) и 2,25 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы контроля.

Таблица 7 — Показатели морфометрии эритроцитов в исследуемых группах,  $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	$p$
Размер выборки	47	53	40	
Дискоциты, %	$75,56 \pm 1,21$	$70,05 \pm 1,17$	$86,70 \pm 1,31$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
Эхиноциты, %	$4,95 \pm 0,22$	$5,66 \pm 0,10$	$2,77 \pm 1,07$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
Платициты, %	$9,24 \pm 0,45$	$9,31 \pm 0,57$	$4,40 \pm 0,74$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Дакриоциты, %	$2,39 \pm 0,10$	$2,38 \pm 0,30$	$1,30 \pm 0,09$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$
Дегенеративные, %	$10,85 \pm 0,54$	$12,60 \pm 0,55$	$4,83 \pm 0,51$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
Примечание: $p_1$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с бактериальной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_2$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с COVID-19-ассоциированной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_{1-2}$ — значимость различий между показателями подгрупп беременных с бактериальной и с COVID-19-ассоциированной ВП. ВП — внебольничная пневмония.				

В подгруппе 2 увеличение количества эхиноцитов, платицитов, дакриоцитов и дегенеративных форм было более выражено и происходило соответственно в 2,04 раза ( $p < 0,001$ ), 2,12 раза ( $p < 0,001$ ), 1,83 раза ( $p < 0,001$ ) и 2,61 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы контроля.

При внутригрупповом сравнении в подгруппе 2 выявлено увеличение количества эхиноцитов и дегенеративных форм эритроцитов более чем в 1,15

раза ( $p < 0,05$ ) относительно показателей в подгруппе 1. По показателям дакриноцитов и платицитов значимых изменений выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты указывали на более выраженную структурную неоднородность циркулирующих эритроцитов в подгруппе 2 относительно подгруппы 1, что свидетельствовало о меньшей их устойчивости к повреждению и повышенному гемолизу, нарушению микроциркуляции и развитию гипоксического состояния.

Доказательством снижения морфологической устойчивости эритроцитов, обусловленной структурными нарушениями мембраны, явилось увеличение расчётных индексов трансформации в исследуемых группах (таблица 8).

Таблица 8 — Показатели индексов трансформации эритроцитов в исследуемых группах,  $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	$p$
Размер выборки	47	53	40	
Индекс трансформации	$0,363 \pm 0,017$	$0,427 \pm 0,021$	$0,153 \pm 0,013$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,01$
Индекс обратимой трансформации	$0,188 \pm 0,011$	$0,214 \pm 0,017$	$0,083 \pm 0,009$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,01$
Индекс необратимой трансформации	$0,175 \pm 0,013$	$0,214 \pm 0,015$	$0,071 \pm 0,007$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
Примечание: $p_1$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с бактериальной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_2$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с COVID-19-ассоциированной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_{1-2}$ — значимость различий между показателями подгрупп беременных с бактериальной и с COVID-19-ассоциированной ВП. ВП — внебольничная пневмония.				

В подгруппе 1 индекс трансформации (ИТ), индекс обратимой (ИОТ) и необратимой трансформации (ИНОТ) был выше в 2,37 раза ( $p < 0,001$ ), 2,26 раза ( $p < 0,001$ ) и 2,46 раза, в подгруппе 2 — в 2,79 раза ( $p < 0,001$ ), в 2,56 раза ( $p < 0,001$ ) и в 3 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля соответственно.

При внутригрупповом сравнении в подгруппе 2 индекс трансформации, индекс обратимой и необратимой трансформации был выше в 1,18 раза ( $p < 0,01$ ), в 1,14 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,22 раза ( $p < 0,01$ ), чем в подгруппе 1 соответственно. Значения индекса необратимой трансформации в подгруппе 2 превышали расчётные показатели индекса обратимой трансформации эритроцитов в подгруппе 1 в 1,17 раза ( $p < 0,01$ ), что снижало эритроцитарную стойкость и повышало риск патологического гемолиза клеток красной крови.

Доказательством выявленных закономерностей были многомерные внутри-/межсистемные взаимосвязи между регуляторным звеном, представленным HIF-1 $\alpha$ , и признаками, характеризующими морфофункциональное состояние эритроцитов и их гемоглобиновой системы в подгруппах, которые представлены на рисунках 6 и 7. В подгруппе 2 сила связей между исследуемыми показателями была более значима, чем в подгруппе 1.

В подгруппе 1 корреляции в парах были следующими (рисунок 6):

- сильные прямые корреляции RBC — HCT ( $r = 0,76, p < 0,01$ ), SvO<sub>2</sub> ( $r = 0,75, p < 0,01$ ), PvO<sub>2</sub> ( $r = 0,78, p < 0,01$ ); HGB — RBC ( $r = 0,82, p < 0,01$ ); O<sub>2</sub>Hb — RBC ( $r = 0,84, p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — дискоциты ( $r = 0,79, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — дискоциты ( $r = 0,81, p < 0,01$ ); индекс обратимой трансформации — эхиноциты ( $r = 0,74, p < 0,01$ ), индекс необратимой трансформации — дегенеративные формы ( $r = 0,73, p < 0,01$ );

- сильные обратные корреляции RBC — MCV ( $r = -0,73, p < 0,01$ ), RDW ( $r = -0,71, p < 0,01$ ); HGB — MCV ( $r = -0,80, p < 0,01$ ); metHb — RBC ( $r = -0,85, p < 0,01$ ); COHb — RBC ( $r = -0,79, p < 0,01$ ); HHb — RBC ( $r = -0,79, p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — MCV ( $r = -0,77, p < 0,01$ ), RDW ( $r = -0,75, p < 0,01$ ), эхиноциты ( $r = -0,76, p < 0,01$ ), дакриоциты ( $r = -0,89, p < 0,01$ ), платициты ( $r = -0,79, p < 0,01$ ), дегенеративные формы ( $r = -0,77, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — эхиноциты ( $r = -0,78, p < 0,01$ ), дакриоциты ( $r = -0,80, p < 0,01$ ), платициты ( $r = -0,81, p < 0,01$ ), дегенеративные формы ( $r = -0,76, p < 0,01$ ); индекс трансформации — RBC ( $r = -0,71, p < 0,01$ ), дискоциты ( $r = -0,72, p < 0,01$ );

– средние прямые корреляции HGB — HCT ( $r=0,59, p<0,01$ ); O<sub>2</sub>Hb — HCT ( $r=0,61, p<0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — эхиноциты ( $r=0,59, p<0,01$ ), дакриоциты ( $r=0,53, p<0,01$ ), платициты ( $r=0,63, p<0,01$ ), дегенеративные формы ( $r=0,59, p<0,01$ );

– средние обратные корреляции HIF-1 $\alpha$  — RBC ( $r = -0,64, p<0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — дискоциты ( $r = -0,65, p<0,01$ ).

В подгруппе 2 корреляции в парах были следующими (рисунок 7):

– сильные прямые корреляции RBC — HCT ( $r=0,79, p<0,01$ ), MCV ( $r=0,85, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — RBC ( $r=0,85, p<0,01$ ); HGB — RBC ( $r=0,86, p<0,01$ ), HCT ( $r=0,86, p<0,01$ ), MCV ( $r=0,86, p<0,01$ ); O<sub>2</sub>Hb — RBC ( $r=0,87, p<0,01$ ), HCT ( $r=0,88, p<0,01$ ); HНb — RBC ( $r=-0,86, p<0,01$ ), HCT ( $r=0,87, p<0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — RBC ( $r = 0,85, p<0,01$ ), HCT ( $r = 0,87, p<0,01$ ), дискоциты ( $r=0,86, p<0,01$ ); индекс обратимой трансформации — эхиноциты ( $r=0,86, p<0,01$ ), индекс необратимой трансформации — дегенеративные формы ( $r=0,85, p<0,01$ );

– сильные обратные корреляции СОHb — RBC ( $r = -0,81, p<0,01$ ); metHb — RBC ( $r = -0,89, p<0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — эхиноциты ( $r = -0,81, p<0,01$ ), платициты ( $r = -0,85, p<0,01$ ), дегенеративные формы ( $r = -0,88, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — эхиноциты ( $r = -0,81, p<0,01$ ), платициты ( $r = -0,85, p<0,01$ ), дегенеративные формы ( $r = -0,87, p<0,01$ ); индекс трансформации — RBC ( $r = -0,77, p<0,01$ ), дискоциты ( $r = -0,79, p<0,01$ );

– средние прямые корреляции HIF-1 $\alpha$  — эхиноциты ( $r=0,56, p<0,01$ ), платициты ( $r=0,56, p<0,01$ ), дегенеративные формы ( $r=0,66, p<0,01$ );

– средние обратные корреляции HIF-1 $\alpha$  — RBC ( $r = -0,65, p<0,01$ ), MCV ( $r = -0,58, p<0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — дискоциты ( $r = -0,63, p<0,01$ ).

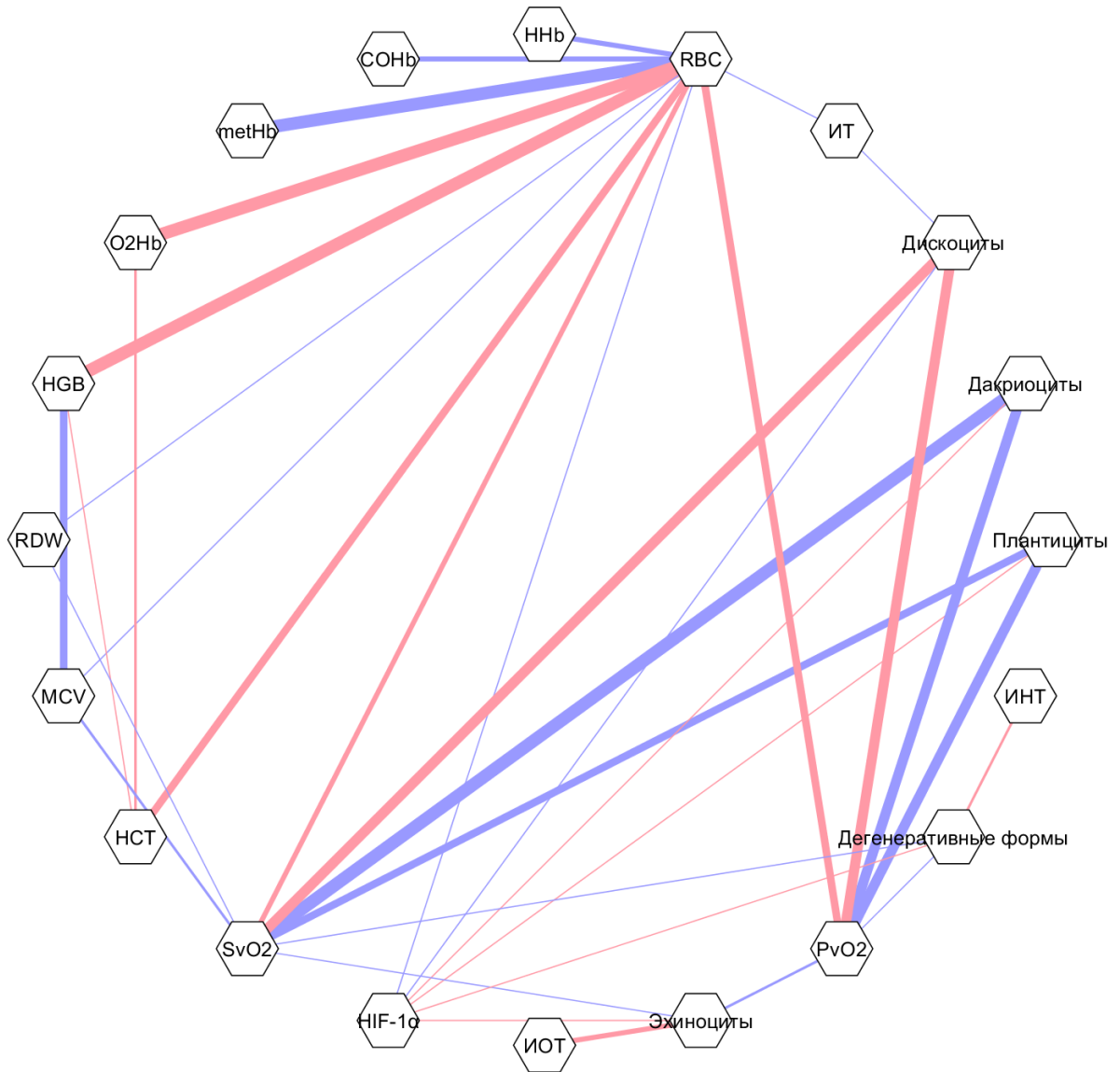


Рисунок 6. Схематическое изображение высокой прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r > 0,7$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r < -0,7$ ), средней прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r = 0,4-0,69$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r = (-0,4)-(-0,69)$ ) корреляции между регуляторным звеном, представленным HIF-1 $\alpha$ , и признаками, характеризующими морфофункциональное состояние эритроцитов и их гемоглобиновой системы в подгруппе 1. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи.

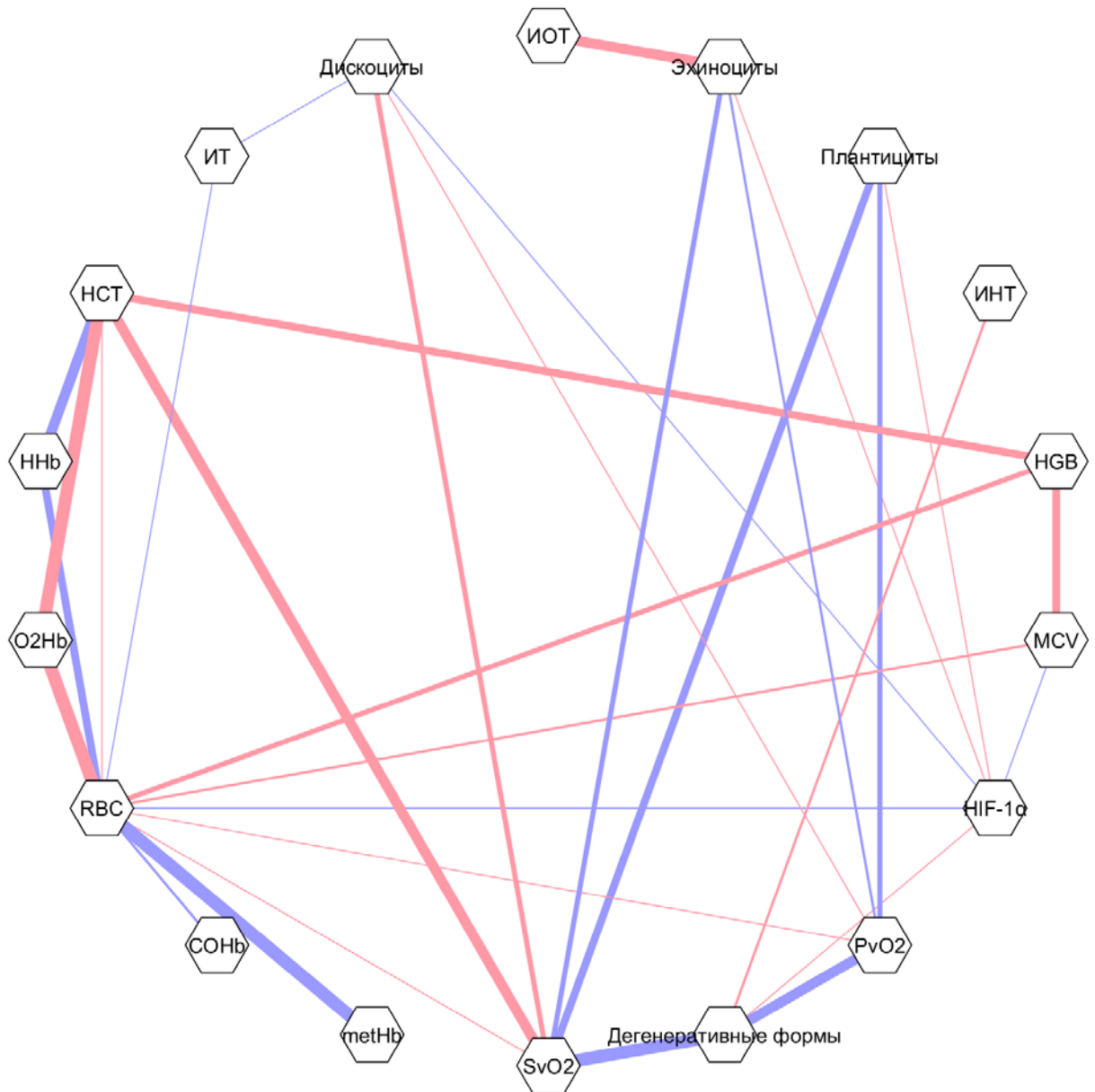


Рисунок 7. Схематическое изображение высокой прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r > 0,7$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r < -0,7$ ), средней прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r = 0,4-0,69$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r = (-0,4)-(-0,69)$ ) корреляции между регуляторным звеном, представленным HIF-1 $\alpha$ , и признаками, характеризующими морфофункциональное состояние эритроцитов и их гемоглобиновой системы в подгруппе 2. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи.

Таким образом, обобщая результаты, можно заключить, что у беременных женщин со среднетяжелым течением вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности имеются существенные различия в количестве эритроцитов и их внутривидовой гетерогенности, характеризующиеся уменьшением количества дискоцитов, их объёма (микроцитоз), увеличением числа обратимых (эхиноциты) и необратимых (дегенеративные) функционально неустойчивых форм, как показателей повышенной разрушаемости клеток красной крови и дисбаланса кислородного обмена. При бактериальной форме внебольничной пневмонии характерным морфологическим признаком нарушения эритроидного клеточного звена является тенденция к макроцитозу, эхиноцитоз и увеличение количества необратимых дегенеративных форм эритроцитов, что нарушает кислородный обмен.

#### **3.4. Кислотно-щелочное состояние крови и метаболические изменения у беременных с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии**

Следует отметить, что регуляция сродства гемоглобина к кислороду и повышение диссоциации его оксигенированной формы осуществляется кислотно-основным балансом крови через регуляцию уровня рН и  $PCO_2$ , буферных оснований (BE) и лактата (Lac). Изменение этих показателей при патологических состояниях может свидетельствовать о нарушении доставки и утилизации кислорода не только на локальном, но и системном уровне.

Показатели кислотно-основного состояния крови в исследуемых группах представлены в таблице 9.

В подгруппе 1 значимых различий в показателях рН и парциального напряжения углекислого газа ( $PvCO_2$ ) крови относительно группы контроля выявлено не было ( $p > 0,05$  соответственно), тогда как концентрации буферных оснований (BE) снижались в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), что

свидетельствовало о неустойчивости гомеостатических механизмов регуляции кислотно-основного состояния. Показатели лактата также были выше в 2,28 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля, что указывало на ацидотический характер метаболических нарушений.

Во 2 подгруппе показатели pH были ниже ( $p < 0,05$ ), показатели BE были ниже в 2,53 раза ( $p < 0,001$ ),  $PvCO_2$  были выше в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), показатели Lac — в 2,85 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля, что свидетельствовало о развитии смешанного респираторного и метаболического ацидоза.

При внутригрупповом сравнении показатели pH в подгруппе 2 значительно не изменялись, показатели  $PvCO_2$ , и Lac были выше в 1,12 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,25 раза ( $p < 0,001$ ), показатели BE были ниже в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), чем в подгруппе 1, свидетельствующие о нарастании степени респираторных и метаболических нарушений за счёт лактат-ацидоза и накопления  $CO_2$ .

Таблица 9 — Показатели кислотно-основного состояния в крови у беременных исследуемых групп,  $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	<i>p</i>
Размер выборки	47	53	40	
pH	$7,374 \pm 0,017$	$7,360 \pm 0,025$	$7,392 \pm 0,010$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
$PvCO_2$ , мм рт. ст.	$37,52 \pm 0,99$	$42,12 \pm 1,11$	$38,61 \pm 0,36$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
BE, ммоль/л	$-2,09 \pm 0,24$	$-3,77 \pm 0,87$	$-1,49 \pm 0,22$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
Lac, ммоль/л	$1,94 \pm 0,53$	$2,42 \pm 0,46$	$0,85 \pm 0,29$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$

Примечание:  $p_1$  — значимость различий между показателями подгруппы беременных с бактериальной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности;  $p_2$  — значимость различий между показателями подгруппы беременных с COVID-19-ассоциированной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности;  $p_{1-2}$  — значимость различий между показателями подгрупп беременных с бактериальной и с COVID-19-ассоциированной ВП. ВП — внебольничная пневмония.



Поиск корреляционных взаимосвязей в исследуемых подгруппах между морфологическими параметрами эритроцитов, кислородным статусом и кислотно-основным состоянием крови показал наличие закономерностей, представленных на рисунках 8 и 9. В подгруппе 2 сила связей между исследуемыми параметрами была более значима, чем в подгруппе 1.

В подгруппе 1 корреляции в парах были следующими (рисунок 8):

- средние прямые корреляции HIF-1 $\alpha$  — PvCO<sub>2</sub> ( $r=0,60, p<0,01$ ), Lac ( $r=0,62, p<0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — pH ( $r = 0,54, p<0,01$ ), PvCO<sub>2</sub> ( $r = 0,55, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — pH ( $r = 0,56, p <0,01$ ), PvCO<sub>2</sub> ( $r = 0,59, p <0,01$ ); metHb — Lac ( $r=0,61, p<0,01$ ); COHb — pH ( $r=0,66, p<0,01$ ); HHb — pH ( $r=0,67, p<0,01$ ), Lac ( $r=0,69, p<0,01$ ); RBC — pH ( $r=0,67, p<0,01$ ); MCV — Lac ( $r=0,68, p<0,01$ ); дискоциты — pH ( $r=0,69, p<0,01$ ); эхиноциты — Lac ( $r=0,55, p<0,01$ ); дегенеративные формы — Lac ( $r=0,67, p<0,01$ );
- средние обратные корреляции SvO<sub>2</sub> — Lac ( $r = -0,61, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — Lac ( $r = -0,62, p<0,01$ ); COHb — Lac ( $r = -0,59, p<0,01$ ); HGB — Lac ( $r = -0,64, p<0,01$ ); O<sub>2</sub>Hb — PvCO<sub>2</sub> ( $r = -0,60, p<0,01$ ), Lac ( $r = -0,68, p<0,01$ ); RBC — Lac ( $r = -0,64, p<0,01$ ); MCV — pH ( $r = -0,56, p<0,01$ ); дискоциты — Lac ( $r = -0,48, p<0,01$ ); эхиноциты — pH ( $r = -0,46, p<0,01$ ); дегенеративные формы — pH ( $r = -0,46, p<0,01$ ).

В подгруппе 2 корреляции в парах были следующими (рисунок 9):

- высокие прямые корреляции HIF-1 $\alpha$  — PvCO<sub>2</sub> ( $r=0,74, p<0,01$ ), Lac ( $r=0,72, p<0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — pH ( $r = 0,74, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — pH ( $r=0,76, p<0,01$ ); metHb — Lac ( $r=0,71, p<0,01$ ); COHb — pH ( $r=-0,76, p<0,01$ ), Lac ( $r=0,72, p<0,01$ ); HHb — pH ( $r=-0,75, p<0,01$ ), Lac ( $r=0,78, p<0,01$ ); RBC — pH ( $r=0,78, p<0,01$ ); MCV — Lac ( $r=0,71, p<0,01$ ); дискоциты — pH ( $r=0,72, p<0,01$ ); эхиноциты — Lac ( $r=0,85, p<0,01$ ); дегенеративные формы — Lac ( $r=0,82, p<0,01$ );
- высокие обратные корреляции SvO<sub>2</sub> — PvCO<sub>2</sub> ( $r = -0,75, p<0,01$ ), Lac ( $r=0,71, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — PvCO<sub>2</sub> ( $r = -0,70, p<0,01$ ), Lac ( $r = -0,72, p<0,01$ ); HGB — Lac ( $r = -0,74, p<0,01$ ); O<sub>2</sub>Hb — PvCO<sub>2</sub> ( $r = -0,76, p<0,01$ ),

Lac ( $r = -0,77, p < 0,01$ ); RBC — Lac ( $r = -0,75, p < 0,01$ ); MCV — pH ( $r = -0,76, p < 0,01$ ); дискоциты — Lac ( $r = -0,80, p < 0,01$ ); эхиноциты — pH ( $r = -0,84, p < 0,01$ ); дегенеративные формы — pH ( $r = -0,82, p < 0,01$ ).

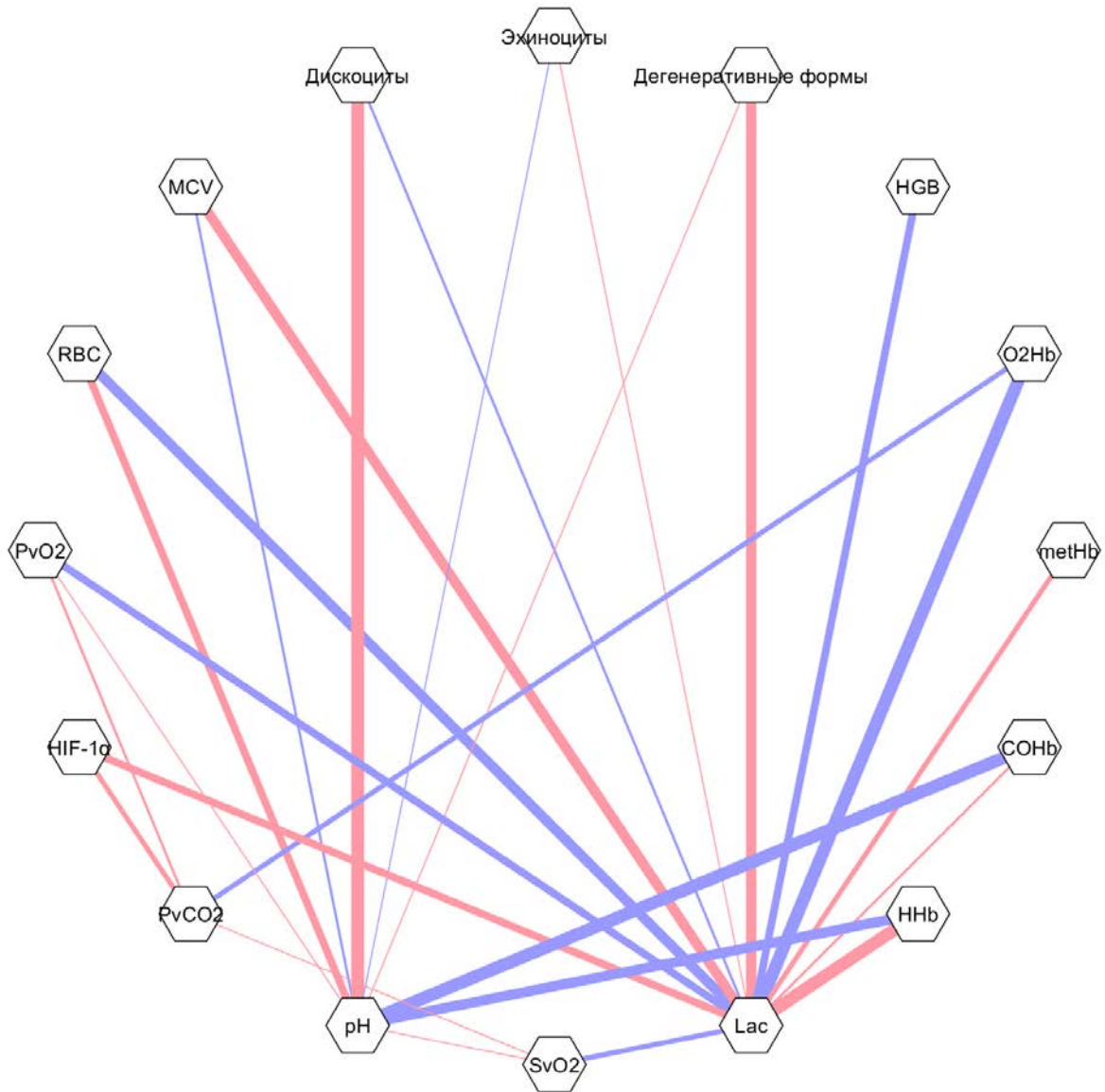


Рисунок 8. Схематическое изображение высокой прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r > 0,7$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r < -0,7$ ), средней прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r = 0,4-0,69$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r = (-0,4)-(-0,69)$ ) корреляции между морфологическими параметрами эритроцитов, кислородным статусом и кислотно-основным состоянием крови в подгруппе 1. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи.

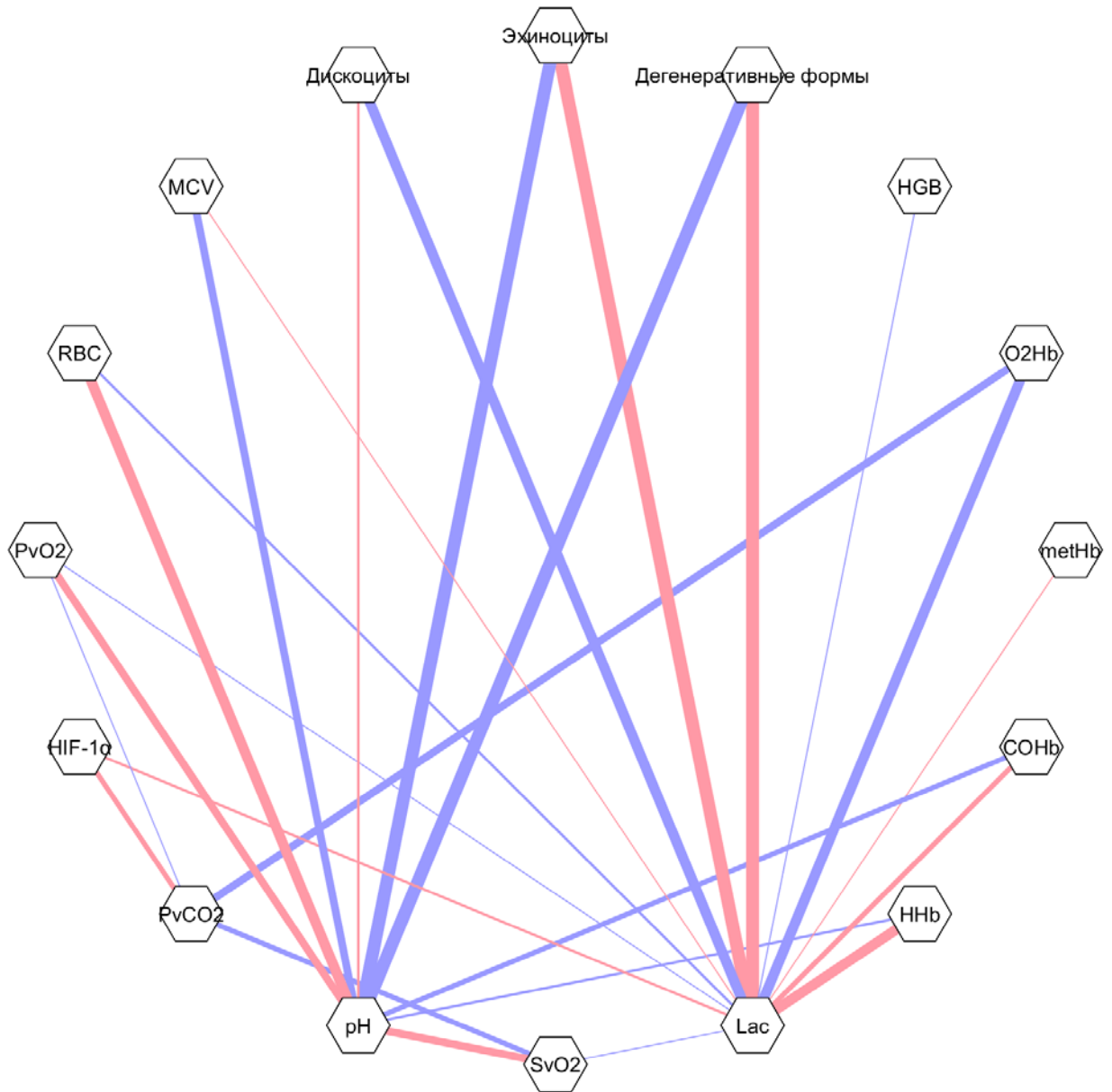


Рисунок 9. Схематическое изображение высокой прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r > 0,7$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r < -0,7$ ) корреляции между морфологическими параметрами эритроцитов, кислородным статусом и кислотно-основным состоянием крови в подгруппе 2. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи.

Согласно полученным результатам, у беременных женщин со среднетяжелым течением бактериальной внебольничной пневмонии в третьем

триместре беременности явления ацидоза носят преимущественно компенсированный метаболический характер, в то время как при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии ацидоз — смешанный, обусловлен метаболическими и респираторными изменениями, что поддерживает развитие системной гипоксии и определяет тяжесть нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса.

## ГЛАВА 4. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ (COVID-19) ЭТИОЛОГИИ

### 4.1 Особенности гемодинамики фетоплацентарного комплекса у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности

По данным скринингового обследования женщин в подгруппе 2 нарушения доплерометрических показателей гемодинамики фетоплацентарного комплекса выявлялись у 49 (92,45 %) исследуемых женщин, что в 4,15 раза (ДИ 95 %: 2,16–7,95) чаще, чем в подгруппе 1 (55,32 %) (таблица 10).

Таблица 10 — Частота и тяжесть хронической плацентарной недостаточности в исследуемых подгруппах

Характеристики		1 подгруппа		2 подгруппа	
Размер выборки		47		53	
Частота		абс	%	абс	%
Хроническая плацентарная недостаточность	IA	19	40,42	24	45,28
	IB	7	14,89	17	32,07*
	II	0	0	9	16,98
	Всего	26	55,32	49	92,45*
Примечание: * — значимость различий между показателями в подгруппе с ВП бактериальной этиологии и в подгруппе с COVID-19-ассоциированной ВП (p < 0,05). ВП — внебольничная пневмония.					

Как видно из таблицы 10, одностороннее нарушение маточно-плацентарной перфузии, соответствующее хронической плацентарной недостаточности IA степени тяжести, одинаково часто выявлялось в

подгруппе 1 и в подгруппе 2 соответственно у 19 (40,42 %) и у 24 (45,28 %) исследуемых женщин ( $p > 0,05$ ).

Одностороннее нарушение плодово-плацентарной перфузии, соответствующее хронической плацентарной недостаточности IB степени тяжести, выявлялось у 17 (32,07 %) исследуемых женщин в подгруппе 2, что в 1,53 раза (ДИ 95 %: 1,18–1,99) чаще, чем в подгруппе 1 (14,89 %).

Одновременное нарушение маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока (II степень хронической плацентарной недостаточности) было выявлено в подгруппе 2 у 9 (16,98 %) исследуемых женщин.

Количественные значения доплерометрических индексов, характеризующих фетоплацентарный кровоток, представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Гемодинамические показатели фетоплацентарного комплекса в исследуемых группах,  $M \pm SD$

Показатели		Подгруппа 1	Подгруппа 2	Группа контроля	$p$
ПИ	МА	0,77±0,05	0,86±0,03	0,62±0,03	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,01$
	АП	0,99±0,03	1,07±0,04	0,90±0,02	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
	СМА	1,84±0,05	1,66±0,04	1,99±0,06	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
ЦПО		1,91±0,07	1,62±0,07	2,24±0,06	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
Примечание: $p_1$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с бактериальной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_2$ — значимость различий между показателями подгруппы беременных с COVID-19-ассоциированной ВП и группы беременных с неосложненным течением беременности; $p_{1-2}$ — значимость различий между показателями подгрупп беременных с бактериальной и с COVID-19-ассоциированной ВП. ВП — внебольничная пневмония.					

Показатели пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях (МА) в подгруппе 1 были выше в 1,24 раза ( $p < 0,001$ ), в артерии пуповины (АП) — в

1,1 раза ( $p < 0,05$ ), в средней мозговой артерии (СМА) — значимо не изменялись относительно группы контроля. Показатели церебро-плацентарного отношения (ЦПО) были ниже в 1,17 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля.

Показатели пульсационного индекса в маточных артериях в подгруппе 2 были выше в 1,39 раза ( $p < 0,001$ ), в артерии пуповины — в 1,19 раза ( $p < 0,05$ ), в средней мозговой артерии ниже в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля. Показатели церебро-плацентарного отношения были ниже в 1,38 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели пульсационного индекса в маточных артериях были выше в 1,12 раза ( $p < 0,05$ ), в артерии пуповины — значимо не изменялись ( $p > 0,05$ ), в средней мозговой артерии были ниже в 1,11 раза ( $p < 0,05$ ), церебро-плацентарного отношения — в 1,18 раза ( $p < 0,05$ ) относительно подгруппы 1.

Следовательно, формируемый в подгруппе 2 дефицит маточного кровотока приводит к выраженной разбалансировке компенсаторно-приспособительных возможностей плодово-плацентарного комплекса и централизации кровообращения плода в условиях снижения плацентарной перфузии, что осложняет течение перинатального периода и приводит к развитию хронической внутриутробной гипоксии плода и задержке роста плода.

Сравнительный анализ состояния плодов у женщин исследуемых подгрупп представлен в таблице 12.

В подгруппе 2 хроническая внутриутробная гипоксия плода выявлялась у 49 (92,45 %) исследуемых женщин, что в 4,15 раза (ДИ 95 %: 2,16–7,95) чаще, чем в подгруппе 1 (55,32 %). Задержка роста плода I степени была у 15 (28,3 %) исследуемых женщин в подгруппе 2, что в 1,7 раза (ДИ 95 %: 1,31–2,22) чаще, чем в подгруппе 1 (10,64 %).

Таблица 12 — Частота и структура осложнений беременности в исследуемых подгруппах

Характеристики	1 подгруппа		2 подгруппа	
Размер выборки	47		53	
Частота	абс	%	абс	%
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	26	55,32	49	92,45*
Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери ОЗБ.5	5	10,64	15	28,30*
Примечание: * — значимость различий между показателями в подгруппе с ВП бактериальной этиологии и в подгруппе с COVID-19-ассоциированной ВП ( $p < 0,05$ ). ВП — внебольничная пневмония.				

Корреляционный анализ показал наличие многомерных внутри- и межсистемных взаимосвязей между доплерометрическими индексами гемодинамики фетоплацентарного комплекса, параметрами кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови в исследуемых подгруппах (рисунки 10 и 11).

В подгруппе 1 выявлены следующие корреляции в парах (рисунок 10):

– средние прямые корреляции ПИ МА — ПИ АП ( $r=0,69, p < 0,01$ ); ПИ СМА — ЦПО ( $r=0,58, p < 0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — ПИ МА ( $r=0,69, p < 0,01$ ), ПИ АП ( $r=0,67, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — ПИ СМА ( $r = 0,57, p < 0,01$ ), ЦПО ( $r = 0,52, p < 0,01$ ); PvCO<sub>2</sub> — ПИ СМА ( $r=0,62, p < 0,01$ ), ЦПО ( $r=0,60, p < 0,01$ ); Lac — ПИ МА ( $r=0,51, p < 0,01$ ), ПИ АП ( $r=0,67, p < 0,01$ );

– средние обратные корреляции ПИ МА — ПИ СМА ( $r = -0,66, p < 0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,54, p < 0,01$ ); ПИ АП — ПИ СМА ( $r = -0,69, p < 0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,56, p < 0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — ПИ СМА ( $r = -0,69, p < 0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,68, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — ПИ МА ( $r = -0,46, p < 0,01$ ), ПИ АП ( $r = -0,64, p < 0,01$ ); PvCO<sub>2</sub> — ПИ МА ( $r = -0,52, p < 0,01$ ), ПИ АП ( $r = -0,64, p < 0,01$ ); Lac — ПИ СМА ( $r = -0,65, p < 0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,60, p < 0,01$ ).

В подгруппе 2 выявлены следующие корреляции в парах:



- высокие прямые корреляции ПИ МА — ПИ АП ( $r=0,75, p<0,01$ ); ПИ СМА — ЦПО ( $r=0,77, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> и ПИ СМА ( $r = 0,77, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = 0,71, p<0,01$ ); PvCO<sub>2</sub> — ПИ МА ( $r=0,83, p<0,01$ ), ПИ АП ( $r=0,81, p<0,01$ ); Lac и ПИ МА ( $r=0,80, p<0,01$ ), ПИ АП ( $r=0,81, p<0,01$ );
- высокие обратные корреляции ПИ МА — ПИ СМА ( $r = -0,72, p<0,01$ ); ПИ АП — ПИ СМА ( $r = -0,77, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,71, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — ПИ МА ( $r=-0,83, p<0,01$ ), ПИ АП ( $r=-0,87, p<0,01$ ); PvCO<sub>2</sub> — ПИ СМА ( $r = -0,78, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,72, p<0,01$ ); Lac — ПИ СМА ( $r = -0,76, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,71, p<0,01$ );
- средние прямые корреляции HIF-1 $\alpha$  — ПИ МА ( $r=0,55, p<0,01$ ), ПИ АП ( $r=0,56, p<0,01$ );
- средние обратные корреляции ПИ МА — ЦПО ( $r = -0,68, p<0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — ПИ СМА ( $r = -0,58, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,56, p<0,01$ ).

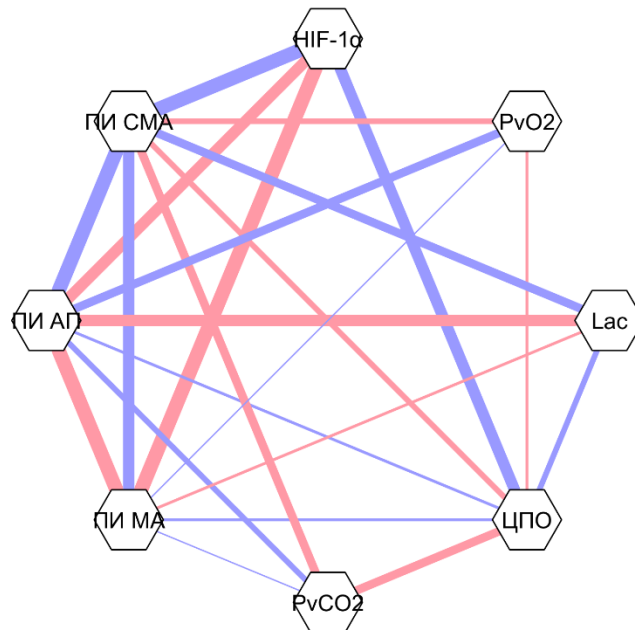


Рисунок 10. Схематическое изображение средней прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r = 0,4-0,69$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r = (-0,4)-(-0,69)$ ) корреляции между доплерометрическими индексами, параметрами кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови в подгруппе 1. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи.

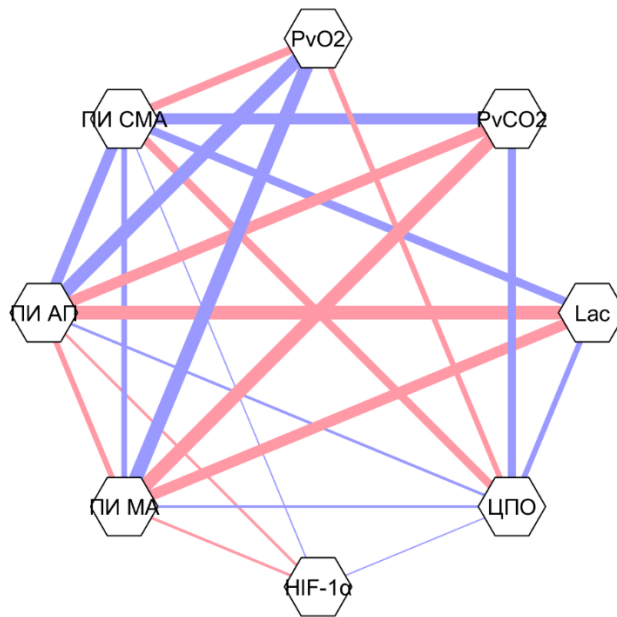


Рисунок 11. Схематическое изображение высокой прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r > 0,7$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r < -0,7$ ) корреляционной связи, средней прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r = 0,4-0,69$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r = (-0,4)-(-0,69)$ ) корреляции между доплерометрическими индексами, параметрами кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови в подгруппе 2. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи.

Дальнейший корреляционный анализ показал, что на развитие компенсированной хронической плацентарной недостаточности (IA степень) в подгруппе 1 в большей степени влияют следующие показатели кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови: HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), RBC ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,01$ ), HGB ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ), PvO<sub>2</sub> ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,01$ ), PvCO<sub>2</sub> ( $r = -0,63$ ,  $p < 0,01$ ), Lac ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ). На развитие компенсированных нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса IB степени в подгруппе 2 влияют: HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,01$ ), RBC ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ), HGB ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,01$ ), PvO<sub>2</sub> ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,01$ ), PvCO<sub>2</sub> ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ), Lac ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,01$ ), на развитие субкомпенсированной формы нарушений II степени — HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ), PvO<sub>2</sub> ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,01$ ), PvCO<sub>2</sub> ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, у женщин со среднетяжелым течением бактериальной внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности снижение маточного кровотока в условиях дисбаланса кислородного обмена ассоциировано с адаптационной трансформацией плодово-плацентарного кровообращения в условиях кислородной недостаточности, что проявляется снижением плацентарной перфузии и связанных с ней нарушений состояния плода. У женщин с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией формируется дефицит маточного кровотока как результат нарушения функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях системной гипоксии, что приводит к централизации кровообращения плода, увеличивающего перинатальный риск.

#### **4.2. Состояние новорождённых у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии**

В исследуемых группах родилось 140 живых доношенных детей. При анализе состояния новорожденных детей в исследуемых группах учитывался массо-ростовой индекс (МРИ) и оценка по шкале Апгар (таблица 13).

У новорожденных от матерей в подгруппе 1 изменений в показателях массо-ростового индекса относительно группы контроля выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В подгруппе 2 показатели массо-ростового индекса были ниже в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля.

При внутригрупповом сравнении показатели массо-ростового индекса в подгруппе 2 были в 1,1 раза ниже ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе 1.

Баллы по шкале Апгар на 1 минуте были ниже в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,16 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно в подгруппе 1 и в подгруппе 2, чем в группе контроля. На 5 минуте показатели были ниже в подгруппе 2 в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля, в подгруппе 1 значимых изменений выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 13 — Оценка по шкале Апгар и показатели массо-ростового индекса у новорождённых в исследуемых группах женщин,  $M \pm SD$

Показатель	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Группа контроля	<i>p</i>
Размер выборки	47	53	40	
МРИ, г/см	63,64 ± 2,91	59,00 ± 2,05	65,20 ± 3,03	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Апгар на 1 минуте, балл	7,94 ± 0,30	7,40 ± 0,23	8,55 ± 0,50	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Апгар на 5 минуте, балл	8,79 ± 0,46	8,26 ± 0,39	9,07 ± 0,27	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$
Примечание: $p_1$ — значимость различий между показателями в подгруппе с бактериальной ВП и в группе с неосложненным течением беременности; $p_2$ — значимость различий между показателями в подгруппе с COVID-19-ассоциированной ВП и в группе с неосложненным течением беременности; $p_{1-2}$ — значимость различий между показателями подгрупп с бактериальной и с COVID-19-ассоциированной ВП. ВП — внебольничная пневмония.				

При внутригрупповом сравнении баллы по шкале Апгар на 1 и на 5 минуте значимо не различались в подгруппах 1 и 2 ( $p > 0,05$  соответственно).

Частота и структура заболеваний у новорожденных от женщин исследуемых групп представлена в таблице 14.

Таблица 14 — Частота и структура заболеваний у новорожденных от женщин исследуемых подгрупп.

Характеристики	1 подгруппа		2 подгруппа	
	абс	%	абс	%
Размер выборки	47		53	
Частота	абс	%	абс	%
Ишемия мозга P.91.0	7	14,89	27	50,94*
Внутрижелудочковые кровоизлияния P.52	1	2,13	7	13,21*
Примечание: * — значимость различий между показателями в подгруппе с ВП бактериальной этиологии и в подгруппе с COVID-19-ассоциированной ВП ( $p < 0,05$ ). ВП — внебольничная пневмония.				

В подгруппе 2 у 27 (50,94 %) новорожденных выявлены нарушения церебрального статуса (ишемия мозга), что в 2,11 раза (ДИ 95 %: 1,63–2,74) выше, чем в подгруппе 1 — у 7 (14,89 %) новорожденных. Внутривентрикулярные кровоизлияния выявлены у 7 (13,21 %) новорожденных в подгруппе 2, что в 1,98 раза (ДИ 95 %: 1,61–2,45) выше, чем в подгруппе 1 — у одного новорожденного.

Корреляционный анализ между перинатальными исходами (оценка по шкале Апгар, массо-ростовой индекс, заболевания раннего неонатального периода), параметрами кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови у женщин в исследуемых подгруппах выявил значимую зависимость, результаты которой представлены на рисунках 12 и 13.

В подгруппе 1 выявлены следующие корреляции в парах (рисунок 12):

- средние прямые корреляции  $PvO_2$  — МРИ ( $r=0,46, p<0,05$ ), балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,48, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,46, p<0,01$ );  $SvO_2$  — МРИ ( $r=0,55, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,49, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,51, p<0,01$ ); RBC — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,48, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,51, p<0,01$ ); HGB — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,44, p<0,05$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,62, p<0,01$ );
- средние обратные корреляция Lac — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r = -0,66, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r = -0,48, p<0,01$ ).

На развитие ишемии мозга у новорожденных в подгруппе 1 влияют показатели RBC ( $r = -0,45, p<0,01$ ), HGB ( $r = -0,48, p<0,01$ ),  $PvO_2$  ( $r = -0,51, p<0,01$ ) и Lac ( $r = 0,50, p<0,01$ ).

Во 2 подгруппе выявлены следующие корреляции в парах (рисунок 13):

- средние прямые корреляции  $PvO_2$  — МРИ ( $r=0,60, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,68, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,56, p<0,01$ );  $SvO_2$  — МРИ ( $r=0,65, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,62, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,55, p<0,01$ );

RBC — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,54, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,50, p<0,01$ ); HGB — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,51, p<0,05$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,50, p<0,01$ );

– средние обратные корреляция HIF-1 $\alpha$  — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r = -0,68, p<0,01$ ), балл по Апгар на 5 минуте ( $r = -0,67, p<0,01$ ), МРИ ( $r=-0,66, p<0,01$ ); Lac — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r = -0,68, p<0,01$ ), балл по Апгар на 5 минуте ( $r = -0,65, p<0,01$ ), МРИ ( $r = -0,64, p<0,01$ ).

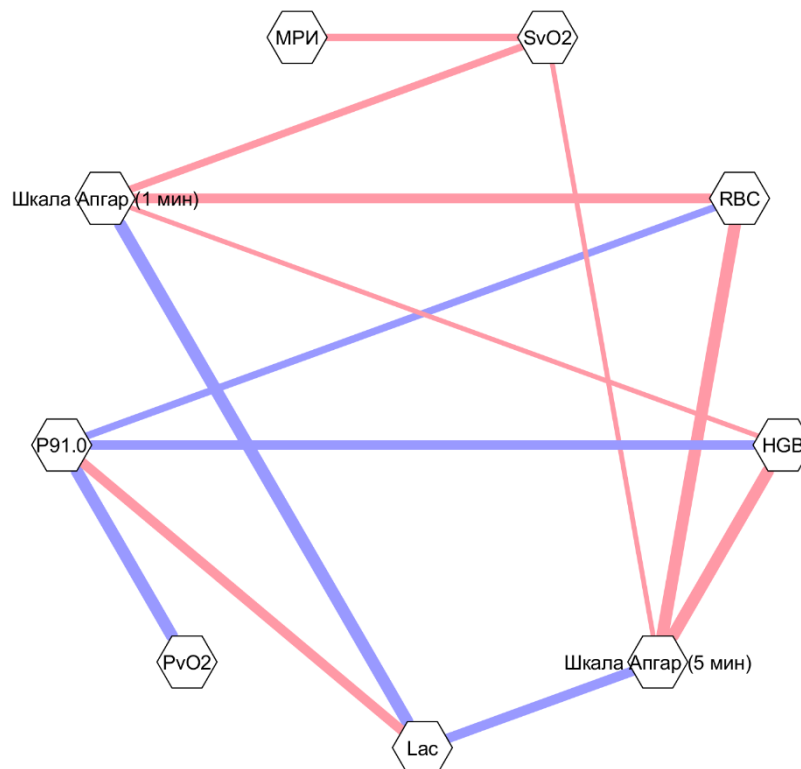


Рисунок 12. Схематическое изображение высокой прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r > 0,7$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r < -0,7$ ), средней прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r = 0,4-0,69$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r = (-0,4)-(-0,69)$ ) корреляции между перинатальными исходами, параметрами кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови в подгруппе 1. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи.

На развитие ишемии мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных в подгруппе 2 влияли показатели HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,57, p < 0,01$ ), RBC ( $r = -0,65, p < 0,01$ ), HGB ( $r = -0,68, p < 0,01$ ), PvO $_2$  ( $r = -0,61, p < 0,01$ ), SvO $_2$  ( $r = -0,62, p < 0,01$ ), Lac ( $r = 0,67, p < 0,01$ ).

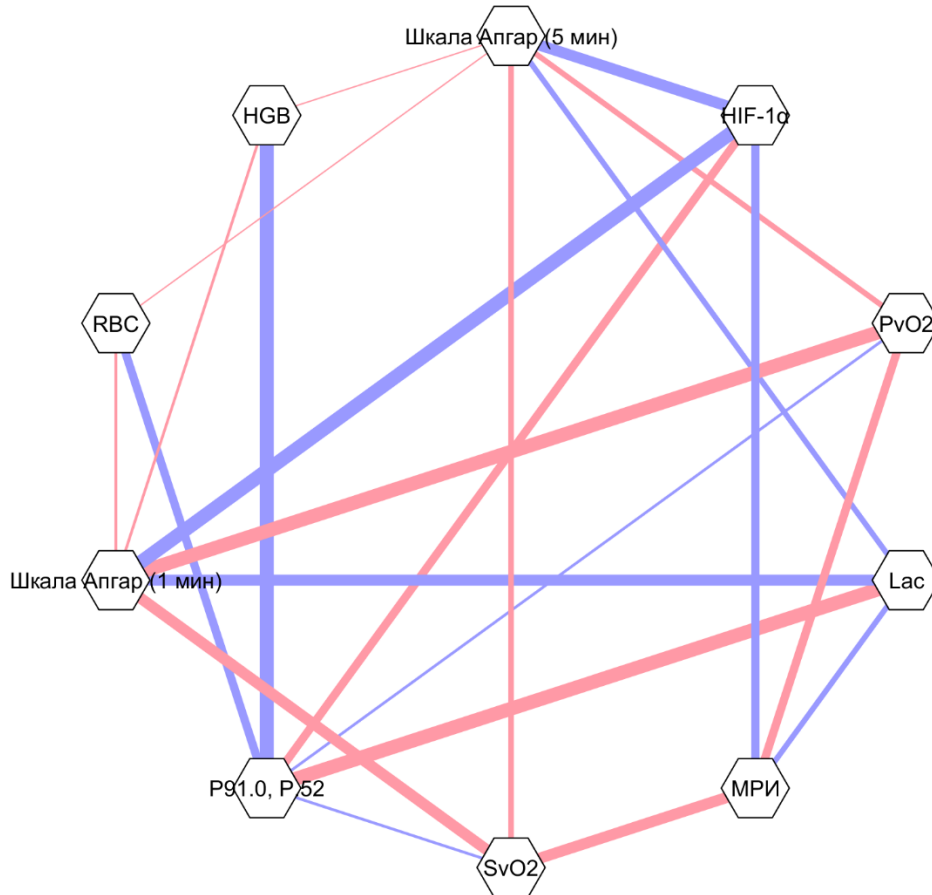


Рисунок 13. Схематическое изображение высокой прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r > 0,7$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r < -0,7$ ), средней прямой (красный цвет линий) (с установленным порогом  $r = 0,4-0,69$ ) и обратной (синий цвет линий) (с установленным порогом  $r = (-0,4)-(-0,69)$ ) корреляции между перинатальными исходами, параметрами кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови в подгруппе 2. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи.

На основании полученных результатов, можно заключить, что осложнения раннего неонатального периода, а именно, риск развития ишемии мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний выше у новорожденных от матерей со среднетяжелым течением вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии, чем пневмонии, вызванной бактериальной инфекцией, и может быть связан с системной гипоксией и тяжестью гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в третьем триместре беременности.



## **ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ В ПРОГНОЗЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА И РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ (COVID-19) ЭТИОЛОГИИ**

Выявление молекулярных предикторов нарушения гемодинамики фетоплацентарного комплекса в условиях системной гипоксии и развития хронической плацентарной недостаточности, определяющей риск осложнений раннего перинатального и антенатального периода у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии, проводилось с помощью многофакторного анализа, включающего дискриминантный и ROC-анализы.

Результатом дискриминантного анализа явилось построение канонических дискриминантных функций, основанное на поиске значимых показателей и построении дискриминантного уравнения, позволяющего с высокой точностью описывать патогенетически значимые различия в кислородном статусе и закономерностях его нарушения, лежащих в основе формирования гипоксемии и системной гипоксии и её последствий — гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Дискриминантный метод позволяет учитывать изменчивость искомым факторов по значениям их коэффициентов, отражающих вклад в достоверность прогноза гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности.

В ходе анализа проводилось установление канонических дискриминантных функций для каждой отдельно взятой беременной женщины в исследуемых подгруппах. Полученные модульные значения центроидов, позволили отнести каждую анализируемую беременную

женщину в соответствующую группу риска по развитию нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса и хронической плацентарной недостаточности.

В ходе пошагового дискриминантного анализа были отобраны 5 переменных, характеризующих с высокой точностью возможные различия между группой контроля и подгруппами 1 и 2, среди них гипоксический фактор — HIF-1 $\alpha$  ( $p < 0,001$ ), обратимые формы эритроцитов — дискоциты ( $p < 0,001$ ), продукт клеточного метаболизма — лактат (Lac) ( $p < 0,001$ ) и доплерометрические индексы — пульсационный индекс артерии пуповины (ПИ АП) ( $p < 0,001$ ), церебро-плацентарное отношение (ЦПО) ( $p < 0,001$ ).

Расчётные переменные при пошаговом анализе имели высокие дискриминантные свойства, выраженные минимальным значением лямбды ( $\lambda$ )-Уилкса, составившим 0,002 при дискриминантной функции  $F_1 (95,122) = 838,418$  ( $p < 0,001$ ) и 0,193 при дискриминантной функции  $F_2 (4,180) = 222,058$  ( $p < 0,001$ ). Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Оценка канонических дискриминантных функций.

Функции	Собственное значение	R	$\lambda$ -Уилкса	$\chi^2$	Степени свободы	p
1	95,122	0,995	0,002	403,23	10	<0,001
2	4,180	0,898	0,193	222,058	4	<0,001

Классификационная способность дискриминантных возможностей моделей, основанная на наиболее значимых факторах, используемых для прогноза гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в условиях системной гипоксии и развития хронической плацентарной недостаточности в подгруппах 1 и 2, составила 100 %.

По данным таблицы 15, канонические дискриминантные функции статистически значимо разделяли исследуемые группы.

Первая дискриминантная функция ( $F_1$ ) имела наибольшие различия по анализируемым показателям, о чем свидетельствовали высокие значения канонической корреляции ( $R$ ) равные 0,995 ( $P < 0,00901$ ) и 95,8 % общих дискриминантных возможностей.

Вторая функция ( $F_2$ ) имела средние значения  $R$  равные 0,898 ( $P < 0,0001$ ) и 4,2 % общих дискриминантных возможностей, что также не исключало возможности её использования в прогнозе гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности.

Ниже представлены искомые канонические дискриминантные функции ( $F_{1-2}$ ), распределенные согласно вычисленным коэффициентам:

$$F_1 = -103,749 - 2,106 \times \text{НIF-1}\alpha + 1,282 \times \text{дискоциты} + 2,386 \times \text{Lac} + 17,263 \times \text{ПИ AP} - 1,333 \times \text{ЦПО}, \text{ где } -103,749 \text{ — константа.}$$

$$F_2 = -74,182 + 0,665 \times \text{НIF-1}\alpha + 0,858 \times \text{дискоциты} - 0,889 \times \text{Lac} + 35,885 \times \text{ПИ AP} - 14,847 \times \text{ЦПО}, \text{ где } -74,182 \text{ — константа.}$$

На рисунке 14 представлены графики распределения средних значений вычисленных канонических дискриминантных функций.

Согласно представленным графическим изображениям, статистически значимые различия в исследуемых группах по переменным происходят по дискриминантной оси  $X$  (функция  $F_1$ ). Подгруппы 1 и 2 имеют ограниченную область расположения на графике, находятся примерно в одинаковом удалении друг от друга. Подгруппа 2 имеет несколько большее удаление от группы контроля, что указывает на высокую предсказательную значимость искомых дискриминантных функций.

Полученные результаты указывают на то, что каноническая дискриминантная ось  $X$  имеет наибольшую информативную ценность в дискриминации беременных женщин в сравниваемых группах.

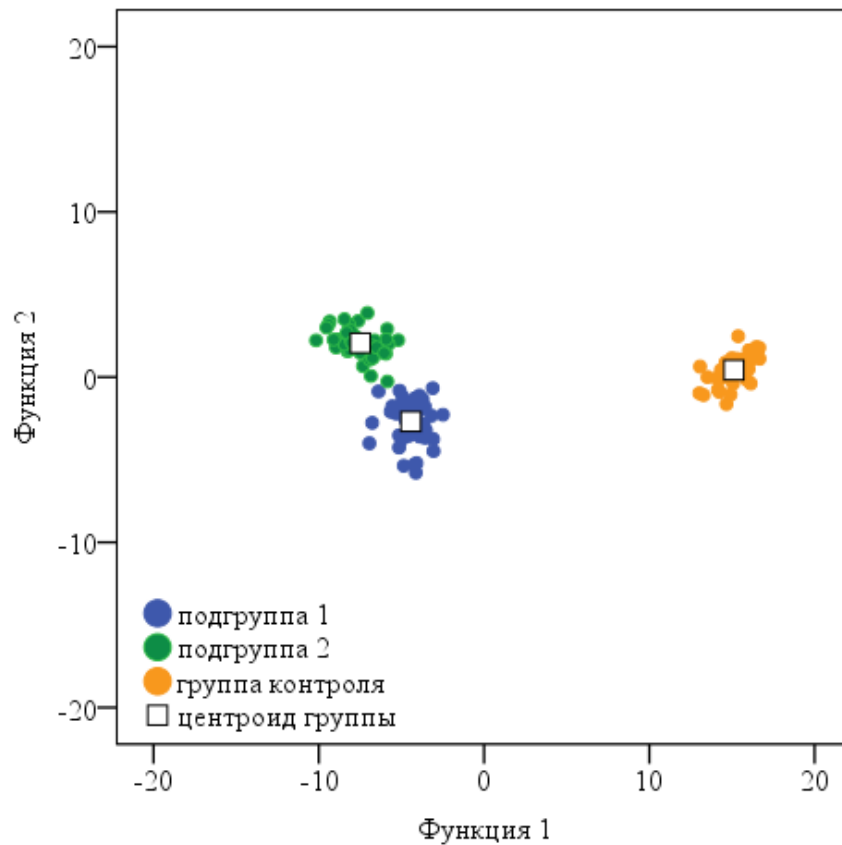


Рисунок 14. График распределения средних значений канонической дискриминантной функции в исследуемых группах.

В таблице 16 приведены модульные значения центроидов канонических дискриминантных функций. Полученные результаты позволяют интерпретировать канонические дискриминантные функции относительно их роли в отнесении беременных женщин в группы риска по развитию гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в условиях системной гипоксии и хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности.

На положительном полюсе расположен центроид для группы контроля, на отрицательном — центроид для подгруппы 2, а подгруппа 1 расположена между ними. То есть, чем больше значение функции  $F_1$ , тем выше вероятность того, что беременность будет протекать без осложнений, и наоборот, меньшие значения центроидов указывают на высокую вероятность нарушений

гемодинамики фетоплацентарного комплекса в условиях системной гипоксии и развития хронической плацентарной недостаточности.

На положительном полюсе функции  $F_2$  расположена подгруппа 2, на отрицательном — подгруппа 1 и между ними — группа контроля. То есть, чем выше значение  $F_2$ , тем выше риск развития хронической плацентарной недостаточности.

Таблица 16 — Модульные значения канонической дискриминантной функции для исследуемых групп.

Группы	Центроиды	
	$F_1$	$F_2$
Группа контроля	<b>15,118</b>	0,427
Подгруппа 1	-4,429	-2,689
Подгруппа 2	-7,482	<b>2,063</b>

В следующей таблице 17 приведены стандартизованные коэффициенты, по показателям которых можно судить о вкладе молекулярных предикторов в значения канонических дискриминантных функций  $F_1$  и  $F_2$ .

Таблица 17 — Коэффициенты стандартизованной канонической дискриминантной функции

Показатели	Функция (F)	
	1	2
НIF-1 $\alpha$	-0,667	0,211
Дискоциты	<b>1,572</b>	<b>1,052</b>
Лактат	1,061	-0,395
ПИ АП	0,386	0,802
ЦПО	-0,089	-0,990

Группа контроля и подгруппы 1 и 2 имели схожие различия по показателям дискоцитов, имеющим максимальный модуль для функций  $F_1$  и

$F_2$ . Дальнейшее упорядочивание происходило по абсолютной величине корреляции в функции  $F_1$  и  $F_2$ .

В таблице 18 приведены значения внутригрупповых абсолютных корреляций между дискриминирующими переменными и стандартизованными каноническими дискриминантными функциями  $F_1$  и  $F_2$ .

Согласно представленным данным в таблице, функция  $F_1$  имеет наибольшую абсолютную корреляцию с показателями HIF-1 $\alpha$ , дискоцитов и лактатом: чем ниже значения гипоксического фактора HIF-1 $\alpha$  и лактата и выше процентное содержание дискоцитов в крови, тем выше вероятность развития беременности без осложнений.

Функция  $F_2$  наиболее тесно связана с показателями ЦПО, ПИ АП и HIF-1 $\alpha$ : чем ниже значения индекса ЦПО и выше ПИ АП и HIF-1 $\alpha$ , тем выше вероятность развития гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и хронической плацентарной недостаточности.

Таблица 18 — Значения внутригрупповых корреляций между дискриминирующими переменными и стандартизованными каноническими дискриминантными функциями.

Показатели	Функция (F)	
	1	2
Дискоциты	<b>0,597</b>	-0,048
HIF-1 $\alpha$	<b>-0,534</b>	<b>0,453</b>
Лактат	<b>-0,347</b>	0,132
ПИ АП	-0,281	<b>0,471</b>
ЦПО	0,352	<b>-0,636</b>

Таким образом, проведенный анализ показал, что беременные женщины в исследуемых группах различались между собой по искомым дискриминантным показателям.

Беременные женщины группы контроля отличались от беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19)

этиологии по следующим показателям — НIF-1 $\alpha$ , дискоциты и лактат. Подгруппы беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии значительно отличались по показателям НIF-1 $\alpha$ , ЦПО и ПИ АП.

На основании результатов можно заключить, что выявленные дискриминантные показатели прогностически значимы и могут считаться предикторами гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Для более эффективной реализации патогенетического принципа оценки общих дискриминантных функций для подгрупп 1 и 2 в прогнозировании гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии был проведен ROC-анализ.

В таблице 19 и на рисунке 15 представлены результаты ROC-анализа в подгруппе 1 (бактериальная внебольничная пневмония).

Согласно полученным результатам, максимальная площадь под кривой была для следующих переменных (расположены по убыванию): лактат (0,792,  $p < 0,001$ ), дискоциты (0,736,  $p < 0,001$ ) и ПИ АП (0,702,  $p < 0,001$ ), что указывает на среднее качество модели.

Для лактата оптимальной точкой отсечения является показатель чувствительности равный 100 % и специфичности 66,7 %, для дискоцитов — показатель чувствительности 100 % и специфичности 58,1 %, для ПИ АП — показатель чувствительности 97,9 % и специфичности 54,8 %.

Таблица 19 — Оценка качества модели для подгруппы 1.

Показатели	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	95 % ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
НIF-1 $\alpha$	0,569	0,051	>0,05	0,468	0,669
Дискоциты	<b>0,736</b>	0,044	<0,001	0,650	0,821
Лактат	<b>0,792</b>	0,038	<0,001	0,717	0,867
ЦПО	0,559	0,048	>0,05	0,465	0,652
ПИ АП	<b>0,702</b>	0,043	<0,001	0,618	0,786

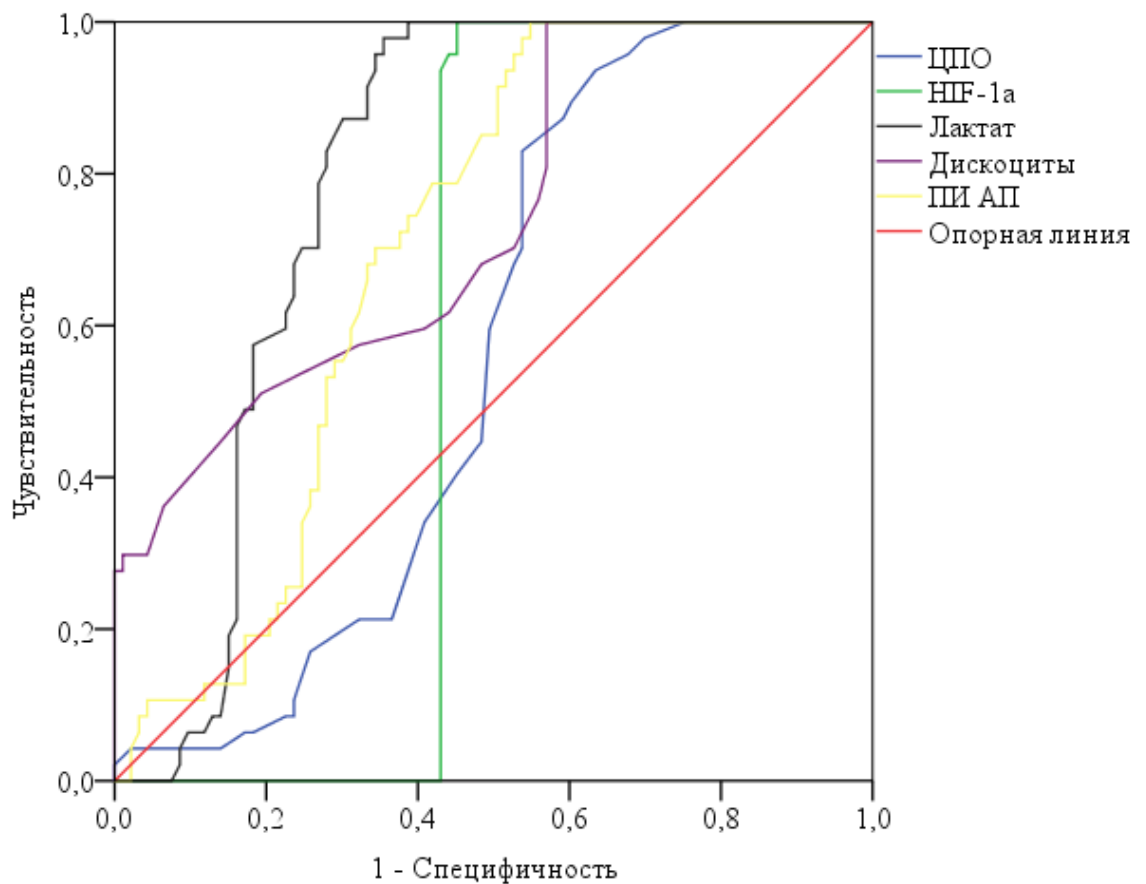


Рисунок 15. ROC-кривая диагностической способности модели прогноза хронической плацентарной недостаточности в подгруппе 1.

В таблице 20 и на рисунке 16 представлены показатели прогностической модели для подгруппы 2 (COVID-19-ассоциированная внебольничная пневмония). Максимальная площадь под кривой была для следующих переменных (расположены по убыванию): НIF-1 $\alpha$  (0,994,  $p < 0,001$ ), ПИ АП (0,984,  $p < 0,001$ ) и лактат (0,867,  $p < 0,001$ ), что указывает на хорошее качество



прогностической модели. Для HIF-1 $\alpha$  оптимальной точкой отсечения является показатель чувствительности равный 100 % и специфичности 95,4 %, для ПИ АП — показатель чувствительности 100 % и специфичности 58,6 %, для лактата — показатель чувствительности 100 % и специфичности 57,8 %.

Таблица 20 — Оценка качества модели для подгруппы 2.

Показатели	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	p	95 % ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
HIF-1 $\alpha$	<b>0,994</b>	0,004	<0,001	0,987	1,000
Дискоциты	0,038	0,014	<0,001	0,012	0,065
Лактат	<b>0,867</b>	0,030	<0,001	0,809	0,925
ЦПО	0,001	0,001	<0,001	0,000	0,003
ПИ АП	<b>0,984</b>	0,008	<0,001	0,968	1,000

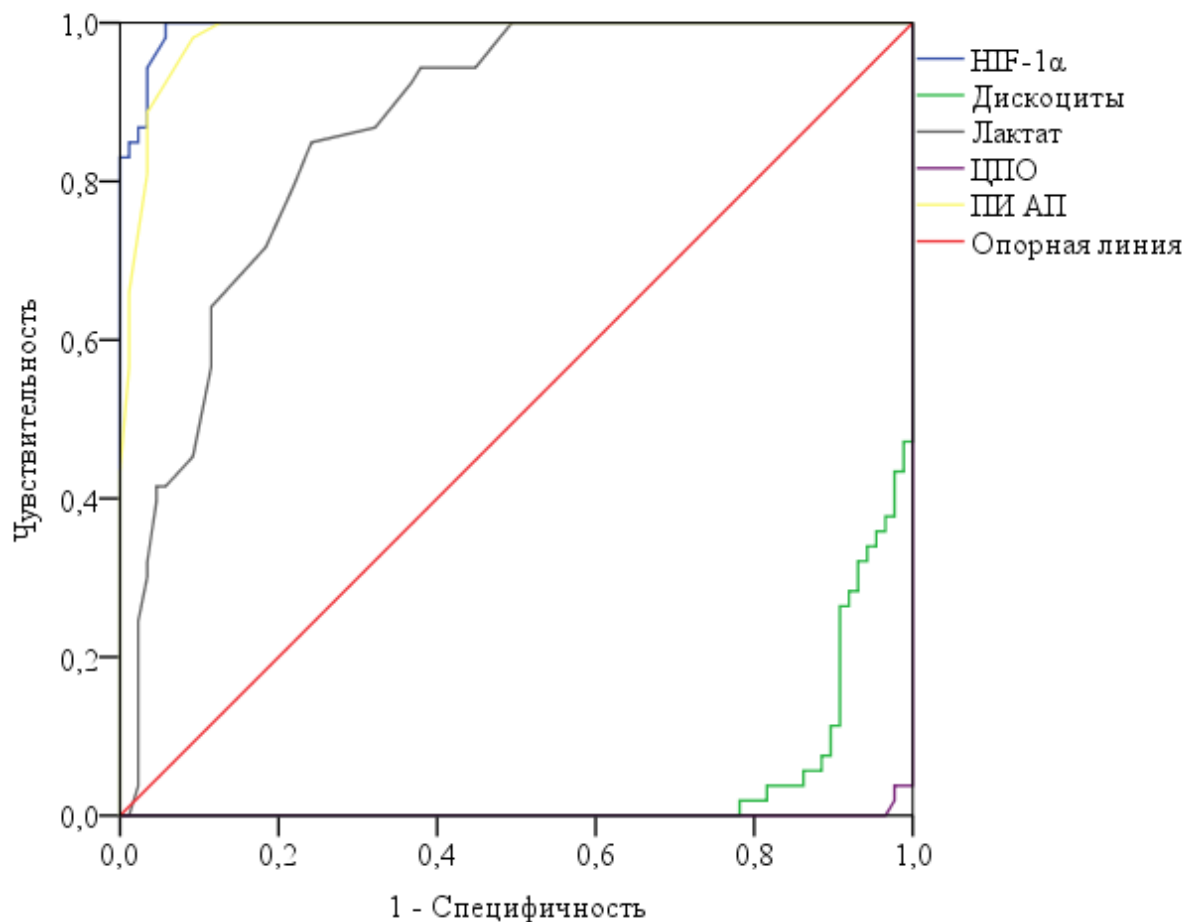


Рисунок 16. ROC-кривая диагностической способности модели прогноза хронической плацентарной недостаточности в подгруппе 2.

Таким образом, проведенный анализ данных показал возможность использования определения показателей гипоксического фактора HIF-1 $\alpha$ , обратимых форм эритроцитов — дискоцитов, продукта клеточного метаболизма и выраженности окислительных процессов — лактата, доплерометрических индексов — пульсационного индекса артерии пуповины и церебро-плацентарного отношения в диагностически-прогностическом мониторинге беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности по риску развития хронической плацентарной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность — это особое состояние, которое может оказывать значительное влияние на многие системы организма женщины, главным образом, гормональную и иммунную, что является необходимым условием для нормального развития плода [111, 116]. Физиологическая иммуносупрессия и повышение уровня гестагенов и эстрогенов в период беременности увеличивает риск инфекционных повреждений респираторного тракта и развития внебольничной пневмонии у беременных женщин [233].

Наиболее часто внебольничная пневмония развивается в третьем триместре беременности, значительно реже в первом и во втором триместрах [187]. Сопутствующими акушерскими патологиями являются хроническая плацентарная недостаточность и преждевременные роды, увеличивающие развитие перинатальных рисков [17, 89].

По имеющимся данным в структуре взрослой заболеваемости преобладают бактериальные пневмонии, а вирусные составляют от 4 до 39 % от общего числа пневмоний [9]. Распространенность пневмоний среди беременных женщин по данным на 2018 г. составила от 0,44 до 8,5 случаев на 1000 беременностей [84, 119]. Однако с 2019 г. неуклонно возрастает роль вирусных патогенов в развитии пневмонии, в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [92, 154]. У беременных пневмония является наиболее часто диагностируемым клиническим симптомом инфекции COVID-19 с распространенностью от 71 до 89 %, при этом среднетяжелое и тяжелое течение заболевания отмечается примерно у 20 % беременных женщин [127].

Отягчающим фактором пневмоний является вторичное нарушение газообмена кислорода и углекислого газа на уровне альвеол по отношению к воспалению. Развившаяся в последствии дисфункция кислородного обмена у беременных женщин может стать причиной системных гипоксических

нарушений фетоплацентарного комплекса, осложнений плода и новорожденных [166, 185]. Хроническое воспаление в плаценте и преждевременные роды повышают риск передачи инфекции COVID-19 между беременными женщинами и их новорожденными, включая интранатальное и послеродовое инфицирование [221].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные патогенезу пневмонии у беременных женщин, остаются не изученными вопросы патогенеза кислородной недостаточности крови и закономерностей нарушения гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин в третьем триместре беременности с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

В связи с этим, целью диссертационного исследования явилось выявление закономерностей нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Было обследовано 140 беременных женщин в третьем триместре беременности. Первую группу составили беременные женщины со среднетяжелым течением внебольничной пневмонии (основная группа,  $n = 100$ ), вторую — женщины с неосложнённым течением беременности (группа контроля,  $n = 40$ ). Беременные женщины со среднетяжелым течением внебольничной пневмонии были разделены две подгруппы: подгруппа 1 — с бактериальной внебольничной пневмонией ( $n = 47$ ), подгруппа 2 — с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией. Клинический диагноз бактериальной внебольничной пневмонии устанавливался путём верификации этиологических возбудителей пневмонии согласно результатам проведенных бактериологических исследований мокроты, основываясь на данные жалоб, анамнеза, физикального исследования, при наличии рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации лёгочной ткани. При установке диагноза — COVID-19-ассоциированная внебольничная пневмония —

обязательным было наличие антигена SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки и ротоглотки при наличии КТ-признаков вирусной пневмонии на фоне типичной клинической картины и релевантного эпидемиологического анамнеза, отсутствия бактериального инфекционного агента по данным микробиологического исследования мокроты. Все исследуемые беременные женщины были сопоставимы по анамнестическим и физикальным данным.

Для осуществления поставленной цели и задач были использованы стандартные общеклинические методы обследования (сбор анамнеза, жалобы, общее физикальное обследование органов и систем, осмотр акушером-гинекологом, клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и консультация узких специалистов по показаниям) в соответствии с приказом «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации 01.11.2012 г. №572н. Кроме того, были проведены дополнительные лабораторные методы обследования, необходимые для изучения кислородного обмена и гемодинамики фетоплацентарного комплекса. Анализ межгрупповых различий для независимых выборок по каждому из нормально распределенных количественных признаков проводили параметрическими критериями: t-критерий Стьюдента и Фишера (F-test). Различия считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Для оценки значимости различий относительных показателей в двух независимых исследуемых группах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона, при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10, использовали критерий Йейтса. Относительные риски рассчитывали с помощью таблиц сопряженности с 95 % доверительным интервалом. Для оценки взаимосвязей между исследуемыми показателями кислородного статуса, кислотно-основного состояния крови и гемодинамическими индексами фетоплацентарного комплекса использовали корреляционный анализ по

Пирсону. Различия во всех случаях считали достоверными при  $p < 0,05$ . Поиск молекулярных предикторов развития хронической плацентарной недостаточности проводился с помощью дискриминантного метода. Оценка качества прогностических моделей проводилась с использованием ROC-анализа.

Показано, что при воспалительных заболеваниях лёгких нарушается баланс между потребностью клеток в кислороде и его доставкой, что осложняет течение заболевания и приводит к прогрессированию воспаления. Микроокружение в участках локального воспаления часто приобретает гипоксический характер, что вызывает активацию кислород-зависимых механизмов регуляции и устойчивому увеличению продукции индуцируемого гипоксией фактора — HIF-1 $\alpha$  в ответ на нарушение кислородного обмена. Однако стойкое увеличение регуляторного белка может быть фактором прогрессирующей гипоксии [82].

По нашим данным, в подгруппе беременных женщин с бактериальной внебольничной пневмонией, показатели белка HIF-1 $\alpha$  в крови повышались в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), в подгруппе беременных женщин с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 2,28 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели HIF-1 $\alpha$  были выше в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией, что свидетельствовало о существенном нарушении кислородного обмена, возникающем вследствие изменений вентиляционной и оксигенирующей функции лёгких.

В подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией показатели насыщения кислородом крови (SvO<sub>2</sub>) и парциального напряжения кислородом крови (PvO<sub>2</sub>) были ниже в 1,17 раза ( $p < 0,01$ ) и в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 1,23 раза ( $p < 0,001$ ) и в 1,15 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно, чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении данные показатели были

ниже в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией соответственно в 1,05 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,06 раза ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

При определении взаимного влияния регуляторного белка HIF-1 $\alpha$  на показатели кислородного статуса крови был проведен корреляционный анализ. В подгруппе беременных женщин с бактериальной внебольничной пневмонией выявлены средние обратные корреляции в парах HIF-1 $\alpha$  — SvO<sub>2</sub> ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,01$ ), PvO<sub>2</sub> ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,01$ ), тогда как в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией сопряженность связей была высокой ( $r = (-0,71)–(-0,73)$ ,  $p < 0,01$  соответственно), что свидетельствовало о напряженности механизмов компенсации нарушений кислородного обмена и развития системной гипоксии.

Необходимо отметить, что перенос кислорода кровью в основном происходит эритроцитами, вступая в химическую связь с гемоглобином. Снижение гемоглобина в крови при повышении среднего содержания и концентрации железосодержащих белков в эритроцитах может быть признаком гиперхромной анемии, повышенной гетерогенности и разрушаемости клеток красной крови, возникающей в результате патологического влияния респираторных инфекций, в том числе COVID-19 [96].

С другой стороны, эффективность оксигенации крови, а следовательно, передача его тканям зависит от функциональной сатурации гемоглобина, что определяется соотношением основных его фракций. Повышение дисфункциональных фракций гемоглобина (метгемоглобина, карбоксигемоглобина и других), выявляемых при патологических состояниях, свидетельствует о развитии гипоксической анемии [167, 207].

На сегодняшний день отсутствуют исследования по распространенности и патогенезу анемии среди беременных женщин при COVID-19. Недавние исследования показали [97], что у женщин с COVID-19 определяется более

низкая концентрация гемоглобина, чем у мужчин, и более высокая распространенность умеренной (23 %) и тяжелой анемии (15 %).

Согласно другим исследованиям, основными причинами анемии являются воспалительные процессы, вызванные гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL)-6, IL-1, IL-33, интерферона (IFN)- $\gamma$ , фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$  [147]. Последние оказывают ингибирующее действие на эритроидные клетки-предшественники, что приводит к снижению продолжительности их жизни и эриптозу [163, 224]. В недавних исследованиях показана роль COVID-19 инфекции в появлении большого числа аномальных форм эритроцитов и гиперхромных эритроцитов, эритроцитов с базофильной зернистостью [212]. В механизме сниженной деформабельности эритроцитов при COVID-19 инфекции лежит повышение экспрессии мембраносвязанных иммуноглобулов (Ig) класса G, окислительный стресс и увеличение концентрации внутриклеточного кальция, что усиливает гемолиз [211]. Описаны случаи прямого влияния вируса SARS-CoV-2 на гемолиз эритроцитов посредством взаимодействия его шипового белка S1 с CD147 эритроцитов и белком полосы 3 [125]. Вирусный шиповидный белок и продукты активации комплемента были обнаружены на поверхности клеток эритроцитов у больных COVID-19, что также влияет на реологию эритроцитов, приводя к внутрисосудистому тромбозу и связанному с ним повреждению лёгких [133].

Согласно нашим исследованиям, в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией показатели общего гемоглобина (HGB) были ниже в 1,11 раза ( $p < 0,05$ ), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 1,22 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели HGB в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были ниже в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Среднее содержание гемоглобина (MCH) в эритроцитах в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией не изменялось относительно



значений группы с неосложненным течением беременности ( $p > 0,05$ ). В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией среднее содержание гемоглобина было выше в 1,14 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении среднее МСН в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией было выше в 1,14 раза ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Средняя концентрация гемоглобина (МСНС) в эритроцитах в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией значимо не изменялась, в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией была выше в 1,25 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели МСНС в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были выше в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

При анализе фракционного состава гемоглобина выявлено, что в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией показатели оксигемоглобина ( $O_2Hb$ ) были ниже в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), метгемоглобина ( $metHb$ ) выше в 1,54 раза ( $p < 0,001$ ), карбоксигемоглобина ( $COHb$ ) — в 1,34 раза ( $p < 0,001$ ), дезоксигемоглобина ( $HHb$ ) — в 9,3 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией показатели  $O_2Hb$  были ниже в 1,25 раза ( $p < 0,001$ ),  $metHb$  выше в 1,71 раз ( $p < 0,001$ ),  $COHb$  — в 1,64 раза ( $p < 0,001$ ),  $HHb$  — в 11,08 раза ( $p < 0,001$ ). При внутригрупповом сравнении показатели  $O_2Hb$  в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были ниже в 1,05 раза ( $p < 0,05$ ), показатели  $metHb$  выше в 1,11 раза ( $p < 0,05$ ),  $COHb$  — в 1,22 раза ( $p < 0,001$ ), а  $HHb$  — в 1,19 раз ( $p < 0,01$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Корреляционный анализ в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией выявил следующие корреляции в парах: высокие прямые корреляции  $HGB$  —  $O_2Hb$  ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ); высокие обратные корреляции

HGB — metHb ( $r = -0,73, p < 0,01$ ), СОHb ( $r = -0,75, p < 0,01$ ), HHb ( $r = -0,73, p < 0,01$ ); средние обратные корреляции HIF-1 $\alpha$  — HGB ( $r = -0,59, p < 0,01$ ), O<sub>2</sub>Hb ( $r = -0,54, p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — metHb ( $r = -0,63, p < 0,01$ ), СОHb ( $r = -0,66, p < 0,01$ ), HHb ( $r = -0,63, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — metHb ( $r = -0,64, p < 0,01$ ), СОHb ( $r = -0,69, p < 0,01$ ), HHb ( $r = -0,63, p < 0,01$ ); средние прямые корреляции HIF-1 $\alpha$  — metHb ( $r = 0,59, p < 0,01$ ), СОHb ( $r = 0,52, p < 0,01$ ), HHb ( $r = 0,54, p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — HGB ( $r = 0,64, p < 0,01$ ), O<sub>2</sub>Hb ( $r = 0,64, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — HGB ( $r = 0,64, p < 0,01$ ), O<sub>2</sub>Hb ( $r = 0,64, p < 0,01$ ).

В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией корреляции в парах были следующими: высокие прямые корреляции HGB — O<sub>2</sub>Hb ( $r = 0,77, p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — HGB ( $r = 0,77, p < 0,01$ ), O<sub>2</sub>Hb ( $r = 0,75, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — HGB ( $r = 0,76, p < 0,01$ ), O<sub>2</sub>Hb ( $r = 0,75, p < 0,01$ ); высокие обратные корреляции HGB — metHb ( $r = -0,78, p < 0,01$ ), СОHb ( $r = -0,78, p < 0,01$ ), HHb ( $r = -0,77, p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — metHb ( $r = -0,78, p < 0,01$ ), СОHb ( $r = -0,75, p < 0,01$ ), HHb ( $r = -0,74, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — metHb ( $r = -0,78, p < 0,01$ ), СОHb ( $r = -0,74, p < 0,01$ ), HHb ( $r = -0,73, p < 0,01$ ); средние прямые корреляции HIF-1 $\alpha$  — metHb ( $r = 0,61, p < 0,01$ ), СОHb ( $r = 0,57, p < 0,01$ ), HHb ( $r = 0,55, p < 0,01$ ); средние обратные корреляции HIF-1 $\alpha$  — HGB ( $r = -0,59, p < 0,01$ ), O<sub>2</sub>Hb ( $r = -0,55, p < 0,01$ ).

С целью дальнейшей оценки закономерностей развития системной гипоксии нами проводился сравнительный анализ показателей эритроцитов и их морфологических форм.

В подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией общее количество эритроцитов (RBC) было ниже в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 1,35 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели RBC в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были ниже в 1,23 раза ( $p < 0,001$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Показатели гематокрита (HCT) в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ ), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были в 1,48 раза ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели HCT в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были ниже в 1,47 раза ( $p < 0,001$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Показатели среднего объёма эритроцитов (MCV) в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией были выше в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), а в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией ниже в 1,06 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели MCV в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были в 1,18 раза ниже ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Показатель вариабельности эритроцитов по объёму (RDW), характеризующий степень выраженности анизоцитоза, в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией был выше в 1,28 раза ( $p < 0,001$ ), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении различий в показателях RDW выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При анализе морфометрических показателей эритроцитов в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией количество дискоцитов было ниже в 1,15 раза ( $p < 0,05$ ), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 1,24 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели дискоцитов в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были ниже в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Гетерогенность морфологических форм эритроцитов в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией характеризовалась увеличением показателей их обратимых клеточных форм эхиноцитов и платицитов (плоские клеточные формы) и необратимых форм дакриоцитов (каплевидные) и дегенеративных соответственно в 1,79 ( $p < 0,001$ ), 2,10 раза ( $p < 0,001$ ), 1,84 ( $p < 0,001$ ) и 2,25 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы с неосложненным течением беременности. В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией увеличение количества эхиноцитов, платицитов, дакриоцитов и дегенеративных форм было более выражено и происходило соответственно в 2,04 раза ( $p < 0,001$ ), 2,12 раза ( $p < 0,001$ ), 1,83 раза ( $p < 0,001$ ) и 2,61 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией выявлено увеличение количества эхиноцитов и дегенеративных форм эритроцитов более чем в 1,15 раза ( $p < 0,05$ ) относительно показателей в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией. По показателям дакриоцитов и платицитов значимых изменений выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты указывали на более выраженную структурную неоднородность циркулирующих эритроцитов в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией относительно подгруппы с бактериальной формой заболевания, что свидетельствовало о меньшей их устойчивости к повреждению и повышенному гемолизу, нарушению микроциркуляции и развитию гипоксии.

Доказательством снижения морфологической устойчивости эритроцитов, обусловленной структурными нарушениями мембраны, явилось увеличение расчётных индексов трансформации в исследуемых группах. В подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией индекс трансформации, индекс обратимой и необратимой трансформации был выше в 2,37 раза ( $p < 0,001$ ), 2,26 раза ( $p < 0,001$ ) и 2,46 раза, в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 2,79 раза ( $p < 0,001$ ), в 2,56 раза ( $p < 0,001$ ) и

в 3 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности соответственно. При внутригрупповом сравнении в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией индекс трансформации (ИТ), индекс обратимой (ИОТ) и необратимой трансформации (ИНОТ) был выше в 1,18 раза ( $p < 0,01$ ), в 1,14 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,22 раза ( $p < 0,01$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией соответственно. Значения индекса необратимой трансформации в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией превышали расчётные показатели индекса обратимой трансформации эритроцитов в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией в 1,17 раза ( $p < 0,01$ ), что снижало эритроцитарную стойкость и повышало риск патологического гемолиза клеток красной крови.

Доказательством выявленных закономерностей были многомерные взаимосвязи между регуляторным звеном, представленным NIF-1 $\alpha$ , и признаками, характеризующими функциональное состояние эритроцитов и их гемоглобиновой системы. В подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией корреляции в парах были следующими: сильные прямые корреляции RBC — HCT ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,01$ ), SvO<sub>2</sub> ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,01$ ), PvO<sub>2</sub> ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ ); HGB — RBC ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,01$ ); O<sub>2</sub>Hb — RBC ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — дискоциты ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — дискоциты ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,01$ ); индекс обратимой трансформации — эхиноциты ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ), индекс необратимой трансформации — дегенеративные формы ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,01$ ); сильные обратные корреляции RBC — MCV ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,01$ ), RDW ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,01$ ); HGB — MCV ( $r = -0,80$ ,  $p < 0,01$ ); metHb — RBC ( $r = -0,85$ ,  $p < 0,01$ ); COHb — RBC ( $r = -0,79$ ,  $p < 0,01$ ); HHb — RBC ( $r = -0,79$ ,  $p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — MCV ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,01$ ), RDW ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,01$ ), эхиноциты ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,01$ ), дакрициты ( $r = -0,89$ ,  $p < 0,01$ ), платициты ( $r = -0,79$ ,  $p < 0,01$ ), дегенеративные формы ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — эхиноциты ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,01$ ), дакрициты ( $r = -0,80$ ,  $p < 0,01$ ), платициты ( $r = -0,81$ ,  $p < 0,01$ ), дегенеративные формы ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,01$ ); индекс трансформации

— RBC ( $r = -0,71, p < 0,01$ ), дискоциты ( $r = -0,72, p < 0,01$ ); средние прямые корреляции HGB — HCT ( $r = 0,59, p < 0,01$ ); O<sub>2</sub>Hb — HCT ( $r = 0,61, p < 0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — эхиноциты ( $r = 0,59, p < 0,01$ ), дакриоциты ( $r = 0,53, p < 0,01$ ), платициты ( $r = 0,63, p < 0,01$ ), дегенеративные формы ( $r = 0,59, p < 0,01$ ); средние обратные корреляции HIF-1 $\alpha$  — RBC ( $r = -0,64, p < 0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — дискоциты ( $r = -0,65, p < 0,01$ ).

В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией корреляции в парах были следующими: сильные прямые корреляции RBC — HCT ( $r = 0,79, p < 0,01$ ), MCV ( $r = 0,85, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — RBC ( $r = 0,85, p < 0,01$ ); HGB — RBC ( $r = 0,86, p < 0,01$ ), HCT ( $r = 0,86, p < 0,01$ ), MCV ( $r = 0,86, p < 0,01$ ); O<sub>2</sub>Hb — RBC ( $r = 0,87, p < 0,01$ ), HCT ( $r = 0,88, p < 0,01$ ); HНb — RBC ( $r = -0,86, p < 0,01$ ), HCT ( $r = 0,87, p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — RBC ( $r = 0,85, p < 0,01$ ), HCT ( $r = 0,87, p < 0,01$ ), дискоциты ( $r = 0,86, p < 0,01$ ); индекс обратимой трансформации — эхиноциты ( $r = 0,86, p < 0,01$ ), индекс необратимой трансформации — дегенеративные формы ( $r = 0,85, p < 0,01$ ); сильные обратные корреляции СОHb — RBC ( $r = -0,81, p < 0,01$ ); metHb — RBC ( $r = -0,89, p < 0,01$ ); SvO<sub>2</sub> — эхиноциты ( $r = -0,81, p < 0,01$ ), платициты ( $r = -0,85, p < 0,01$ ), дегенеративные формы ( $r = -0,88, p < 0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — эхиноциты ( $r = -0,81, p < 0,01$ ), платициты ( $r = -0,85, p < 0,01$ ), дегенеративные формы ( $r = -0,87, p < 0,01$ ); индекс трансформации — RBC ( $r = -0,77, p < 0,01$ ), дискоциты ( $r = -0,79, p < 0,01$ ); средние прямые корреляции HIF-1 $\alpha$  — эхиноциты ( $r = 0,56, p < 0,01$ ), платициты ( $r = 0,56, p < 0,01$ ), дегенеративные формы ( $r = 0,66, p < 0,01$ ); средние обратные корреляции HIF-1 $\alpha$  — RBC ( $r = -0,65, p < 0,01$ ), MCV ( $r = -0,58, p < 0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — дискоциты ( $r = -0,63, p < 0,01$ ).

Обобщая результаты, можно заключить, что у беременных женщин с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией имеются существенные различия в количестве эритроцитов и их внутривидовой гетерогенности, характеризующиеся уменьшением количества дискоцитов, их объёма (микроцитоз), увеличением числа обратимых (эхиноциты) и необратимых (дегенеративные) функционально неустойчивых форм, как показателей

повышенной разрушаемости клеток и дисбаланса кислородного обмена. При бактериальной форме внебольничной пневмонии характерным морфологическим признаком нарушения эритроидного клеточного звена является тенденция к макроцитозу, эхиноцитоз и увеличение количества необратимых дегенеративных форм эритроцитов, что нарушает кислородный обмен.

Следует отметить, что регуляция сродства гемоглобина к кислороду и повышение диссоциации его оксигенированной формы осуществляется кислотно-основным балансом крови через регуляцию уровня рН и парциального напряжения углекислого газа, буферных оснований и лактата. Изменение этих показателей при патологических состояниях может свидетельствовать о нарушении доставки и утилизации кислорода не только на локальном, но и системном уровне.

В подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией значимых различий в показателях рН и парциального напряжения углекислого газа крови ( $PvCO_2$ ) относительно группы с неосложненным течением беременности выявлено не было ( $p > 0,05$  соответственно), тогда как снижались концентрации буферных оснований (BE) в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о неустойчивости гомеостатических механизмов регуляции кислотно-основного состояния. Показатели лактата также были выше в 2,28 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности, что указывало на ацидотический характер метаболических нарушений. В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией показатели рН были ниже ( $p < 0,05$ ), показатели BE были ниже в 2,53 раза ( $p < 0,001$ ),  $PvCO_2$  были выше в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), показатели Lac — в 2,85 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности, что свидетельствовало о развитии смешанного респираторного и метаболического ацидоза. При внутригрупповом сравнении показатели рН в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией значимо не изменялись, показатели  $PvCO_2$ , и Lac были выше в 1,12 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,25 раза

( $p < 0,001$ ), показатели ВЕ были ниже в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией, свидетельствующее о нарастании степени респираторных и метаболических нарушений за счёт лактат-ацидоза и накопления  $\text{CO}_2$ .

Поиск корреляционных взаимосвязей между морфологическими параметрами эритроцитов, кислородным статусом и кислотно-основным состоянием крови в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией показал наличие следующих корреляций: средние прямые корреляции  $\text{HIF-1}\alpha$  —  $\text{PvCO}_2$  ( $r = 0,60, p < 0,01$ ),  $\text{Lac}$  ( $r = 0,62, p < 0,01$ );  $\text{SvO}_2$  —  $\text{pH}$  ( $r = 0,54, p < 0,01$ ),  $\text{PvCO}_2$  ( $r = 0,55, p < 0,01$ );  $\text{PvO}_2$  —  $\text{pH}$  ( $r = 0,56, p < 0,01$ ),  $\text{PvCO}_2$  ( $r = 0,59, p < 0,01$ );  $\text{metHb}$  —  $\text{Lac}$  ( $r = 0,61, p < 0,01$ );  $\text{COHb}$  —  $\text{pH}$  ( $r = 0,66, p < 0,01$ );  $\text{HHb}$  —  $\text{pH}$  ( $r = 0,67, p < 0,01$ ),  $\text{Lac}$  ( $r = 0,69, p < 0,01$ );  $\text{RBC}$  —  $\text{pH}$  ( $r = 0,67, p < 0,01$ );  $\text{MCV}$  —  $\text{Lac}$  ( $r = 0,68, p < 0,01$ ); дискоциты —  $\text{pH}$  ( $r = 0,69, p < 0,01$ ); эхиноциты —  $\text{Lac}$  ( $r = 0,55, p < 0,01$ ); дегенеративные формы —  $\text{Lac}$  ( $r = 0,67, p < 0,01$ ); средние обратные корреляции  $\text{SvO}_2$  —  $\text{Lac}$  ( $r = -0,61, p < 0,01$ );  $\text{PvO}_2$  —  $\text{Lac}$  ( $r = -0,62, p < 0,01$ );  $\text{COHb}$  —  $\text{Lac}$  ( $r = -0,59, p < 0,01$ );  $\text{HGB}$  —  $\text{Lac}$  ( $r = -0,64, p < 0,01$ );  $\text{O}_2\text{Hb}$  —  $\text{PvCO}_2$  ( $r = -0,60, p < 0,01$ ),  $\text{Lac}$  ( $r = -0,68, p < 0,01$ );  $\text{RBC}$  —  $\text{Lac}$  ( $r = -0,64, p < 0,01$ );  $\text{MCV}$  —  $\text{pH}$  ( $r = -0,56, p < 0,01$ ); дискоциты —  $\text{Lac}$  ( $r = -0,48, p < 0,01$ ); эхиноциты —  $\text{pH}$  ( $r = -0,46, p < 0,01$ ); дегенеративные формы —  $\text{pH}$  ( $r = -0,46, p < 0,01$ ).

В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией корреляции в парах были следующими: высокие прямые корреляции  $\text{HIF-1}\alpha$  —  $\text{PvCO}_2$  ( $r = 0,74, p < 0,01$ ),  $\text{Lac}$  ( $r = 0,72, p < 0,01$ );  $\text{SvO}_2$  —  $\text{pH}$  ( $r = 0,74, p < 0,01$ );  $\text{PvO}_2$  —  $\text{pH}$  ( $r = 0,76, p < 0,01$ );  $\text{metHb}$  —  $\text{Lac}$  ( $r = 0,71, p < 0,01$ );  $\text{COHb}$  —  $\text{pH}$  ( $r = -0,76, p < 0,01$ ),  $\text{Lac}$  ( $r = 0,72, p < 0,01$ );  $\text{HHb}$  —  $\text{pH}$  ( $r = -0,75, p < 0,01$ ),  $\text{Lac}$  ( $r = 0,78, p < 0,01$ );  $\text{RBC}$  —  $\text{pH}$  ( $r = 0,78, p < 0,01$ );  $\text{MCV}$  —  $\text{Lac}$  ( $r = 0,71, p < 0,01$ ); дискоциты —  $\text{pH}$  ( $r = 0,72, p < 0,01$ ); эхиноциты —  $\text{Lac}$  ( $r = 0,85, p < 0,01$ ); дегенеративные формы —  $\text{Lac}$  ( $r = 0,82, p < 0,01$ ); высокие обратные корреляции  $\text{SvO}_2$  —  $\text{PvCO}_2$  ( $r = -0,75, p < 0,01$ ),  $\text{Lac}$  ( $r = 0,71, p < 0,01$ );  $\text{PvO}_2$  —  $\text{PvCO}_2$  ( $r = -0,70, p < 0,01$ ),  $\text{Lac}$  ( $r = -0,72, p < 0,01$ );  $\text{HGB}$  —  $\text{Lac}$  ( $r = -0,74,$



$p < 0,01$ );  $O_2Hb$  —  $PvCO_2$  ( $r = -0,76, p < 0,01$ ),  $Lac$  ( $r = -0,77, p < 0,01$ );  $RBC$  —  $Lac$  ( $r = -0,75, p < 0,01$ );  $MCV$  —  $pH$  ( $r = -0,76, p < 0,01$ ); дискоциты —  $Lac$  ( $r = -0,80, p < 0,01$ ); эхиноциты —  $pH$  ( $r = -0,84, p < 0,01$ ); дегенеративные формы —  $pH$  ( $r = -0,82, p < 0,01$ ).

Согласно полученным результатам, у беременных женщин с бактериальной внебольничной пневмонией явления ацидоза носят преимущественно компенсированный метаболический характер, в то время как при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии ацидоз — смешанный, обусловлен метаболическими и респираторными изменениями, поддерживающими развитие гипоксемии и системной гипоксии, что определяет тяжесть нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса с последствиями для плода и новорожденных.

По данным скринингового обследования женщин в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией нарушения доплерометрических показателей гемодинамики фетоплацентарного комплекса выявлялись у 49 (92,45 %) исследуемых женщин, что в 4,15 раза (ДИ 95 %: 2,16–7,95) чаще, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией (55,32 %). Одностороннее нарушение маточно-плацентарной перфузии, соответствующее хронической плацентарной недостаточности IA степени тяжести, одинаково часто выявлялось в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией и в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией соответственно у 19 (40,42 %) и у 24 (45,28 %) исследуемых женщин ( $p > 0,05$ ). Одностороннее нарушение плодово-плацентарной перфузии, соответствующее хронической плацентарной недостаточности IB степени тяжести, выявлялось у 17 (32,07 %) исследуемых женщин в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, что в 1,53 раза (ДИ 95 %: 1,18–1,99) чаще, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией (14,89 %). Одновременное нарушение маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока (II степень хронической

плацентарной недостаточности) было выявлено в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией у 9 (16,98 %) исследуемых женщин.

Количественные значения доплерометрических индексов, характеризующих фетоплацентарный кровоток, в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией были следующими: показатели пульсационного индекса в маточных артериях были выше в 1,24 раза ( $p < 0,001$ ), в артерии пуповины — в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), в средней мозговой артерии — значимо не изменялись относительно группы с неосложненным течением беременности. Показатели церебро-плацентарного отношения (ЦПО) были ниже в 1,17 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. Показатели пульсационного индекса в маточных артериях в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были выше в 1,39 раза ( $p < 0,001$ ), в артерии пуповины — в 1,19 раза ( $p < 0,05$ ), в средней мозговой артерии ниже в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. Показатели церебро-плацентарного отношения были ниже в 1,38 раза ( $p < 0,001$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели пульсационного индекса в маточных артериях в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были выше в 1,12 раза ( $p < 0,05$ ), в артерии пуповины — значимо не изменялись ( $p > 0,05$ ), в средней мозговой артерии были ниже в 1,11 раза ( $p < 0,05$ ), церебро-плацентарного отношения — в 1,18 раза ( $p < 0,05$ ) относительно подгруппы с бактериальной внебольничной пневмонией.

Следовательно, формируемый в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией дефицит маточного кровотока приводит к выраженной разбалансировке компенсаторно-приспособительных возможностей плодово-плацентарного комплекса и централизации кровообращения плода в условиях снижения плацентарной перфузии, что осложняет течение перинатального периода и приводит к развитию хронической внутриутробной гипоксии плода и задержке роста плода.

В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией хроническая внутриутробная гипоксия плода выявлялась у 49 (92,45 %) исследуемых женщин, что в 4,15 раза (ДИ 95 %: 2,16–7,95) чаще, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией (55,32 %). Задержка роста плода I степени была у 15 (28,3 %) исследуемых женщин в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, что в 1,7 раза (ДИ 95 %: 1,31–2,22) чаще, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией (10,64 %).

Корреляционный анализ выявил многомерные взаимосвязи между доплерометрическими индексами гемодинамики фетоплацентарного комплекса, параметрами кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови, которые в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией были следующими: средние прямые корреляции ПИ МА — ПИ АП ( $r=0,69, p<0,01$ ); ПИ СМА — ЦПО ( $r=0,58, p<0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — ПИ МА ( $r=0,69, p<0,01$ ), ПИ АП ( $r=0,67, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — ПИ СМА ( $r = 0,57, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = 0,52, p<0,01$ ); PvCO<sub>2</sub> — ПИ СМА ( $r=0,62, p<0,01$ ), ЦПО ( $r=0,60, p<0,01$ ); Lac — ПИ МА ( $r=0,51, p<0,01$ ), ПИ АП ( $r=0,67, p<0,01$ ); средние обратные корреляции ПИ МА — ПИ СМА ( $r = -0,66, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,54, p<0,01$ ); ПИ АП — ПИ СМА ( $r = -0,69, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,56, p<0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — ПИ СМА ( $r = -0,69, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,68, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — ПИ МА ( $r=-0,46, p<0,01$ ), ПИ АП ( $r=-0,64, p<0,01$ ); PvCO<sub>2</sub> — ПИ МА ( $r = -0,52, p<0,01$ ), ПИ АП ( $r = -0,64, p<0,01$ ); Lac — ПИ СМА ( $r = -0,65, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,60, p<0,01$ ).

В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией корреляции были следующими: высокие прямые корреляции ПИ МА — ПИ АП ( $r=0,75, p<0,01$ ); ПИ СМА — ЦПО ( $r=0,77, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> и ПИ СМА ( $r = 0,77, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = 0,71, p<0,01$ ); PvCO<sub>2</sub> — ПИ МА ( $r=0,83, p<0,01$ ), ПИ АП ( $r=0,81, p<0,01$ ); Lac и ПИ МА ( $r=0,80, p<0,01$ ), ПИ АП ( $r=0,81, p<0,01$ ); высокие обратные корреляции ПИ МА — ПИ СМА ( $r = -0,72, p<0,01$ ); ПИ АП — ПИ СМА ( $r = -0,77, p<0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,71, p<0,01$ ); PvO<sub>2</sub> — ПИ МА

( $r = -0,83, p < 0,01$ ), ПИ АП ( $r = -0,87, p < 0,01$ );  $PvCO_2$  — ПИ СМА ( $r = -0,78, p < 0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,72, p < 0,01$ ); Лас — ПИ СМА ( $r = -0,76, p < 0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,71, p < 0,01$ ); средние прямые корреляции HIF-1 $\alpha$  — ПИ МА ( $r = 0,55, p < 0,01$ ), ПИ АП ( $r = 0,56, p < 0,01$ ); средние обратные корреляции ПИ МА — ЦПО ( $r = -0,68, p < 0,01$ ); HIF-1 $\alpha$  — ПИ СМА ( $r = -0,58, p < 0,01$ ), ЦПО ( $r = -0,56, p < 0,01$ ).

Дальнейший анализ показал, что на развитие компенсированной хронической плацентарной недостаточности (IA степень) в подгруппе 1 в большей степени влияют следующие показатели кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови: HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,42, p < 0,05$ ), RBC ( $r = -0,50, p < 0,01$ ), HGB ( $r = -0,52, p < 0,01$ ),  $PvO_2$  ( $r = -0,51, p < 0,01$ ),  $PvCO_2$  ( $r = -0,63, p < 0,01$ ), Лас ( $r = 0,50, p < 0,01$ ). На развитие компенсированных нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса IB степени в подгруппе 2 влияют: HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,53, p < 0,01$ ), RBC ( $r = -0,52, p < 0,01$ ), HGB ( $r = -0,54, p < 0,01$ ),  $PvO_2$  ( $r = -0,53, p < 0,01$ ),  $PvCO_2$  ( $r = 0,65, p < 0,01$ ), Лас ( $r = 0,52, p < 0,01$ ), на развитие субкомпенсированной формы нарушений II степени — HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,51, p < 0,01$ ),  $PvO_2$  ( $r = -0,54, p < 0,01$ ),  $PvCO_2$  ( $r = 0,66, p < 0,01$ ).

Таким образом, у женщин с бактериальной внебольничной пневмонией снижение маточного кровотока в условиях дисбаланса кислородного обмена ассоциировано с адаптационной трансформацией плодово-плацентарного кровообращения в условиях кислородной недостаточности, что проявляется снижением плацентарной перфузии и связанных с ней нарушений состояния плода. У женщин с вирусной (COVID-19) пневмонией формируется дефицит маточного кровотока как результат нарушения функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях системной гипоксии, что приводит к централизации кровообращения плода, увеличению перинатального риска (хронической внутриутробной гипоксии, задержки роста плода).

В исследуемых группах родилось 140 живых доношенных детей. При анализе состояния новорожденных детей в подгруппе с бактериальной

внебольничной пневмонией изменений в показателях массо-ростового индекса относительно группы с неосложненным течением беременности выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией показатели массо-ростового индекса были ниже в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели массо-ростового индекса в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были в 1,1 раза ниже ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Баллы по шкале Апгар на 1 минуте были ниже в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,16 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно в подгруппах с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, чем в группе с неосложненным течением беременности. На 5 минуте показатели были ниже в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), чем в группе с неосложненным течением беременности, в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией значимых изменений выявлено не было ( $p > 0,05$ ). При внутригрупповом сравнении баллы по шкале Апгар на 1 и на 5 минуте значимо не различались в подгруппах с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией ( $p > 0,05$  соответственно).

В структуре заболеваний у 27 (50,94 %) новорожденных в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией выявлены нарушения церебрального статуса (ишемия мозга), что в 2,11 раза (ДИ 95 %: 1,63–2,74) выше, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией — у 7 (14,89 %) новорожденных. Внутрижелудочковые кровоизлияния выявлены у 7 (13,21 %) новорожденных в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, что в 1,98 раза (ДИ 95 %: 1,61–2,45) выше, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией — у одного новорожденного.

Корреляционный анализ между перинатальными исходами (оценка по шкале Апгар, массо-ростовой индекс, заболевания раннего неонатального периода), параметрами кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови у женщин в исследуемых подгруппах выявил значимую зависимость,

которая в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией была следующей: средние прямые корреляции  $PvO_2$  — МРИ ( $r=0,46, p<0,05$ ), балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,48, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,46, p<0,01$ );  $SvO_2$  — МРИ ( $r=0,55, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,49, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,51, p<0,01$ ); RBC — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,48, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,51, p<0,01$ ); HGB — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,44, p<0,05$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,62, p<0,01$ ); средние обратные корреляция Lac — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r = -0,66, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r = -0,48, p<0,01$ ).

На развитие ишемии мозга у новорожденных в подгруппе 1 влияют показатели RBC ( $r = -0,45, p <0,01$ ), HGB ( $r = -0,48, p <0,01$ ),  $PvO_2$  ( $r = -0,51, p <0,01$ ) и Lac ( $r = 0,50, p <0,01$ ).

В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией выявлены следующие корреляции: средние прямые корреляции  $PvO_2$  — МРИ ( $r=0,60, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,68, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,56, p<0,01$ );  $SvO_2$  — МРИ ( $r=0,65, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,62, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,55, p<0,01$ ); RBC — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,54, p<0,01$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,50, p<0,01$ ); HGB — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r=0,51, p<0,05$ ), балл по шкале Апгар на 5 минуте ( $r=0,50, p<0,01$ ); средние обратные корреляция HIF-1 $\alpha$  — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r = -0,68, p<0,01$ ), балл по Апгар на 5 минуте ( $r = -0,67, p<0,01$ ), МРИ ( $r=-0,66, p<0,01$ ); Lac — балл по шкале Апгар на 1 минуте ( $r = -0,68, p<0,01$ ), балл по Апгар на 5 минуте ( $r = -0,65, p<0,01$ ), МРИ ( $r = -0,64, p<0,01$ ).

На развитие ишемии мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных в подгруппе 2 влияли показатели HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0,57, p <0,01$ ), RBC ( $r = -0,65, p <0,01$ ), HGB ( $r = -0,68, p <0,01$ ),  $PvO_2$  ( $r = -0,61, p <0,01$ ),  $SvO_2$  ( $r = -0,62, p <0,01$ ), Lac ( $r = 0,67, p <0,01$ ).

На основании полученных результатов, можно заключить, что осложнения раннего неонатального периода, а именно, риск развития ишемии мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний выше у новорожденных от матерей с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, чем пневмонией, вызванной бактериальной инфекцией, и может быть связан с системной гипоксией и тяжестью гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса.

Выявление молекулярных предикторов нарушения гемодинамики фетоплацентарного комплекса в условиях системной гипоксии и развития хронической плацентарной недостаточности, определяющей риск осложнений раннего перинатального и антенатального периода у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии, проводилось с помощью многофакторного анализа, включающего дискриминантный и ROC-анализы.

Результатом дискриминантного анализа явилось построение канонических дискриминантных функций, которые включают поиск значимых показателей и включение их в дискриминантные уравнения, позволяющие с высокой точностью описывать патогенетически значимые различия в кислородном статусе и закономерностях его нарушения, лежащих в основе формирования гипоксемии и системной гипоксии и её последствий — гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Дискриминантный метод позволяет учитывать изменчивость выявленных факторов по значениям их коэффициентов, отражающих вклад в достоверность прогноза гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности. В ходе анализа проводилось установление канонических дискриминантных функций для каждой отдельно взятой беременной женщины в исследуемых подгруппах. Полученные модульные значения центроидов, позволили отнести каждую анализируемую беременную женщину в соответствующую группу риска по

развитию нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса и хронической плацентарной недостаточности.

При выполнении пошагового дискриминантного анализа были отобраны 5 переменных, которые максимально точно характеризовали возможные различия между группой неосложненного течения беременности и подгруппами с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, среди них гипоксический фактор — HIF-1 $\alpha$  ( $p < 0,001$ ), обратимые формы эритроцитов — дискоциты ( $p < 0,001$ ), продукт клеточного метаболизма — лактат (Lac) ( $p < 0,001$ ) и доплерометрические индексы — пульсационный индекс артерии пуповины (ПИ АП) ( $p < 0,001$ ), цереброплацентарное отношение (ЦПО) ( $p < 0,001$ ). Расчётные переменные при пошаговом анализе имели высокие дискриминантные свойства, которые характеризовались минимальным значением лямбды ( $\lambda$ )-Уилкса, составившим 0,002 при дискриминантной функции  $F_1 (95,122) = 838,418$  ( $p < 0,001$ ) и 0,193 при дискриминантной функции  $F_2 (4,180) = 222,058$  ( $p < 0,001$ ). Классификационная способность дискриминантных возможностей моделей, основанная на наиболее значимых переменных, используемых для прогноза гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в условиях системной гипоксии и развития хронической плацентарной недостаточности в подгруппах с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, составила 100 %.

Разработанные канонические дискриминантные функции статистически значимо разделяли исследуемые группы. Первая дискриминантная функция ( $F_1$ ) имела наибольшие различия по анализируемым показателям, о чем свидетельствовали высокие значения канонической корреляции ( $R$ ) равные 0,995 ( $p < 0,00901$ ) и 95,8 % общих дискриминантных возможностей. Вторая функция ( $F_2$ ) имела средние значения  $R$  равные 0,898 ( $p < 0,0001$ ) и 4,2 % общих дискриминантных возможностей, что также не исключало возможности её использования в прогнозе гемодинамических нарушений



фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности.

Ниже представлены искомые канонические дискриминантные функции ( $F_{1-2}$ ), распределенные согласно вычисленным коэффициентам:

$$F_1 = -103,749 - 2,106 \times \text{HIF-1}\alpha + 1,282 \times \text{дискоциты} + 2,386 \times \text{Lac} + 17,263 \times \text{ПИ АП} - 1,333 \times \text{ЦПО}, \text{ где } -103,749 \text{ — константа.}$$

$$F_2 = -74,182 + 0,665 \times \text{HIF-1}\alpha + 0,858 \times \text{дискоциты} - 0,889 \times \text{Lac} + 35,885 \times \text{ПИ АП} - 14,847 \times \text{ЦПО}, \text{ где } -74,182 \text{ — константа.}$$

Полученные результаты позволяют интерпретировать канонические дискриминантные функции относительно их роли в отнесении беременных женщин в группы риска по развитию гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в условиях системной гипоксии и хронической плацентарной недостаточности.

Согласно полученным данным, функция  $F_1$  имеет наибольшую абсолютную корреляцию с показателями HIF-1 $\alpha$  (-0,534), дискоцитов (0,597) и лактатом (-0,347): чем ниже значения гипоксического фактора HIF-1 $\alpha$  и лактата в крови и выше процентное содержание дискоцитов, тем выше вероятность развития беременности без осложнений.

Функция  $F_2$  наиболее тесно связана с показателями ЦПО (-0,636), ПИ АП (0,471) и HIF-1 $\alpha$  (0,453): чем ниже значения индекса ЦПО и выше ПИ АП и HIF-1 $\alpha$ , тем выше вероятность развития гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и хронической плацентарной недостаточности.

Таким образом, проведенный анализ показал, что беременные женщины в подгруппах с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией различались между собой по искомым дискриминантным показателям.

Беременные женщины с неосложненным течением беременности отличались от беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии по следующим показателям — HIF-1 $\alpha$ , дискоциты и лактат. Подгруппы беременных женщин с

внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии значительно отличались по показателям HIF-1 $\alpha$ , ЦПО и ПИ АП.

На основании результатов можно заключить, что выявленные дискриминантные показатели прогностически значимы и могут считаться предикторами гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Для более эффективной реализации патогенетического принципа оценки общих дискриминантных функций в прогнозировании гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии был проведен ROC-анализ.

Согласно результатам ROC-анализа, для подгруппы с бактериальной внебольничной пневмонией максимальная площадь под кривой была для следующих переменных (расположены по убыванию): лактат (0,792,  $p < 0,001$ ), дискоциты (0,736,  $p < 0,001$ ) и ПИ АП (0,702,  $p < 0,001$ ), что указывает на среднее качество модели. Для лактата оптимальной точкой отсечения является показатель чувствительности равный 100 % и специфичности 66,7 %, для дискоцитов — показатель чувствительности 100 % и специфичности 58,1 %, для ПИ АП — показатель чувствительности 97,9 % и специфичности 54,8 %.

Для подгруппы с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией максимальная площадь под кривой была для следующих переменных (расположены по убыванию): HIF-1 $\alpha$  (0,994,  $p < 0,001$ ), ПИ АП (0,984,  $p < 0,001$ ) и лактат (0,867,  $p < 0,001$ ), что указывает на хорошее качество прогностической модели. Для HIF-1 $\alpha$  оптимальной точкой отсечения является показатель чувствительности равный 100 % и специфичности 95,4 %, для ПИ АП — показатель чувствительности 100 % и специфичности 58,6 %, для лактата — показатель чувствительности 100 % и специфичности 57,8 %.

Таким образом, проведенный многофакторный анализ показал возможность использования определения показателей регуляторного белка

HIF-1 $\alpha$ , обратимых форм эритроцитов — дискоцитов, продукта клеточного метаболизма и выраженности окислительных процессов — лактата и доплерометрических индексов — пульсационного индекса артерии пуповины и церебро-плацентарного отношения в диагностически-прогностическом мониторинге беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии по риску развития хронической плацентарной недостаточности.

На основании выявленных закономерностей нарушения кислородного статуса крови и гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса была разработана патогенетическая модель развития хронической плацентарной недостаточности, представленная на рисунке 17.

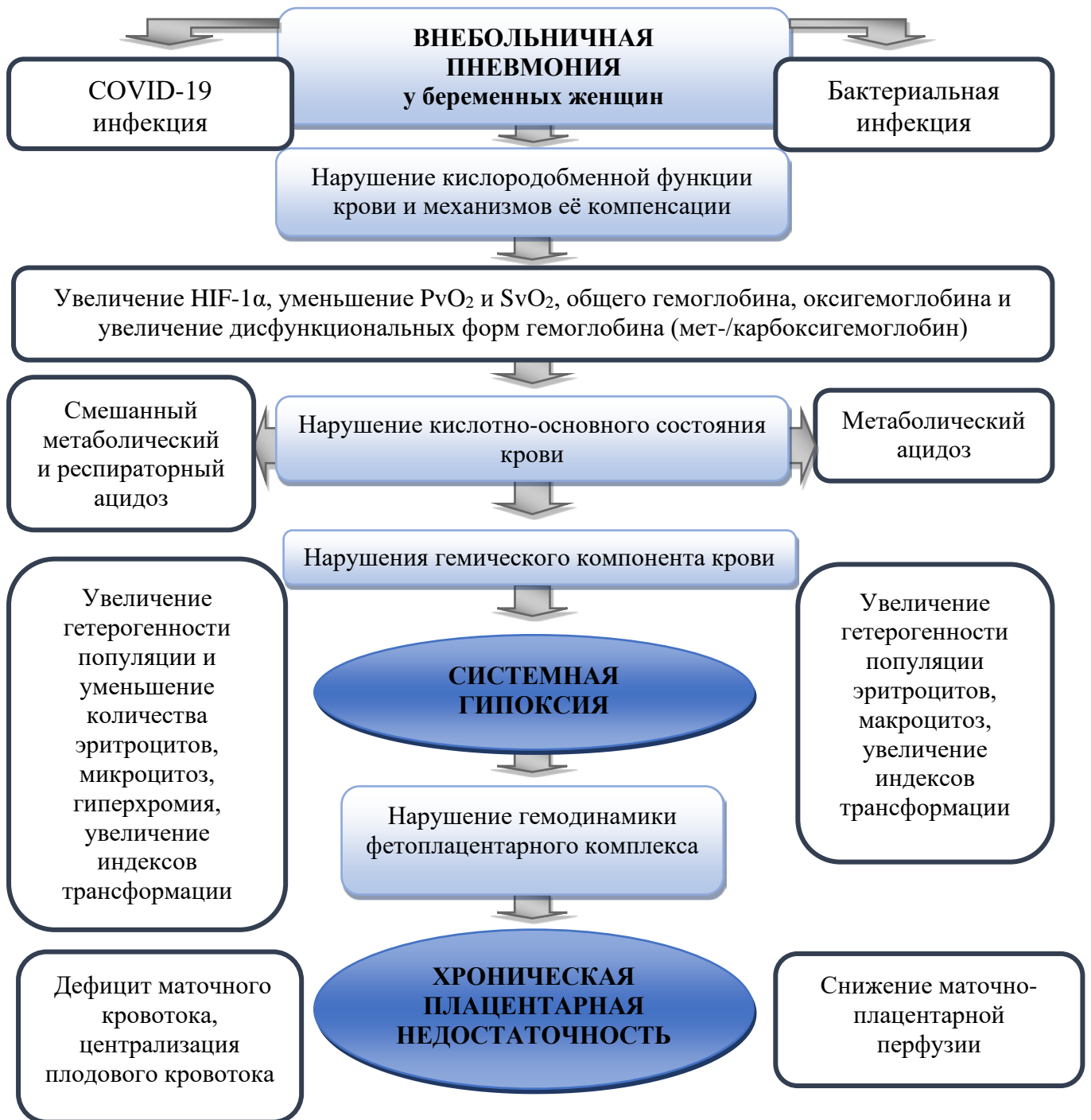


Рисунок 17. Патогенетическая модель развития хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией.

## ВЫВОДЫ

1. Нарушения кислородного статуса крови у беременных женщин со среднетяжелым течением внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности зависят от этиологии заболевания и характеризуются уменьшением показателей насыщения и парциального напряжения кислородом крови, увеличением содержания гипоксического фактора HIF-1 $\alpha$ , более выраженным при вирусной (COVID-19) инфекции, чем бактериальной форме заболевания, свидетельствующем о напряженности механизмов компенсации нарушений кислородного обмена и развитии гипоксии.

2. У беременных женщин со среднетяжелым течением внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности усиливаются гетерогенные и полифункциональные свойства системы гемоглобина, характеризующиеся в более значимом при вирусной (COVID-19) инфекции, чем при бактериальной форме заболевания, уменьшении общего количества гемоглобина и его оксигенированной формы, увеличении дезоксигемоглобина и количества дисфункциональных форм гемоглобина (метгемоглобина, карбоксигемоглобина), ограничивающих транспорт и доставку кислорода. У беременных женщин с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией выявлена гиперхромия эритроцитов, что увеличивает риск гемолиза.

3. У беременных женщин со среднетяжелым течением вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности имеются существенные различия в количестве эритроцитов и их внутривидовой гетерогенности, характеризующиеся уменьшением количества дискоцитов, их объёма (микроцитоз), увеличением числа обратимых (эхиноциты) и необратимых (дегенеративные) функционально неустойчивых форм, индексов трансформации как показателей повышенной разрушаемости клеток красной крови и дисбаланса кислородного обмена. При бактериальной форме внебольничной пневмонии характерным морфологическим признаком нарушения эритроидного клеточного звена является тенденция к макроцитозу,

эхиноцитоз и увеличение количества необратимых дегенеративных форм эритроцитов, что нарушает кислородный обмен.

4. У беременных женщин со среднетяжелым течением бактериальной внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности явления ацидоза носят преимущественно компенсированный метаболический характер (дефицит буферных оснований, повышение лактата), в то время как при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии ацидоз — смешанный, обусловлен метаболическими (уменьшение рН, дефицит буферных оснований, увеличение повышение лактата) и респираторными изменениями (увеличение парциального напряжения  $\text{CO}_2$ ), что усиливает проявления гипоксии.

5. У женщин со среднетяжелым течением бактериальной внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности снижение маточного кровотока в условиях дисбаланса кислородного обмена ассоциировано с адаптационной трансформацией плодово-плацентарного кровообращения в условиях кислородной недостаточности, что проявляется снижением плацентарной перфузии и связанных с ней нарушений состояния плода. У женщин с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией формируется дефицит маточного кровотока как результат нарушения функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях системной гипоксии, что приводит к централизации кровообращения плода, увеличивающего перинатальный риск (ишемия мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния).

6. Проведенный дискриминантный и ROC-анализ показал возможность использования молекулярных предикторов — HIF-1 $\alpha$ , обратимых форм эритроцитов — дискоцитов, лактата, доплерометрических индексов — пульсационного индекса артерии пуповины и церебро-плацентарного отношения в диагностически-прогностическом мониторинге беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии по риску развития хронической плацентарной недостаточности.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Разработанные модели могут быть включены в диагностически-прогностический мониторинг беременных женщин с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией по развитию хронической плацентарной недостаточности с целью оказания своевременных лечебных мероприятий.

Может быть рекомендован для внедрения в профильные медицинские учреждения способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией (патент РФ № 2772906).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АП — артерии пуповины
- АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
- ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ВП — внебольничная пневмония
- ВПГ — вирус простого герпеса
- ДИ — доверительный интервал
- ДН — дыхательная недостаточность
- ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
- ИКСИ — внутрицитоплазматическая инъекция сперматозоидов
- ИМТ — индекс массы тела
- ИНОТ — индекс необратимой трансформации
- ИОТ — индекс обратной трансформации
- ИТ — индекс трансформации
- ИФА — иммуноферментный анализ
- КАК — клинический анализ крови
- КТ — компьютерная томография
- МА — маточные артерии
- МРИ — массо-ростовой индекс
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ОДН — острая дыхательная недостаточность
- ОР — относительный риск
- ОРДС — острый респираторный дистресс синдром
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПИ — пульсационный индекс
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- РНК — рибонуклеиновая кислота



СМА — средняя мозговая артерия  
ТВП — тяжёлая внебольничная пневмония  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких  
ЦМВ — цитомегаловирус  
ЦПО — церебро-плацентарное отношение  
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота  
ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация  
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение  
АСЕ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2  
ВЕ — дефицит или избыток оснований  
СО<sub>2</sub> — углекислый газ  
СОHb — карбоксигемоглобин  
COVID-19 — коронавирусная болезнь 2019 года  
FiO<sub>2</sub> — фракция кислорода во вдыхаемой смеси  
FRC — функциональная остаточная ёмкость  
НСАР — пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи  
HCT — гематокрит  
HGB — гемоглобин  
HHb — дезоксигемоглобин  
HIF-1 $\alpha$  — индуцированный гипоксией фактора 1-альфа  
IFN — интерферон  
IL — интерлейкин  
Lac — лактат  
MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах  
MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах  
MCV — средний объём эритроцитов  
MERS — ближневосточный респираторный синдром  
MetHb — метгемоглобин  
MV — минутная вентиляция лёгких

$O_2$  — кислород

$O_2Hb$  — оксигемоглобин

$PaCO_2$  — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

$PaO_2$  — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

$pCO_2$  — парциальное напряжение углекислого газа

$pH$  — водородный показатель

$pO_2$  — парциальное напряжение кислорода

$PvCO_2$  — парциальное напряжение углекислого газа в венозной крови

$PvO_2$  — парциальное напряжение кислорода в венозной крови

RBC — общее количество эритроцитов в крови

RDW — вариабельность эритроцитов по объёму

AUC — площадь под кривой

$SaO_2$  — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом

SARS — тяжёлый острый респираторный синдром

SARS-CoV — штамм коронавируса, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром

SARS-CoV-2 — штамм коронавируса, вызывающий COVID-19

$SvO_2$  — насыщение гемоглобина венозной крови кислородом

$TNF-\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа

TV — дыхательный объём

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акушерство : учебник / под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1056 с.
2. Акушерство и гинекология : учебник в 4-х т. / А.И. Ищенко [и др.]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2019. – 1304 с.
3. Ачапкина, Е.И. Изучение некоторых факторов риска неблагоприятного исхода при внебольничной пневмонии в условиях городского стационара / Е.И. Ачапкина, А.Ф. Вагапова, М.В. Галкина, Н.М. Селезнева // Огарёв-Online. – 2018. – №4 (109). – С. 9.
4. Бабаджанова, Г.С. Роль нарушения качества кровотока в маточно-плодово-плацентарном кровообращении в развитии ПОНРП / Г.С. Бабаджанова, К.А. Саттарова, Г.О. Раззакбергана // Биология и интегративная медицина. – 2018. – №9. – С. 56-62.
5. Бабиянц, А.Я. Морфофункциональные особенности респираторно-гемодинамического взаимоотношения в антенатальный период развития / А.Я. Бабиянц, А.А. Афонин // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – №1. – С. 37-47.
6. Баранов, И.И. Грипп у беременных / И.И. Баранов, К.Н. Арсланян, Л.А. Нестерова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2018. – №2 (20). – С. 42-50.
7. Внебольничные пневмонии у беременных: дифференциальная диагностика, особенности лечения, акушерская тактика в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. МКБ-10 (J13–J16 и J18; U07.1, U07.2) : Учебное пособие / под ред. проф. В. Ф. Беженаря, проф. И. Е. Зазерской. – Санкт-Петербург : ЭкоВектор, 2020. – 95 с.
8. Билецкая, Е.С. Эффекты озона на механизмы транспорта кислорода / Е.С. Билецкая, Д.А. Тоистева // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №1. – С. 29-31.

9. Биличенко, Т.Н. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика / Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №1. – С. 22-26.

10. Бирюков, А.Н. Влияние вариантов индукции общей анестезии при плановом абдоминальном родоразрешении на состояние новорожденных / А.Н. Бирюков, А.Г. Климов, Е.Н. Ершов, О.В. Пашенко // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – №3. – С. 18-23.

11. Боташева, Т.Л. Взаимосвязь гемодинамических процессов в маточно-плацентарном комплексе и кровотока в венозной системе нижних конечностей при беременности / Т.Л. Боташева, О.И. Рудова, В.В. Васильева, Е.В. Железнякова [и др.] // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. – 2019. – №4 (251). – С. 56-62.

12. Вишневецкая, Т.В. Оценка физического, полового развития и структуры сопутствующей патологии у пациентов с парциальной соматотропной недостаточностью / Т.В. Вишневецкая // FORCIPЕ. – 2019. – №Приложение. – С. 73-73.

13. Внебольничные пневмонии у беременных : дифференциальная диагностика, особенности лечения, акушерская тактика в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. МКБ-10 (J13–J16 и J18; U07.1, U07.2) : Учеб. пособие / Под ред. проф. В.Ф. Беженаря, проф. И.Е. Зазерской. – Санкт-Петербург : ЭкоВектор, 2020. – 95 с.

14. Воронцова, З.А. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы) / З.А. Воронцова, О.Д. Жилиева, С.Н. Золотарева, В.В. Логачева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – Т.15, №1. – С. 35-46.

15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020).
16. Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии +XXI кашкинские чтения. Тезисы // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – Т. 20, №2. – С. 45-131.
17. Вуколова, В.А. Оценка течения беременности, родов и состояния плода у женщин с COVID-19 / В.А. Вуколова, Е.В. Енькова, Ю.С. Рыжиков [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – Т. 14, №6. – С. 56-62.
18. Гансбургский, А.Н. Структурные особенности стромы ворсинок хориона плодов человека 39-40 недель / А.Н. Гансбургский, А.В. Яльцев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2022. – Т.16, №3. – С. 105-112.
19. Голоков, В.А. Нарушение сна и беременность (анализ литературы) / В.А. Голоков, Н.А. Шнайдер, Т.Я. Николаева, Е.А. Голокова [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2019. – №2 (15). – С. 81-93.
20. Грачёв, В.И. Гипоксия и гипоксемия, их причины и последствия для человека / В.И. Грачёв, И.Т. Севрюков // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2018. – №17-2. – С. 12-30.
21. Григорян, О.Р. Сравнительный анализ морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете (обзор литературы) / О.Р. Григорян, Ю.С. Абсатарова, Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, №2. – С. 85-92.
22. Григушкина, Е.В. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности // Е.В. Григушкина, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2021. – Т. 26, №2. – С. 30-36.

23. Громова, О.А. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Ю.О. Шаповалова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2020. – Т. 14, №5. – С. 644-655.
24. Евстратов, А.А. Муковисцидоз – многогранная проблема. Обзор литературы и клинические примеры / А.А. Евстратов, А.Е. Черемисин, Р.Р. Аббазов, Д.Р. Сабирова // *Практическая медицина*. – 2019. – Т. 17, №6-1. – С. 11-14.
25. Железова, М.Е. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности / М.Е. Железова, Т.П. Зефирова, С.С. Канюков // *Практическая медицина*. – 2019. – Т. 17, №4. – С. 8-14.
26. Жукова, А.Г. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор / А.Г. Жукова, А.С. Казицкая, Т.Г. Сазонтова, Н.Н. Михайлова // *Гигиена и санитария*. – 2019. – Т. 98, №7. – С. 723-728.
27. Жуковская, С.В. Патология плаценты при COVID-19 / С.В. Жуковская, Л.Ф. Можейко // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. – 2021. – №1. – С. 15-25.
28. Зазирняя, Н.И. Осложнения беременности при острых респираторных вирусных инфекциях и их профилактика: автореферат дис. Кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Зазирняя Наталья Игоревна; [Место защиты: Волгогр. Гос. Мед. Ун-т]. – Волгоград, 2012. – 25 с.
29. Замалеева, Р.С. Возможности формирования группы риска по задержке развития плода с использованием показателей биохимического скрининга первого триместра, пульсационного индекса маточных артерий / Р.С. Замалеева, Н.А. Черепанова, Е.Ю. Юпатов, Т.П. Зефирова // *Вятский медицинский вестник*. – 2020. – №2 (66). – С. 62-65.
30. Зенин, И.В. Клиническая картина гриппа у беременных / И.В. Зенин, А.Ф. Попов, И.С. Горелова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2018. – Т.23, №1. – С. 15-22.

31. Исаева, Э.В. Кесарево сечение при тяжелой преэклампсии: особенности ранней неонатальной адаптации / Э.В. Исаева, В.Т. Рыскельдиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т.66, №4. – С. 39-44.
32. Казачинская, Е.И. Лихорадка Зика: разработка средств диагностики, профилактики и лечения / Е.И. Казачинская, Д.В. Шаньшин, А.В. Иванова // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – №2. – С. 6-13.
33. Калиматова, Д.М. Клинико-метаболические особенности у беременных с гриппом А Н1N1 в период эпидемического подъема : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Калиматова Донна Магомедовна; [Место защиты: Самарский Гос. Мед. Ун-т]. – Самара, 2015. – 157 с.
34. Капительный, В.А. Эффективность применения дипиридамола при идиопатических формах нарушений маточно-плацентарной перфузии / В.А. Капительный // Медицинский совет. – 2018. – №6. – С. 149-154.
35. Кинжалова, С.В. Перинатальные исходы при абдоминальном родоразрешении беременных с тяжелой преэклампсией в условиях общей и спинальной анестезии / С.В. Кинжалова, Р. А. Макаров, Н.С. Давыдова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63, №5. – С. 36-43.
36. Киосов, А.Ф. Проблемы определения понятия задержки внутриутробного роста и диагностики этой патологии / А.Ф. Киосов // Доктор.Ру. – 2020. – Т.19, №3. – С. 6-11.
37. Клетки крови: современные технологии исследования / Г.И. Козинец [и др.]. – Москва : Триада-Фарм, 2002. – 451 с.
38. Климко, Н.Н. Микозы – скрытая угроза / Н.Н. Климко // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т. 20, №3. – С. 289-292.
39. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых, 2019.
40. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. // Российское респираторное общество. Межрегиональная

ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2021.

41. Кобляков, В.А. HIF $\alpha$  Как объект воздействия различных онкобелков при канцерогенезе / В.А. Кобляков // Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т. 5, №4. – С. 63-70.

42. Козлова, А.А. Микробиом влагалища женщины во время беременности и в послеродовом периоде: динамика, взаимосвязь с кишечной микрофлорой, влияние на становление микробиоты новорожденного / А.А. Козлова, А.В. Николаева, Т.В. Припутневич [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2021. – Т. 9, №4 (34). – С. 71-78.

43. Кокорин, А.В. Анатомия сердца: от времен Пирогова до настоящего времени / А.В. Кокорин, О.В. Пешиков // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. – 2021. – Т. 1, №2 (3). – С. 35-39.

44. Колесникова, А.С. Распространение пневмоцистоза в группах риска / А.С. Колесникова, Р.К. Мирзоева, Р.Ш. Мирзоева // Здоровье нации в XXI веке. – 2020. – №1. – С. 60-64.

45. Коломбет, Е.В. Врожденные пороки развития плода, несовместимые с жизнью, структура, их сочетание с изменениями в плаценте / Е.В. Коломбет, Е.Н. Кравченко, А.Е. Любавина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – №1. – С. 8-11.

46. Колосов, В.П. Взаимосвязь иммунологических и гемодинамических показателей фетоплацентарной системы при обострении хронического простого бронхита цитомегаловирусной этиологии / В.П.Колосов, И.Н. Гориков, И.А. Андриевская, А.Н. Одиреев [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – №83. – С. 44-52.

47. Лаврова, О. Особенности диагностики и лечения внебольничной пневмонии у беременных / О. Лаврова, М. Петрова // Врач. – 2018. – Т.29, №8. – С. 8-11.

48. Лапкин, М.М. П.К. Анохин – создатель теории функциональной системы (к 120-летию со дня рождения академика Петра Кузьмича Анохина) /



М.М. Лапкин, В.А. Кирюшин, Н.А. Козеевская // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2018. – Т.26, №1. – С. 47-58.

49. Лебедева, А.М. Лечение и диагностика фетоплацентарной недостаточности / А.М. Лебедева, Э.И. Ряпова, Е.Н. Ляшенко, А.С. Ляшенко // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2021. – №5. – С. 11-16.

50. Липницкий, А.В. Современная эпидемиологическая ситуация по особо опасным микозам в мире и прогноз её развития / А.В. Липницкий, А.М. Маркин, Т.Н. Шаров [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – №3. – С. 25-31.

51. Лисихина, Н.В. Анализ активности метаболических параметров клеток иммунной системы у недоношенных новорожденных и их матерей / Н.В. Лисихина, Ю.А. Смирнова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т.66, №4. – С. 216-216.

52. Максимов, В.А. Возможности плацентарной медицины в восстановительном лечении / В.А. Максимов, И.М. Каримова // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – №1 (83). – С. 32-36.

53. Мамровская, Т.П. Внебольничная пневмония у людей молодого возраста : влияние статуса курения на субъективные симптомы и клеточный состав базального трахеобронхиального секрета / Т.П. Мамровская, В.А. Добрых, Т.К. Тен, О.А. Дьяченко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – №1. – С. 39-43.

54. Мартусевич, А.К. Электрофоретическая оценка состояния мембран эритроцитов при действии активных форм кислорода и оксида азота / А.К. Мартусевич, А.А. Мартусевич, А.В. Дерюгина, С.П. Перетягин // Биомедицина. – 2019. – Т.15, №1. – С. 102-112.

55. Межинский, С.С. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом – 2019 / С.С. Межинский, А.Л. Карпова, А.В. Мостовой, А.В.

Андреев [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т.7, №3 (25). – С. 46-58.

56. Меньщикова, Н.В. Морфологическая характеристика изменений морфометрических показателей плаценты у беременных с микст-вирусной респираторной инфекцией / Н.В. Меньщикова, А.О. Меньщиков // Медицина : теория и практика. – 2019. – Т. 4, №5. – С. 360-361.

57. Минаева, Е.А. Факторы риска и профилактика плацента-ассоциированных заболеваний / Е.А. Минаева, Р.Г. Шмаков // Гинекология. – 2021. – Т. 23, №3. – С. 236-240.

58. Миняйлова, Н. Н. Хронические расстройства питания у детей раннего возраста – ожирение (паратрофия) : патогенетические механизмы, факторы риска, профилактика и коррекция питания при избыточной массе (лекция) / Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Ровда, Н.С. Черных // Мать и дитя в Кузбассе. – 2021. – №2 (85). – С. 52-63.

59. Молчанова, О.В., Чижова, Г.В., Гороховский, В.С. Пневмония у беременных: методическое пособие для специалистов здравоохранения / Министерство здравоохранения Хабаровского края, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения». Хабаровск, 2018.

60. Наднациональные (международные) рекомендации по структурным аномалиям сердца // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, №1.2. – С. 272-324.

61. Никогосян, С.О. Хирургическая анатомия малого таза : значение параметрия / С.О. Никогосян, С.С. Гордеев, А.О. Туманян, А.Г. Малихов // Тазовая хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9, №1. – С. 11-18.

62. Новиков, В.Е. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 $\alpha$ ) как мишень фармакологического воздействия / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11, №2. – С. 8-16.

63. Общие принципы первичного ведения беременной с травмой // Вестник акушерской анестезиологии. – 2018. – №10 (12). – С. 23-33.

64. Пат. 2389021 Российская Федерация, МПК G01N 33/49, G01N 33/68. Способ оценки структурно-функционального состояния мембран эритроцитов периферической крови у беременных при обострении герпесвирусной инфекции / М.Т. Луценко, Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская ; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – № 2008128642/15 ; заявл. 14.08.2008 ; опубл. 10.05.2010, Бюл. № 13.

65. Петров, Ю.А. Риски для беременной и плода при цитомегаловирусной инфекции / Ю.А. Петров, А.Е. Блесманович, А.Г. Алехина // Главный врач Юга России. – 2019. – №1 (65). – С. 15-18.

66. Портниченко, В.И. Фазовые изменения энергетического метаболизма / В.И. Портниченко, В.И. Носарь, А.Г. Портниченко [и др.] // Фмзюл. Журн. – 2012. – Т.58, №4. – С. 3-20.

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

68. Пылаева, Н.Ю. Прогнозирование осложнений преэклампсии / Н.Ю. Пылаева, Е.М. Шифман, А.В. Пылаев [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т.22, №2. – С. 108-117.

69. Пырегов, А.В. Анестезиологическое обеспечение открытых операций на плоде / А.В. Пырегов, К.А. Острик // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.18, №5. – С. 82-88.

70. Расуль-Заде, Ю.Г. Допплерометрические параметры при мониторинге плодов с поздней манифестацией синдрома ограничения роста плода / Ю.Г. Расуль-Заде, А.А. Климашкин // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – №2 (26). – С. 12-18.

71. Роненсон, А.М. Искусственная вентиляция легких у беременных с НКИ COVID-19 – дискуссия продолжается! / А.М. Роненсон, Е.М. Шифман, А.В. Куликов // Вестник акушерской анестезиологии. – 2021. – №11 (49). – С. 4-14.
72. Рубис, Л.В. Характеристика возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и значение дезинфекционных мероприятий в предупреждении их распространения / Л.В. Рубис // Детские инфекции. – 2018. – Т.17, №1. – С. 34-40.
73. Садырбекова, Б.М. Допплерография в оценке артериальной и венозной гемодинамики плода при задержке внутриутробного развития / Б.М. Садырбекова // Медицина и экология. – 2010. – №4 (57). – С. 238-240.
74. Саиджалилова, Д.Д. Перинатальные осложнения беременных, перенесших пневмонию в различные сроки гестации / Д.Д. Саиджалилова, И.К. Худайбергенова // Биология и интегративная медицина. – 2016. – №5. – С. 63-68.
75. Светлицкая, О.И. Роль ремдесивира в лечении пациентов с COVID-19-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом / О.И. Светлицкая, С.В. Еремин, Ю.А. Сирош [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – №4-2 (118). – С. 86-88
76. Сергеев, Е.А. Ультраструктурные характеристики эритроцитов и их взаимосвязь с транспортом кислорода у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением // Е.А. Сергеев, М.Е. Шмелев, Б.И. Гельцер, В.Н. Котельников // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – №81. – С. 70-77.
77. След, А.Н. Оценка дыхательной функции крови и её взаимосвязь с кортизолом у коров при беременности / А.Н. След, М.А. Дерхо // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2020. – Т.241, №1. – С. 193-199.

78. Соди́кова, Д.Т. Острый респираторный дистресс-синдром: новые подходы при COVID-19 / Д.Т. Соди́кова // Re-health journal. – 2021. – №3 (11). – С. 51-54

79. Стрюк, Р.И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации / Р.И. Стрюк, Ю.А. Бунин, В.М. Гурьева, О.Б. Иртюга [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №3. – С. 91-134.

80. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Амурской области // Федеральная Служба Государственной Статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [https://amurstat.gks.ru/search?q=заболеваемость&date\\_from=&content=on&date\\_to=&search\\_by=all&sort=relevance](https://amurstat.gks.ru/search?q=заболеваемость&date_from=&content=on&date_to=&search_by=all&sort=relevance). – 27.02.2022.

81. Тимошук, А.С. Пандемия: мир по одну сторону баррикады / А.С. Тимошук, Н.Н. Трофимова // Вестник Ивановского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2020. – №4. – С. 121-129.

82. Титова, О.Н. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева // Российский медицинский журнал. – 2020. – № 4. – С. 207-213.

83. Фаткуллина, И.Б. Результаты кардиотокографического мониторинга плода при различных методах обезболивания родов / И.Б. Фаткуллина, Ю.М. Парфирьев, А.М. Зиганшин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т.14, №4 (82). – С. 26-29

84. Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека // Статистические материалы : Москва, 2018.

85. Фролова, Н.И. Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая // Гинекология. – 2019. – Т. 21, №3. – С. 9-16.

86. Хадарцев, А.А. Эритроциты и окислительный стресс (обзор литературы) / А.А. Хадарцев, Э.М. Наумова, Б.Г. Валентинов, Р.В. Грачев // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т.29, №1. – С. 93-100.
87. Худойбердиева, А.М. Морфофункциональные особенности фетоплацентарной системы при преждевременных родах / А.М. Худойбердиева // Re-health journal. – 2019. – № 4. – С. 1-5.
88. Честнова, Т.В. Ассоциация SARS-COV-2 с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами как возможная причина тяжелых форм COVID-19 (обзор литературы) / Т.В. Честнова, А.С. Подшибякина // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т.28, №3. – С. 58-63.
89. Шатунова, Е.П. Клинические и иммунологические аспекты течения беременности и родов у беременных с гриппом А(Н1N1) / Е.П. Шатунова, О.И. Линёва, Д.М. Калиматова // Практическая медицина. – 2020. – Т.18, №2. – С. 51-54.
90. Шустов, Е.Б. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$  как критерий развития гипоксии тканей / Е.Б. Шустов, Н.Н. Каркищенко, М.С. Дуля [и др.] // Биомедицина. – 2015. – № 4. – С. 4-5.
91. Юпатов, Е.Ю. Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1 $\alpha$  у беременных с начальными формами заболевания вен / Е.Ю. Юпатов, Л.И. Мальцева, Т.П. Зефирова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т.15, №3. – С. 276-286.
92. A novel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P.W. Horby, F.G. Hayden, G.F. Gao // Lancet. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P. 470-473.
93. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // J Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 18, №4. – P. 844-847.
94. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / ARDS Definition Task Force, V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307, №23. – P. 2526-2533.

95. Akinosoglou K. Sepsis-3 in Community-acquired Pneumonia : How Reliable Is It? / K. Akinosoglou, C. Gogos // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 197, №4. – P. 537.
96. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / P.E. Taneri, S.A. Gómez-Ochoa, E. Llanaj [et al.] // *Eur J Epidemiol.* – 2020. – Vol. 35, №8. – P. 763-773.
97. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance / G. Bergamaschi, F. Borrelli de Andreis, N. Aronico // *Clin Exp Med.* – 2021. – Vol. 21, №2. – P. 239-246.
98. Ban, H.S. Hypoxia-inducible factor (HIF) inhibitors : a patent survey (2016-2020) / H.S. Ban, Y. Uto, H. Nakamura // *Expert Opin Ther Pat.* – 2021. – Vol. 31, №5. –P. 387-397.
99. Bayer, A. Human trophoblasts confer resistance to viruses implicated in perinatal infection / A. Bayer, E. Delorme-Axford, C. Sleighter // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 212. – P. 71-78.
100. Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage / Y.M. Chen, Y. Zheng, Y. Yu [et al.] // *EMBO J.* –2020. – Vol. 39, №24. – P. e105896.
101. Boon, L.H. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and pregnancy / L.H. Boon, M.J. Tahir // *Obstet. Gynecol India.* – 2011. – Vol. 61. – P. 386—393.
102. Brooks, L.R.K. Streptococcus pneumoniae's Virulence and Host Immunity : Aging, Diagnostics, and Prevention / L.R.K. Brooks, G.I. Mias // *Front Immunol.* – 2018. –Vol. 9. – P. 1366.
103. Burton, G.J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G.J. Burton, E. Jauniaux // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, №2S. – P. S745-S761.
104. Burton, G.J. Placental origins of chronic disease / G.J. Burton, A.L. Fowden, K.L. Thornburg // *Physiol Rev.* – 2016. – Vol. 96. – P. 1509-65.
105. Burton, G.J. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy / G.J. Burton, E. Jauniaux // *Placenta.* – 2017. – Vol. 60. – P. 134-9.

106. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China / W. Liang, W. Guan, R. Chen [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21, №3. – P. 335-337.

107. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--United States, April 2009-August 2010 // *MMWR Morb Mortal Wkly.* – 2011. – Vol. 60, №35. – P. 1193-1196.

108. Choudhry, H. Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology / Choudhry H., Harris A.L. // *Cell Metab.* 2018. – Vol. 27, №2. – P. 281-298.

109. CIRSE standards of practice on gynaecological and obstetric haemorrhage / T. Rand, R. Patel, W. Magerle, R. Uberoi // *CVIR Endovasc.* – 2020. – Vol. 3, №1. – P. 85.

110. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records / H. Chen, J. Guo, C. Wang [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, №10226. – P. 809–815.

111. Clinical characteristics and risk factors in pregnancy with severe community-acquired pneumonia / Y.J. He, C.Y. Mai, L.J. Chen [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2018. – Vol. 53, №12. P. 842-848.

112. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review / O. Turan, A. Hakim, P. Dashraath [et al.] // *Int J Gynecol Obstet.* – 2020. – Vol. 151, №1. – P. 7-16.

113. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study / N. Yu, W. Li, Q. Kang [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20, №5. – P. 559-564.

114. Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019 / H. Yang, G. Sun, F. Tang [et al.] // *J Infect.* – 2020. – Vol. 81, №1. –P. e40-e44.



115. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. №10223. – P. 497-506.
116. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy : living systematic review and meta-analysis / J. Allotey, E. Stallings, M. Bonet [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – P. m3320.
117. Clinical presentations, pregnancy complications, and maternal outcomes in pregnant women with COVID-19 and tuberculosis : A retrospective cohort study / R.K. Gajbhiye, N.N. Mahajan, N. Kamath [et al.]. // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2021. – Vol. 153, №1. – P.176-179.
118. Colgan, S.P. Hypoxia and Innate Immunity : Keeping Up with the HIFsters / S.P. Colgan, G.T. Furuta, C.T. Taylor // *Annu. Rev. Immunol*. – 2020. – Vol. 38. – P. 341-363.
119. Common Bacterial and Viral Infections: Review of Management in the Pregnant Patient / H. Rac, A.P. Gould, L.S. Eiland [et al] // *Ann Pharmacother*. – 2019. – Vol. 53, №6. – P. 639-651.
120. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria / V. Luchsinger, M. Ruiz, E. Zunino [et al.] // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68, №11. – P. 1000-1006.
121. Comparative analysis of the patients with community-acquired pneumonia (CAP) and health care-associated pneumonia (HCAP) requiring hospitalization / S. Kara, M.Ş. Akçay, Z. Ekici Ünsal // *Tuberk Toraks*. – 2019. – Vol. 67, №2. – P. 108-115.
122. Conquering the cytokine storm in COVID-19-induced ARDS using placenta-derived decidual stromal cells / B. Sadeghi, E. Roshandel, A. Pirsalehi [et al.] // *J Cell Mol Med*. – 2021. – Vol. 25, №22. – P. 10554-10564.
123. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know / S.A. Rasmussen, J.C. Smulian, J.A. Lednický [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 22, №5. – P. 415-426.

124. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 41 [Electronic resource] / World Health Organization (WHO). – Available at : [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d_2). – 31.07.2022.

125. Cosic, I. RRM prediction of erythrocyte band3 protein as alternative receptor for SARS-CoV-2 virus / I. Cosic, D. Cosic, I. Loncarevic // *Appl. Sci.* – 2020. – Vol. 10. – P. 4053.

126. Covid-19 and pregnancy // *BMJ*. 2020. – Vol. 369, P. m1672.

127. 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 // *Eur J Med Res.* – 2020. – Vol. 25, №1. – P. 39.

128. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis / B. Wang, R. Li, Z. Lu, Y. Huang // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 12, №7. – P. 6049-6057.

129. Doppler changes in umbilical artery, middle cerebral artery, cerebroplacental ratio and ductus venosus during open fetal microneurosurgery for intrauterine open spina bifida repair / R. Cruz-Martínez, A. Gámez-Varela, M. Cruz-Lemini [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 58, №2. – P. 238-244.

130. Doppler indices of the equine fetal carotid artery throughout gestation / S. Bucca, I.R.S. De Oliveira, J.C. Cunanan [et al.] // *Theriogenology.* – 2020. – Vol. 156. – P. 196-204.

131. Eng, L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods / L. Eng, L. Lam // *Neoreviews.* – 2020. – Vol. 21, №1. – P. e30-e36.

132. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) deaths in the United States, April-July 2009 / A.L. Fowlkes, P. Arguin, M.S. Biggerstaff [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2011. – Vol. 52, №1. – P. S60e8.

133. Erythrocytes identify complement activation in patients with COVID-19 / L.K.M. Lam, J.P. Reilly, A.H. Rux, [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2021. – Vol. 321, №2. – P. L485-L489.

134. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China / A. Endo, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, S. Abbott // Wellcome Open Res. – 2020. – Vol. 5. – P. 67.

135. Evidence of endoplasmic reticulum stress and protein synthesis inhibition in the placenta of non-native women at high altitude / H.W. Yung, M. Cox, M. Tissot Van Patot, G.J. Burton // FASEB J. – 2012. – Vol. 26. – P. 1970-1981.

136. Evidence of placental translation inhibition and endoplasmic reticulum stress in the etiology of human intrauterine growth restriction / H.W. Yung, S. Calabrese, D. Hynx [et al.] // Am J Pathol. – 2008. – Vol. 173. – P. 451-462.

137. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic / P. Nair, A.R. Davies, J. Beca [et al.] // Intensive Care Med. – 2011. – Vol. 37, №4. – P. 648-654.

138. Fajersztajn, L. Hypoxia : From Placental Development to Fetal Programming / L. Fajersztajn, M.M. Veras // Birth Defects Research. – 2017. – Vol. 109, №17. – P. 1377—1385.

139. Ferrazzi, E. Mode of delivery and clinical findings in COVID-19 infected pregnant women in northern Italy / E. Ferrazzi, L. Frigerio, V. Savasi // SSRN Electron J. – 2020. – Vol. 127, №9. – P. 1116-1121.

140. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies / Z. Alfirovic, T. Stampalija, T. Dowswell [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 6, №6. – P. CD007529.

141. Fetal Blood : Circulation Diagram & Concept [Electronic resource]. – Available at : <https://study.com/academy/lesson/fetal-blood-circulation-diagram-lesson-quiz.html>. – 12.06.2022.

142. Fetal breathing is associated with increased umbilical blood flow / M.K. Nyberg, S.L. Johnsen, S. Rasmussen, T. Kiserud // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 36. – P. 718-723.

143. Fetal cardiac output and its distribution to the placenta at 11-20 weeks of gestation / T. Vimpeli, H. Huhtala, T. Wilsgaard, G. Acharya // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 265-271.

144. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women / L. Velauthar, M.N. Plana, M. Kalidindi [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 43, №5. – P. 500-507.

145. Flo, K. Longitudinal reference ranges for umbilical vein blood flow at a free loop of the umbilical cord / K. Flo, T. Wilsgaard, G. Acharya // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 36. – P. 567-72.

146. Frequency of *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Chlamydia* spp. among patients with atypical pneumonia in Tehran / N. Noori Goodarzi, M.R. Pourmand, M. Rajabpour [et al.] // *New Microbes New Infect.* – 2020. – Vol. 37. – P. 100744.

147. Ganz, T. Anemia of inflammation / T. Ganz // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 381. P. 1148-1157.

148. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study / A. Rautanen, T.C. Mills, A.C. Gordon [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2015. – Vol. 3, №1. – P. 53—60.

149. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, №9859. – P. 2095-2128.

150. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals / L.C. Poon, H. Yang, A. Kapur [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2020. – Vol. 149, №3. – P. 273-286.

151. Goodnight, W.H. Pneumonia in pregnancy / W.H. Goodnight, D.E. Soper // *Crit. Care. Med.* – 2005. – Vol. 33. – S390-S7

152. Gruenwald, P. Abnormalities of placental vascularity in relation to intrauterine deprivation and retardation of fetal growth. Significance of avascular chorionic villi / P. Gruenwald // *N Y State J Med.* – 1961. – Vol. 61. – P. 1508-13.

153. Guan, W.J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1708-1720.

154. Guidance for healthcare professionals on coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 15 [Electronic resource] / The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). – Available at : <https://www.rcog.org.uk/media/xsubnsma/2022-03-07-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v15.pdf>. – 14.07.2022.

155. Hegewald, M.J. Respiratory physiology in pregnancy / M.J. Hegewald, R.O. Crapo // *Clin Chest Med.* – 2011. – Vol. 32, №1. – P. 1-13.

156. HIF-1 $\alpha$  promotes SARS-CoV-2 infection and aggravates inflammatory responses to COVID-19 / M. Tian, W. Liu, X. Li [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6, №1. – P. 308.

157. Hirshberg, A. Care of critically ill pregnant patients with coronavirus disease 2019: a case series / A. Hirshberg, A.R. Kern-Goldberger, L.D. Levine // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 223, №2. – P. 286-290.

158. Hollingsworth, H.M. Acute respiratory failure in pregnancy / H.M. Hollingsworth, R.S. Irwin // *Clin Chest Med.* – 1992. – Vol. 13, №4. – P.723-740.

159. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature / S.M. Nourollahpour, M.Z. Behboodi, I. Adam [et al.] // *Infection.* – 2017. – Vol. 45, №5. – P. 589-600.

160. Hunt, B. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 [Electronic resource] / B. Hunt, A. Retter, C. McClintock. – Available at : <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>. – 19.10.2020.

161. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / S. Riphagen, X. Gomez, C. Gonzalez-Martinez [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10237. – P. 1607-1608.
162. Hypoxia, Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ , and Innate Antileishmanial Immune Responses/ V. Schatz, P. Neubert, F. Rieger, J. Jantsch // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 216.
163. IL-33 promotes anemia during chronic inflammation by inhibiting differentiation of erythroid progenitors / J. W. Swann, L. A. Koneva, D. Regan-Komito [et al.] // *J Exp Med*. – 2020. – Vol. 217, №9. – P. e20200164.
164. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis / T.O. Sarkanen, A.P.E. Alakuijala, Y.A. Dauvilliers, M.M. Partinen // *Sleep Med Rev*. – 2018. – Vol. 38. – P. 177-186.
165. 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.] // *Thromb Res*. – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147.
166. Increased Placental Anti-Oxidant Response in Asymptomatic and Symptomatic COVID-19 Third-Trimester Pregnancies / A. Rolfo, S. Cosma, A.M. Nuzzo [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, №3. – P. 634.
167. Is methemoglobin an inert bystander, biomarker or a mediator of oxidative stress – The example of anemia? / G.M. Hare, A.K. Tsui, J.H. Crawford, R.P. Patel // *Redox Biol*. – 2013. – Vol. 1, №1. – P. 65-69.
168. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals / L.C. Poon, H. Yang, J.C.S. Lee [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 55, №5. – P. 700-708.
169. Kaiser, U.B. Our response to COVID-19 as endocrinologists and diabetologists / U.B. Kaiser, R.G. Mirmira, P.M. Stewart // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol. 105, №5. – P. dgaa148.

170. Kiserud, T. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus / T. Kiserud, S. Rasmussen, S. Skulstad // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 182. – P. 147-53.

171. Lanks, C.W. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia / C.W. Lanks, A.I. Musani, D.W. Hsia // *Med Clin North Am.* – 2019. – Vol. 103, №3. – P. 487-501.

172. Larqué, E. Placental regulation of fetal nutrient supply / E. Larqué, M. Ruiz-Palacios, B. Koletzko // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2013. – Vol. 16, №3. – P. 292-297.

173. Li, X. Effects of Pregnancy Anesthesia on Fetal Nervous System / X. Li, X. Jiang, P. Zhao // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 523514.

174. Lindholm, K. Placental Cytomegalovirus Infection / K. Lindholm, M. O'Keefe // *Arch Pathol Lab Med.* – 2019. – Vol. 43, №5. – P. 639-642.

175. Liu, D. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis / D. Liu, L. Li, X. Wu // *Am J Roentgenol.* – 2020. – Vol. 215, №1. – P. 127-132.

176. Liu, Q. The diagnostic value of ultrasound detection of the fetal middle cerebral artery, umbilical artery blood flow and fetal movement reduction in fetal distress / Q. Liu, B. Li // *Am J Transl Res.* – 2021. – Vol. 13, №4. – P. 3529-3535.

177. Malkov, M.I. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines / M.I. Malkov, C.T. Lee, C.T. Taylor // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, №9. – P. 2340.

178. Maternal and fetal effects of COVID-19 virus on a complicated triplet pregnancy: a case report / M. Rabiei, T. Soori, A. Abiri [et al.] // *J Med Case Rep.* – 2021. – Vol. 18, №15(1). – P.87.

179. Maternal and neonatal outcome of pregnant women infected with H1N1 influenza virus (swine flu) / N. Michaan, S. Amzallag, I. Laskov [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, №2. – P. 130-132.

180. Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes With COVID-19: A Multicenter Study of 242 Pregnancies and Their 248 Infant Newborns During Their

First Month of Life / M.A. Marín Gabriel, M. Reyne Vergeli, S. Caserío Carbonero // *Pediatr Infect Dis J.* – 2020. – Vol. 39, №12. – P. e393-e397.

181. Mathad, J.S. Pulmonary infections in pregnancy / J.S. Mathad, A. Gupta // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 38, №2. – P. 174-184.

182. Measurement of fetoplacental blood volume in the human previable fetus / J.A. Morris, R.F. Hustead, R.G. Robinson, G.L. Haswell // *Am J Obstet Gynecol.* – 1974. – Vol. 118, №7. P. 927-934.

183. Mehta, N. Respiratory disease in pregnancy / N. Mehta, K. Chen, E. Hardy, R. Powrie // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29, №5. – P. 598-611.

184. Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series / S.R. Hashemian, R. Aliannejad, M. Zarrabi [et al.] // *Stem Cell Res Ther.* – 2021. – Vol. 12, №1. – P. 91.

185. Meta-analysis on COVID-19-pregnancy-related placental pathologies shows no specific pattern / J.T. Suhren, A. Meinardus, K. Hussein, N. Schaumann // *Placenta.* – 2022. – Vol. 117. – P.72-77.

186. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia / V.S. Kanoore Edul, J.F. Caminos Eguillor, G. Ferrara [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2021. – Vol. 61. – P. 73-75.

187. Mirbeyk, M. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates / M. Mirbeyk, A. Saghadzadeh, N. Rezaei // *Arch Gynecol Obstet.* – 2021. – Vol. 304, №1. P. 5-38.

188. Mitochondrial preconditioning : a potential neuroprotective strategy / S.C. Correia, C. Carvalho, S. Cardoso [et al.] // *Front Aging Neurosci.* – 2010. – Vol. 26, №2. – P. 138.

189. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies / X. Nie, L. Qian, R. Sun [et al.] // *Cell.* – 2021. – Vol. 184, №3. – P. 775-791.

190. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke / From the American



Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), D. Sacks, B. Baxter [et al.] // *Int J Stroke*. – 2018. – Vol. 13, №6. – P. 612-632.

191. Myllyharju, J. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases : common and specific roles / J. Myllyharju, P. Koivunen // *Biol Chem*. – 2013. – Vol. 394, №4. – P. 435-448.

192. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France / F. Fraisse, L. Holzapfel, J.M. Couland [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 161. – P. 1109.

193. New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection / A. Patel, E. Charani, D. Ariyanayagam [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2020. – Vol. 26, №9. – P. 1236-1241.

194. Nicolaidis, K.H. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses / K.H. Nicolaidis, D.L. Economides, P.W. Soothill // *Am J Obstet Gynecol*. – 1989. – Vol. 161. – P. 996-1001.

195. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses—Brazil, 2015 / R.B. Martines, J. Bhatnagar, M.K. Keating [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2016. – Vol. 65, №6. – P. 159-160.

196. Novelty in the gut : a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19 / V.C. Suresh Kumar, S. Mukherjee, P.S. Harne [et al.] // *BMJ Open Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 7, №1. – P. e000417.

197. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy : a systematic review and meta-analysis / D. Di Mascio, A. Khalil, G. Saccone [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM*. – 2020. – Vol. 2, №2. – P.100107.
198. Packer, M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics / M. Packer // *Am J Kidney Dis*. – 2021. – Vol. 77, №2. – P. 280-286.
199. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States / A.M. Siston, S.A. Rasmussen, M.A. Honein [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – P. 1517-25.
200. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series / R.B. Martines, J. Bhatnagar, A.M. de Oliveira Ramos [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, №10047. – P. 898-904.
201. Paules, C.I. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold / C.I. Paules, H.D. Marston, A.S. Fauci // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, №8. – P. 707-708.
202. Placental blood flow sensing and regulation in fetal growth restriction / L.C. Morley, M. Debant, J.J. Walker [et al.] // *Placenta*. – 2021. – Vol. 113. P. 23-28.
203. Placental Pathology in COVID-19 / E.D. Shanes, L.B. Mithal, S. Otero [et al.] // *Am J Clin Pathol*. – 2020. – Vol. 154, №1. – P. 23-32.
204. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction / M.C. Moran, C.Mulcahy, G. Zombori [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2015. – Vol. 195. – P. 12-17.
205. Pomytkin, I.A. The role and regulation of hypoxia-inducible transcription factor-1 and succinate receptor-1 in type 2 diabetes: a link to vascular complications / I.A. Pomytkin, V.N. Karkischenko // *Biomedicines*. – 2019. – Vol. 15, №1. – P. 48-61.

206. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management / K. Piotrowicz, J. Gąsowski, J.P. Michel, N. Veronese // *Aging Clin Exp Res.* – 2021. – Vol. 33, №10. – P. 2887-2898.
207. Potential biomarkers of tissue hypoxia during acute hemodilutional anemia in cardiac surgery : A prospective study to assess tissue hypoxia as a mechanism of organ injury / Hare GMT, Han K, Leshchyshyn Y, et al. // *Can J Anaesth.* – 2018. – Vol. 65, №8. – P. 901-913.
208. Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention / D. Dang, L. Wang, C. Zhang [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2020. – Vol. 46, №10. – P. 1951-1957.
209. Pregnancy & Breastfeeding Information about Coronavirus Disease 2019 [Electronic resource] / National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Division of Viral Diseases. – Available at : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/86277>. – 21.05.2022.
210. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes / T. Wainstock, I. Yoles, R. Sergienko, E. Sheiner // *Vaccine.* – 2021. – Vol. 39, №41. P. 6037-6040.
211. Red Blood Cell Abnormalities as the Mirror of SARS-CoV-2 Disease Severity : A Pilot Study / A. Bouchla, A.G. Kriebardis, H.T. Georgatzakou, [et al.] // *Front Physiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 825055.
212. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia / A. Berzuini, C. Bianco, A.C. Migliorini [et al.] // *Blood Transfus.* – 2021. – Vol. 19, №1. – P. 34-36.
213. Reference ranges for umbilical vein blood flow in the second half of pregnancy based on longitudinal data / G. Acharya, T. Wilsgaard, G.K. Rosvold Berntsen [et al.] // *Prenatal diagnosis.* – 2005. – Vol. 25, №2. – P. 99—111.
214. Review : placenta-specific microRNAs in exosomes — good things come in nano-packages / Y. Ouyang, J.F. Mouillet, C.B. Coyne, Y. Sadovsky // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35. – P. 69-73.

215. Rider, A.C. Community-Acquired Pneumonia / A.C. Rider, B.W. Frazee // *Emerg Med Clin North Am.* – 2018. – Vol. 36, №4. – P. 665-683.
216. Risk factors and outcome of community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacilli / M. Falguera, J. Carratalà, A. Ruiz-Gonzalez [et al.] // *Respirology.* – 2009. – Vol. 14, №1. – P. 105-11.
217. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review / A. Torres, W.E. Peetermans, G. Viegi [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68, №11. – P. 1057-1065.
218. Risk of COVID-19 for patients with cancer / Y. Xia, R. Jin, J. Zhao, [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21, №4. – P. e180.
219. Salvatori, G. Managing COVID-19-positive maternal-infant dyads: an Italian experience / G. Salvatori, D.U. de Rose, C. Concato // *Breastfeed Med.* – 2020. – Vol. 15, №5. – P. 347-348.
220. Sattar, S. Bacterial Pneumonia. In : StatPearls [Electronic resource] / S. Sattar, S. Sharma. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. – 2021. – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513321>. – 22.06.2022.
221. Schwartz, D. A. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes / D.A. Schwartz // *Arch Pathol Lab Med.* – 2020. – Vol. 144, №7. P. 799-805.
222. Sepsis: evolving concepts and challenges / R. Salomão, B.L. Ferreira, M.C. Salomão [et al.] // *Braz J Med Biol Res.* – 2019. – Vol. 52, №4. – P. 8595.
223. Shepetovskaya, N. Modern view on ultrasound diagnostics in obstetrics / N. Shepetovskaya, S. Kalenteva, M. Shepetovskaya // *Sciences of Europe.* – 2021. №63-2. – P. 13-19.
224. Sphingolipid-mediated inflammatory signaling leading to autophagy inhibition converts erythropoiesis to myelopoiesis in human hematopoietic stem/progenitor cells / M. Orsini, S. Chateauvieux, J. Rhim [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2019. – Vol. 26, №9. – P. 1796-1812.

225. Surgical anatomy of the uterosacral ligament / D. Vu, B.T. Haylen, K. Tse, A. Farnsworth // *Int Urogynecol J.* – 2010. – Vol. 21, №9. – P. 1123-1128.

226. Tan, C.M.J. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life / C.M.J. Tan, A.J. Lewandowski // *Fetal Diagn Ther.* – 2020. – Vol. 47, №5. – P. 373-386.

227. Tan, E.K. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy / E.K. Tan, E.L. Tan // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2013. – Vol. 27, №6. – P. 791-802.

228. Tang, P. Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of 12 cases and a literature review / P. Tang, J. Wang, Y. Song // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 434.

229. The clinical value of blood flow parameters of the umbilical artery and middle cerebral artery for assessing fetal distress / Q. Yin, Y. Zhang, Q. Ma [et al.] // *Am J Transl Res.* – 2021. – Vol. 13, №5. – P. 5280-5286.

230. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI / M.Y. Zhu, N. Milligan, S. Keating [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, №3. – P. 367.e1-367.e17.

231. The top 10 causes of death [Electronic resource] / World Health Organization (WHO). – Available at : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. – 31.07.2022.

232. Torgersen, K.L. A systematic approach to the physiologic adaptations of pregnancy / K.L. Torgersen, C.A. Curran // *Crit Care Nurs Q.* – 2006. – Vol. 29, №1. – P. 2-19.

233. Viral infections during pregnancy / M. Silasi, I. Cardenas, J.Y. Kwon [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2015. – Vol.73, №3. – P. 199-213.

234. Wang, Y. Vascular Biology of the Placenta [Electronic resource] Y. Wang, S. Zhao. – San Rafael (CA) : Morgan & Claypool Life Sciences. – 2010. – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53247>. – 21.05.2022.

235. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020 [Electronic resource] / World Health Organization (WHO). – Available at : <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. – 14.04.2021.

236. Winterbauer, R.H. Clinical course, management and long-term sequelae of respiratory failure due to influenza viral pneumonia / R.H. Winterbauer, W.R. Ludwig, S.P. Hammar // *Johns. Hopkins. Med. J.* – 1977. – Vol. 141. – P. 148-155.

237. Wong, Y.P. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? / Y.P. Wong, T.Y. Khong, G.C. Tan // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol.11, №1. – P.94.

238. Woods, L. Regulation of Placental Development and Its Impact on Fetal Growth-New Insights From Mouse Models / L. Woods, V. Perez-Garcia, M. Hemberger // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – P. 570.

239. Wunderink, R.G. Guidelines to Manage Community-Acquired Pneumonia / R.G. Wunderink // *Clin Chest Med.* – 2018. – Vol. 39, №4. – P. 723-731.

240. Wunderink, R.G. Slow response times: is it the pneumonia or the physician? / R.G. Wunderink // *CritCare Med.* – 2005. – Vol. 33, №6. – P. 1429-1430.

241. Yan, J. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases / J. Yan, J. Guo, C. Fan // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 223, №1. – 111.e1-111.e14.

242. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1054-1062.