

Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 1. С. 14-22.
Ural medical journal. 2023; Vol. 22, no 1. P. 14-22.

Научная статья
УДК 616.98-055.26:612.017:612.63
doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-14-22

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ 25-ГИДРОКСИКАЛЬЦИФЕРОЛА СЫВОРОТКИ КРОВИ С ТЯЖЕСТЬЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ

Ю. В. Хайдукова¹, Е. Е. Воропаева², Э. А. Казачкова³, Л. С. Ищенко⁴, Е. Л. Казачков⁵,
А. А. Алиева⁶, Д. Д. Воропаев⁷, А. И. Воропаева⁸, Ю. С. Ищенко⁹

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

¹ jumi.06@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8751-7149

² katty_voropaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0800-3380

³ doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058

⁴ lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134

⁵ doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-4512-3421

⁶ alievaa.ak@mail.ru

⁷ voropaev.dd@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8873-6922

⁸ anna.voropaeva11223@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5368-1458

⁹ ischenkous0407@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1642-6607

Аннотация

Введение. Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 у женщин в период беременности имеет различное течение – от бессимптомного до тяжелого и крайне тяжелого. В настоящее время изучаются ассоциации тяжести течения НКИ COVID-19 с уровнем в сыворотке крови 25-гидроксикальциферола (25(OH)D), который является активным метаболитом витамина D. Имеются немногочисленные сведения о связи дефицита витамина D с тяжелым течением НКИ в общей популяции, еще меньше данных, отражающих уровень 25(OH)D в сыворотке крови беременных женщин, страдающих НКИ различной степени тяжести. **Цель исследования** – провести клинико-лабораторные сопоставления, включая уровень активного метаболита витамина D 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови, у беременных женщин с НКИ COVID-19 различной степени тяжести. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 29 беременных женщин, проживающих в г. Челябинске и Челябинской области, поступивших в акушерский стационар инфекционного госпиталя для пациентов с НКИ COVID-19 во время 3–4 волны пандемии. Группу 1 составили 16 беременных с тяжелым течением НКИ COVID-19. В группу 2 вошли 13 беременных с легким течением НКИ COVID-19. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у этих пациенток определяли путем хемолюминесцентного иммуноанализа. **Результаты.** У пациенток с тяжелым течением НКИ COVID-19 статистически значимо чаще выявляется дефицит витамина D, в то время как адекватные уровни последнего не регистрируются. **Обсуждение.** Дефицит витамина D может способствовать более выраженному системному ответу с развитием цитокинового шторма и обуславливать тяжелое течение НКИ COVID-19. **Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало взаимосвязь дефицита витамина D с тяжестью НКИ COVID-19 у беременных. Полагаем, что дефицит витамина D можно рассматривать как предиктор тяжелого течения НКИ COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, витамин D, 25-гидроксикальциферол, беременность

Для цитирования: Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. с соавт. Взаимосвязь уровня 25-гидроксикальциферола сыворотки крови с тяжестью новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 14-22. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-14-22>.

@ Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Ищенко Л.С., Казачков Е.Л., Алиева А.А., Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ищенко Ю.С., 2023

@ Khaidukova Yu.V., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Ishchenko L.S., Kazachkov E.L., Aliyeva A.A., Voropaev D.D., Voropaeva A.I., Ishchenko Yu.S.,

THE RELATIONSHIP OF SERUM 25-HYDROXYCALCIFEROL LEVELS WITH THE SEVERITY OF THE NEW COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMENYu. V. Khaidukova¹, E. E. Voropaeva², E. A. Kazachkova³, L. S. Ishchenko⁴, E. L. Kazachkov⁵, A. A. Aliyeva⁶, D. D. Voropaev⁷, A. I. Voropaeva⁸, Yu. S. Ishchenko⁹

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹ jumi.06@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8751-7149² katya_voropaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0800-3380³ doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058⁴ lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134⁵ doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-4512-3421⁶ alievaa.ak@mail.ru⁷ voropaev.dd@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8873-6922⁸ anna.voropaeva11223@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5368-1458⁹ ishchenkous0407@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1642-6607**Abstract**

Introduction Novel coronavirus infection (NCI) COVID-19 in women during pregnancy has a different course – from asymptomatic to severe and extremely severe. Associations between the severity of NCI COVID-19 and the serum level of 25-hydroxycalciferol (25(OH)D), which is an active metabolite of vitamin D, are currently being studied. There are few data on the association of vitamin D deficiency with severe NCI in the general population, even less data reflecting the level of 25(OH)D in the blood serum of pregnant women suffering from NCI of varying degrees of severity. **Purpose of research** was to conduct clinical laboratory comparisons, including the level of the active metabolite of vitamin D 25-hydroxycalciferol in the blood serum of pregnant women with COVID-19 NCI of varying degrees of severity. **Materials and methods.** Under observation there were 29 pregnant women living in Chelyabinsk and Chelyabinsk region, who were admitted to the maternity obstetric service of the infectious hospital for patients with NCI COVID-19 during the 3rd–4th wave of the pandemic. Group 1 consisted of 16 pregnant women with severe NCI COVID-19. Group 2 included 13 pregnant women with mild NCI COVID-19. Serum 25(OH)D levels in these patients were determined by chemiluminescent immunoassay. **Results.** The patients with severe NCI COVID-19 are statistically more likely to be deficient in vitamin D, while adequate levels of the latter are not recorded. **Discussion.** Vitamin D deficiency may contribute to a more prominent systemic response with the development of a cytokine storm and cause a severe course of NCI COVID-19. **Conclusions.** The conducted research demonstrated the relationship of vitamin D deficiency with the severity of NCI COVID-19 in pregnant women. We suggest that vitamin D deficiency can be considered as a predictor of the severe course of NCI COVID-19.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, vitamin D, 25-hydroxycalciferol, pregnancy

For citation:

Khaidukova YuV, Voropaeva EE, Kazachkova EA et al. The relationship of serum 25-hydroxycalciferol levels with the severity of the new COVID-19 coronavirus infection in pregnant women. Ural medical journal 2023;22(1):14-22. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-14-22>

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 у женщин в период беременности имеет различное течение – от бессимптомного до тяжелого и крайне тяжелого [1–4]. Беременные предрасположены к развитию более тяжелого течения НКИ COVID-19 по сравнению с небеременными. При этом риск возникновения тяжелых форм выше у женщин старше 35 лет, имеющих ожирение, сахарный диабет, гестационный сахарный диабет, артериальную гипертензию, курящих табак [5–8].

При легком течении НКИ вирус SARS-CoV-2 эффективно нейтрализуется иммунной системой, в то же время иммунная дисфункция повышает восприимчивость к инфекционным агентам, в том числе к SARS-CoV-2, и может влиять на тяжесть течения НКИ COVID-19 [9–11]. В настоящее время изучаются ассоциации тяжести течения

НКИ COVID-19 с уровнем в сыворотке крови 25-гидроксикальциферола (25(OH)D), который является активным метаболитом витамина D. Известно, что витамин D обладает иммуномодулирующими свойствами: усиливает активность факторов врожденного иммунитета и модулирует адаптивный иммунитет, ингибируя его и тем самым снижая риск «цитокинового шторма» [12, 13].

В то же время низкую обеспеченность витамином D имеют не менее 50 % населения планеты, дефицит выявлен у 20,0–90,0 % женщин репродуктивного возраста. По мнению ряда авторов, нормальная беременность является фактором риска низких уровней витамина D в сыворотке крови, а частота встречаемости дефицита и недостаточности последнего у беременных варьирует от 10 до 98 % [14–17]. Имеются немногочисленные сведения о связи дефицита витамина D с тяжелым течением НКИ в общей популяции

[18–20], еще меньше данных, отражающих уровень 25(OH)D в сыворотке крови беременных женщин, страдающих НКИ различной степени тяжести [21].

Цель исследования – провести клинико-лабораторные сопоставления, включая уровень активного метаболита витамина D 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови, у беременных женщин с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 различной степени тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование с последующим ретроспективным анализом данных. Метод исследования – сплошной, направленный по обращаемости.

Под наблюдением находились 29 беременных женщин, проживающих в г. Челябинске и Челябинской области, поступивших в акушерский стационар инфекционного госпиталя для пациентов с НКИ COVID-19 во время 3–4 волны пандемии. Группу 1 составили 16 беременных с тяжелым течением НКИ COVID-19. В группу 2 вошли 13 беременных с легким течением НКИ COVID-19. Степень тяжести НКИ COVID-19 определяли согласно временным методическим рекомендациям [22, 23].

Критерии включения: одноплодная спонтанно наступившая беременность, репродуктивный возраст, идентифицированный антиген SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале, срок гестации на момент манифестации НКИ COVID-19 – III триместр беременности, письменное информированное согласие на участие в исследовании, наличие и доступность медицинской документации.

Критерии невключения: аутоиммунные и ревматические болезни, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные опухоли, туберкулез, ВИЧ-инфекция, психиатрические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания, заболевания кожи, вегетарианство (веганизм), прием витамина D во время настоящей беременности.

Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Использованы данные следующих медицинских документов: индивидуальная медицинская карта беременной и родильницы – форма № 111/у-20, история родов – форма № 096/у-20, история развития новорожденного – форма № 097/у.

Обследование пациенток, включая компьютерную томографию для оценки степени поражения легочной ткани, и лечение беременных проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 20 октября 2020 года № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» [24] и согласно действующим на момент поступления пациентки временным рекомендациям [22, 23]. Для оценки насыщенности организма витамином D определяли уровень его промежуточного активного метаболита 25(OH)D в сыворотке крови. Для исследования использовали венозную кровь в объеме 2,0 мл. Образцы крови забирали по стандартной методике в пробирку типа Vacutainer при госпитализации в акушерский стационар, отстаивали в течение 30 минут и со скоростью 1000 оборотов в минуту центрифугировали для получения сыворотки крови.

Биообразцы хранили в морозильной камере при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до времени проведения анализа. По имеющимся данным при таких условиях хранения в течение одного года не происходит потерь метаболитов витамина D [25]. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли путем хемолюминесцентного иммуноанализа в ООО «ИНВИТРО-Урал». Для трактовки полученных результатов использовали клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика»: дефицит витамина D – уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл, недостаточность витамина D – уровень 25(OH)D в диапазоне 20–30 нг/мл, адекватные уровни витамина D – значение 25(OH)D более 30 нг/мл [26].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics v23.0 (IBM inc., Нью-Йорк, США) и онлайн-калькулятора Medcalc [27]. В связи с заведомо низкой точностью проверки нормальности распределения при небольшом количестве пациентов для описания количественных признаков в качестве меры центральной тенденции вычисляли медиану (Me), в качестве интервальной оценки – верхний и нижний квартили, данные в таблицах представлены в виде Me (LQ; UQ). Для оценки значимости различий между двумя группами для качественных признаков применяли критерий Фишера (pF) и критерий χ^2 ($p\chi^2$), для анализа количественных признаков – U-критерий Манна – Уитни. При расчете относительного риска для преодоления ошибки наличия нулевых значений к значению в каждой ячейке добавлено 0,5. Уровень значимости для всех статистических тестов принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст обследованных женщин составил 31 (18; 39) год и 34 (23; 39) года соответственно группам без статистически значимых различий между группами ($p = 0,095$). Место проживания, социальный статус и сфера занятости, наличие вредных привычек, возраст менархе и полового дебюта, группа крови женщин в сравниваемых группах не имели значимых отличий. Все беременные группы 1 имели положительный резус-фактор, в то время как 3 (23 %) женщины с легким течением НКИ COVID-19 были резус-отрицательными. Подавляющее большинство беременных обеих групп страдали той или иной соматической патологией. Практически у каждой второй пациентки с тяжелым течением НКИ COVID-19 беременность наступила на фоне хронической анемии – 7 (43,8 %), в то время как в группе 2 таких женщин не было – 0 (0 %) ($p = 0,006$).

Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 10 (62,5 %) женщин группы 1 и 10 (76,9 %) группы 2. Частота встречаемости тех или иных гинекологических заболеваний, паритет были сопоставимы между пациентками двух групп (табл. 1).

У 13 (81,3 %) женщин группы 1 и у 12 (92,3 %) группы 2 данная беременность протекала с осложнениями (табл. 2). У каждой третьей женщины обеих групп диагностирован гестационный сахарный диабет, анемия беременных. Каждая четвертая бере-

Соматические, гинекологические заболевания и репродуктивный анамнез пациенток

Показатель	Беременные с легким течением НКИ n = 13				P
			абс.	%	
		%			
Соматические заболевания					
Нейроэндокринные нарушения (E04.1, E04.2, E06.3 заболевания щитовидной железы, E10 сахарный диабет)		25	3	23,1	pF = 1,0
Нейроэндокринные нарушения (E66–E67) (избыточная масса тела (ИМТ, ожирение))		68,8	7	53,9	$\chi^2 = 0,422$
Заболевания органов дыхания (J06.9, J42, J45, J01)		0	4	30,8	pF = 0,03
Заболевания сердечно-сосудистой системы (I34.1, I83.9)		18,8	5	38,5	pF = 0,40
Заболевания глаз (H52)		25	2	15,4	pF = 0,66
Хроническая анемия (D50)		43,8	0	0	pF = 0,008
Гинекологические заболевания					
Эктопия шейки матки (N86)	4	25	2	15,4	pF = 0,66
Миома матки (D25)	2	12,5	1	7,7	pF = 1,0
Эндометриоз (N80)	0	0	1	7,7	pF = 0,44
Бесплодие (N97) (первичное, вторичное)	2	12,5	1	7,7	pF = 1,0
Репродуктивный анамнез					
Настоящая беременность первая (Z34.0)	3	18,8	1	7,7	pF = 0,605
Самопроизвольные выкидыши, в том числе неразвивающиеся беременности (O02–O03)	2	25	2	15,4	pF = 1,0
Медицинские аборт (O04)	4	25	3	23,1	pF = 1,0
Преждевременные роды (O60)	0	0	0	0	0
Роды одноплодные (O80–O84)	11	68,8	11	84,6	$\chi^2 = 0,986$
Роды одноплодные, посредством кесарева сечения (O82)	3	18,8	8	61,5	pF = 0,026

Таблица 2

Течение данной беременности у пациенток исследуемых групп

Показатель	Количество пациенток исследуемых групп				p
	Беременные с тяжелым течением НКИ n = 16		Беременные с легким течением НКИ n = 13		
	абс.	%	абс.	%	
Ранний токсикоз (O21.0)	0	0	1	7,7	pF = 0,44
Анемия, сопровождающая беременность, роды и послеродовой период (O99.0)	5	31,3	5	38,5	$\chi^2 = 0,684$
Гестационный сахарный диабет (O24.4)	6	37,5	5	38,5	$\chi^2 = 0,958$
Лекарственный гепатит (K71)	2	12,5	0	0	pF = 0,49
Угрожающие преждевременные роды в III триместре (O47.0)	4	25	3	23,1	pF = 1,0
Нарушение гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса (O43.0)	6	37,5	5	38,5	$\chi^2 = 0,958$

Таблица 3

Лабораторные показатели, имеющие статистически значимые различия, у пациенток исследуемых групп

Показатель	Исследуемые группы				P (U-критерий Манна – Уитни)
	Беременные с тяжелым течением НКИ n = 16		Беременные с легким течением НКИ n = 13		
	Показатель (Me)	Интервальное значение	Показатель (Me)	Интервальное значение	
Лейкоциты 10 × 9/л	7,2	4,8; 8,9	8,4	8,4; 12,2	0,02
Тромбоциты 10 × 9/л	179	141; 234	255	206; 325	0,032
Общий билирубин мкмоль/л	10,1	7,9; 14,3	7	5,5; 9	0,003
Креатинин мкмоль/л	69,5	55,8; 75,5	55	51; 62,5	0,012
C-реактивный белок мг/л	98,9	60; 154	24,6	12; 54	< 0,001
Фибриноген г/л	3,29	2,41; 3,86	5,4	5,2; 5,85	< 0,001
D-димер нг/мл	1697	331; 3000	529	43; 775	< 0,001
Ферритин нг/мл	149,41	44,5; 500	76,79	30; 121	< 0,001

Таблица 4

Статус витамина D в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп

Показатель	Количество пациенток исследуемых групп				RR	pχ ²
	Беременные с тяжелым течением НКИ n = 16		Беременные с легким течением НКИ n = 13			
	абс.	%	абс.	%		
Уровень 25(ОН)D < 20 (дефицит витамина D)	7	43,8	1	7,7	11,67 (0,79...171,3)	0,04
Уровень 25(ОН)D 20–30 (недостаточность витамина D)	9	56,2	6	46,2	8,31 (0,55...123,9)	
Уровень 25(ОН)D > 30 (адекватный уровень витамина D)	0	0	6	46,2	1	

Таблица 5

Оценка новорожденных по шкале Апгар в исследуемых группах

Оценка по шкале Апгар	Исследуемые группы				pχ ²
	Беременные с тяжелым течением НКИ n = 16		Беременные с легким течением НКИ n = 13		
	абс.	%	абс.	%	
5 баллов	1	6,3	0	0	<0,01
6 баллов	7	43,8	0	0	
7 баллов	6	37,5	1	7,7	
8 баллов	1	6,3	4	30,8	
≥ 9 баллов	1	6,3	8	61,5	

менная до заболевания НКИ COVID-19 указывала на госпитализацию по поводу угрозы прерывания беременности. У 4 (25 %) женщин группы 1, 3 (23,1 %) группы 2 развились угрожающие преждевременные роды в третьем триместре, что также сопровождалось признаками внутриутробного страдания плода в виде нарушения маточно-фетального кровотока различной степени выраженности, без статистически значимых различий между группами.

Манифестация НКИ COVID-19 у всех пациенток произошла в III триместре гестации. При этом ни одна женщина не была вакцинирована от НКИ COVID-19. При изучении эпидемиологического анамнеза выяснено, что 12 (75 %) беременных группы 1 находились в семейном очаге НКИ COVID-19, в то время как у женщин группы 2 все члены семьи и рабочего коллектива были клинически здоровы (p = 0,000).

Женщины с тяжелым течением НКИ COVID-19 в среднем поступали в стационар на 4,19 дня болезни (2; 8). В группе с легким течением заболевания день болезни было определить сложно, так как жалобы при поступлении беременных были стертыми и ограничивались катаральными явлениями и субфебрильной температурой. В ряде случаев происходила дородовая госпитализация у беременных высокого риска, имеющих положительный ПЦР-тест к РНК SARS-CoV-2. В группе 1 все женщины (100 %) предъявляли те или иные жалобы. Сухой кашель наблюдался у 13 (81,3 %) женщин, насморк и аносмия – у 4 (25 %), фебрильная температура отмечалась со средним значением 38,27°C (37,5;39,8) у 14 (87,5 %) женщин. У 11 (68,6 %) пациенток к моменту госпитализации развилась одышка, и при поступлении в стационар они нуждались в

кислородной поддержке; 13 (81,25 %) пациенток 1 группы госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Все женщины группы 1 имели поражение легочной ткани той или иной степени выраженности: КТ-2 – 3 (18,8 %), КТ-3 – 7 (43,8 %), КТ-4 – 6 (37,4 %). У 12 (75 %) женщин группы 1 в динамике госпитализации наблюдали рост поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии и нарастание тяжести дыхательной недостаточности, что в совокупности с другими факторами потребовало досрочного родоразрешения. Медиана койко-дня составила 13,38 (4;50). Терапия СРАР (режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением) потребовалась 6 (37,5 %) пациенткам, при этом медиана дней пребывания на СРАР составила 16 (6;35).

В таблице 3 представлены лабораторные показатели, имеющие статистически значимые различия, у пациенток исследуемых групп.

Обращают на себя внимание статистически значимо более высокие уровни С-реактивного белка, D-димера, ферритина, общего билирубина и креатинина в сыворотке крови, статистически значимы более низкие уровни лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена при тяжелом течении НКИ COVID-19. Уровни глюкозы крови, общего белка, АсТ, АлТ, а также АПТВ не имели статистически значимых отличий у пациенток исследуемых групп.

При изучении уровня 25(ОН)D выявлены статистически значимые отличия его содержания в сыворотке крови у беременных с разной степенью тяжести НКИ COVID-19. Так, медиана уровня 25(ОН)D у беременных с тяжелым течением НКИ COVID-19 составила 21 нг/мл (12; 27,8), что статистически значимо ниже, чем в группе с легким течением НКИ COVID-19 – 27 нг/мл (24,5;37) ($p = 0,024$). При этом у 7 (43,8 %) женщин с тяжелым течением НКИ COVID-19 выявлен дефицит витамина D, у 9 (56,3 %) – недостаточность витамина D, в то время как при легком течении дефицит витамина D диагностирован у 1 (7,7 %) пациентки, недостаточность – у 6 (46,2 %), и еще у 6 (46,2 %) пациенток установлены адекватные уровни витамина D ($p = 0,04$) (табл. 4). Относительный риск тяжелого течения для 2,042 (1,167...3,157)

У 9 (56,25 %) пациенток группы 1 имели место индуцированные преждевременные роды в связи с нарастанием явлений цитокинового шторма, респираторного дистресс-синдрома у матери и наличием респираторного дистресс-синдрома плода. Медиана срока преждевременных родов – 32,6 (28,6;36,1) недели. В группе 2 преждевременных родов не было ($p = 0,000$). Частота родоразрешений путем операции кесарева сечения в группах не имела статистически значимых различий: 12 (75 %) в группе 1 и 8 (61,5 %) – в группе 2 ($p = 0,436$).

В таблице 5 представлена оценка новорожденных по шкале Апгар. Как видно из таблицы, лишь 2 (15,4 %) детей в группе 1 родились в удовлетворительном состоянии, в то время как в группе 2 только 1 (7,7 %) новорожденный имел оценку по шкале Апгар на 1-й минуте менее 8 баллов ($p = 0,000$). Перинатальных потерь в исследуемых группах не оказалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторные сопоставления у беременных женщин с НКИ COVID-19 убедительно демонстрируют взаимосвязь тяжести течения заболевания и уровня 25(ОН)D сыворотки крови. У пациенток с тяжелым течением НКИ COVID-19 ни в одном случае не выявляется адекватный уровень 25(ОН)D, дефицит витамина D регистрируется в 43,8 % против 7,7 % у женщин с легким течением, недостаточность витамина D – у 56,3 % против 46,2 % при легком течении ($p = 0,04$).

Известно, что витамин D способствует защите от заражения острой респираторной вирусной инфекцией, в том числе НКИ COVID-19, отличается защитным действием против эндотелиальной дисфункции и тромбоза, участвует в метаболизме при нейропротективном лечении НКИ COVID-19, кроме того, улучшает исходы при сепсисе и у больных в критическом состоянии [29, 30, 31]. Пациенты с более высоким содержанием витамина D в крови реже попадают в отделение интенсивной терапии, им реже требуется инсуффляция кислородом и искусственная вентиляция легких [32].

Установленный нами факт достоверного отличия содержания витамина D у пациенток представленных групп может объяснять тяжесть течения НКИ COVID-19 у беременных с дефицитом и недостаточностью витамина D за счет более ярко выраженного системного воспалительного ответа с развитием цитокинового шторма. Это согласуется с результатами исследования И. П. Кушникова, Н. В. Нелидова [33], которые зарегистрировали более высокий уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с НКИ COVID-19 и дефицитом витамина D, а также более высокий уровень ферритина и С-реактивного белка как маркеров цитокинового шторма у той же категории больных. Это совпадает с нашими данными, продемонстрированными статистически значимо более высокие уровни С-реактивного белка, ферритина у пациенток с тяжелым течением НКИ COVID-19.

Целесообразно отметить, что тромбоцитопения у беременных 1-й группы дополнительно демонстрирует тяжесть состояния, отражая потребление тромбоцитов с формированием тромбов на поврежденном эндотелии сосудов легких [34]. Более высокие уровни билирубина и креатинина, не выходя при этом за пределы нормативных значений, могут отражать начинающуюся органную дисфункцию. Патологические сдвиги в коагулограмме, достоверные различия в уровнях фибриногена, D-димера отражают коагулопатию при тяжелом течении НКИ COVID-19 у беременных, что согласуется с литературными данными [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало взаимосвязь дефицита витамина D с тяжестью НКИ COVID-19 у беременных. Полагаем, что дефицит витамина D можно рассматривать как один из предикторов тяжелого течения НКИ COVID-19. Своевременное восполнение дефицита витамина D на прегравидарном этапе и продолжение дотации последнего во время беременности в совокупности с другими общепринятыми мероприятиями может способствовать профилактике тяжелого течения НКИ COVID-19 у акушерских пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология* 2021;2:48–54. <http://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>.
Belokrinitskaya TE, Artymuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East. *Obstetrics and Gynecology* 2021;2:48–54. <http://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>.
2. Воропаев Д.Д., Кошкина А.И. Частота встречаемости различных форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин // Материалы международного молодежного форума «Неделя науки – 2020». Ставрополь, 2020: 12–14. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44577119_76131875.pdf
Voropayev DD, Koshkina AI. Frequency of different forms of new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women // Materials of the International Youth Forum "Science Week – 2020". Stavropol, 2020: 12–14. (In Russ.). URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44577119_76131875.pdf
3. Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С., Михайлова С.А. с соавт. Благоприятный исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при беременности с тотальным поражением легких, острым миокардитом и инфарктом миокарда. *Акушерство и гинекология*. 2021;10:179–186. <http://doi.org/10.18565/aig.2021.10.179-186>.
Voropaeva EE, Ishchenko LS, Mikhailova SA et al. Favorable outcome of the extremely severe course of the new coronavirus infection COVID-19 during pregnancy in the presence of overall lung damage, acute myocarditis, and myocardial infarction. *Obstetrics and Gynecology* 2021;10:179–186. <http://doi.org/10.18565/aig.2021.10.179-186>.
4. Coronavirus (COVID-19) infections in pregnancy. Version 14. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/> (accessed: 10.10.2022).
5. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2021;31(5):1–16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>.
6. Lassi ZS, Ana A, Das JK et al. A systematic review and meta-analysis of data on pregnant women with confirmed COVID-19: Clinical presentation, and pregnancy and perinatal outcomes based on COVID-19 severity. *J Glob Health* 2021;11:05018. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.05018>.
7. Parums DV. Editorial: Maternal SARS-CoV-2 infection and pregnancy outcomes from current global study data. *Med Sci Monit* 2021;27:e933831. <https://doi.org/10.12659/MSM.933831>.
8. Coronavirus disease – Answers. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/coronavirus-disease-answers?query=pregnancy+and+covid&referrerPageUr1=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Femergencies%2Fdiseases%2Fnovel-coronavirus-2019%2Fcoronavirus-disease-answers> (accessed: 10.10.2022).
9. Долгушина Н.В., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю. с соавт. Влияние иммунного статуса на тяжесть течения COVID-19. *Акушерство и гинекология* 2020;9:129–137. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.129-137>.
Dolgushina NV, Krechetova LV, Ivanets TYu et al. The impact of the immune status on COVID-19 severity. *Obstetrics and Gynecology* 2020;9:129–137. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.129-137>.
10. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
11. Кречетова Л.В., Инвиева Е.В., Садыков В.Ф. с соавт. Состояние иммунной системы у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19. *Акушерство и гинекология* 2021;8:75–85. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.75-85>.
Krechetova LV, Inviyaeva EV, Sadykov VF et al. Immune status of COVID-19 patients with different disease severity. *Obstetrics and Gynecology* 2021;8:75–85. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.75-85>.
12. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016;96(1):365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>.
13. Jeffery LE, Burke F, Mura M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol* 2009;183(9):5458–5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>.
14. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Зубков В.В. с соавт. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему. *РМЖ. Мать и дитя* 2020;3(3):174–181. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181>.
Zakharova IN, Maltsev SV, Zubkov VV et al. Effect of vitamin D on the pregnancy and the health of newborns and infants: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health* 2020;3(3):174–181. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181>.
15. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив* 2018;10:115–127. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-127>.
Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Mirnaja SS. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes. *The Therapeutic Archive* 2018;10:115–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-127>.
16. Al-Beltagi M, Rowiesha M, Elmashad A et al. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(1):108–115. <https://doi.org/10.1002/ppul.24552>.
17. Magnus P, Birke C, Vejrup K et al. Cohort profile update: the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Int J Epidemiol* 2016;45(2):382–388. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw029>.
18. Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr* 2013;110:1895–1902. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001438>.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет* 2016;1:12–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-12-21>.
Gromova OA, Torshin IY, Spirichev VB. The genome-wide analysis of the vitamin D receptor binding sites evidences a wide range of potential therapeutic applications of vitamin D. *Medical Council = Meditsinskiy sovet* 2016;1(1):12–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-12-21>.
20. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in asthma: mechanisms of action and considerations for clinical trials. *Chest* 2018;153(5):1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.005>.
21. Sinaci S, Ocal DF, Yetesskin DFY et al. Impact of vitamin D on the course of COVID-19 during pregnancy: A case control study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2021;213:105964. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105964>.

22. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 (17.11.2021). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/BMP-13.1-from-17-11-2021.pdf> (дата обращения: 10.10.2022). Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13.1. (17.11.2021). (In Russ.). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/BMP-13.1-from-17-11-2021.pdf>.
23. Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (дата обращения: 10.10.2022). Guidelines. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns in new coronavirus infection COVID-19. (In Russ.). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf.
24. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 № 60869). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367763/ (дата обращения: 11.10.2022). On Approval of the Procedure of Medical Care in Obstetrics and Gynecology: Order of the Ministry of Health of Russia No. 1130n of 20.10.2020. (In Russ.). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367763/
25. Zerwekh JE. The measurement of vitamin D: analytical aspects. *Ann Clin Biochem* 2004;41(pt.4):272–281. <https://doi.org/10.1258/00045630412014>.
26. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. с соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии* 2016;4:60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
27. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology* 2016;62(4):60–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
28. MedCalc Software Ltd. Relative risk calculator. https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php (Version 20.210; accessed December 29, 2022).
29. Pagano M, Gauvreau K. 2000. Principles of Biostatistics. 2nd ed. Belmont, CA: Duxbury. 592 p.
30. Lodigiani C, Lapichino G, Garenzo L et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Tromb res* 2020;191:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
31. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocr Pract* 2021;27(5):484–493. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.03.006>.
32. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and metaanalysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
33. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med* 2020;18:322. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02488-5>.
34. Кушникова И.П., Нелидова Н.В. Иммуномодулирующие эффекты витамина D и новая коронавирусная инфекция. *Вестник СурГУ. Медицина* 2021;2:71–76. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-2-71-76>.
35. Kushnikova IP, Nelidova NV. Immunomodulatory effects of vitamin D and new coronavirus disease. *SurSU Bulletin. Medicine = Vestnik SurGU. Medicina* 2021;2:71–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-2-71-76>.
36. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145–148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
37. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В. с соавт. Особенности гемостаза у беременных женщин при манифестации новой коронавирусной инфекции Covid-19 в третьем триместре гестации. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2021;3:60–74. *Ishchenko LS, Voropaeva EE, Khaidukova SV et al. Peculiarities of hemostasis in pregnant women during manifestation of new coronavirus infection Covid-19 in the third trimester of gestation. South Ural Medical Journal*. 2021;3:60–74. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Юлия Владимировна Хайдукова – аспирант;
 Екатерина Евгеньевна Воропаева – доктор медицинских наук, доцент;
 Элла Алексеевна Казачкова – доктор медицинских наук, профессор;
 Людмила Станиславовна Ищенко – кандидат медицинских наук, доцент;
 Евгений Леонидович Казачков – доктор медицинских наук, профессор;
 Алина Авзаловна Алиева – аспирант кафедры;
 Дмитрий Денисович Воропаев – студент;
 Анна Ивановна Воропаева – студент;
 Юлия Сергеевна Ищенко – студент

Information about the authors

Julija V. Khaidukova – Postgraduate student;
 Ekaterina E. Voropaeva – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
 Ella A. Kazachkova – Doctor of Science (Medicine), Professor;
 Ludmila S. Ishchenko – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
 Evgenij L. Kazachkov – Doctor of Science (Medicine), Professor;
 Alina A. Aliyeva – Postgraduate student;
 Dmitrij D. Voropaev – Student;
 Anna I. Voropaeva – Student;
 Julija S. Ishchenko – Student

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (20.09.2021).

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (20.09.2021).

Информированное согласие на участие в исследовании получено у всех пациенток, вошедших в исследование.

Informed consent to participate in the study was obtained from all patients enrolled in the study.

Статья поступила в редакцию 10.11.2022; одобрена после рецензирования 16.01.2023; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 10.11.2022; approved after reviewing 16.01.2023; accepted for publication 06.02.2023.