

УДК 618.3-06:616.24-002:616.98:578.834.1

<https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103>

<https://elibrary.ru/MWZANY>



Клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с критическим поражением легких при COVID-19

Екатерина Евгеньевна Воропаева, Юлия Владимировна Хайдукова[✉],
Элла Алексеевна Казачкова, Евгений Леонидович Казачков, Татьяна Николаевна Шамаева

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

[✉] jumi.06@mail.ru

Аннотация

Введение. Распространение дельта-штамма вируса SARS-CoV-2 во время 3–4 волн пандемии привело к тому, что большая когорта беременных женщин и родильниц нуждалась в респираторной поддержке, стандартные методы лечения не оказывали эффекта, возросло число случаев негативных исходов для матери и плода.

Цель работы — определить клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с коронавирусной инфекцией 2019 г. (англ. Coronavirus Disease 2019, COVID-19) и критическим поражением легких.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование с последующим ретроспективным анализом клинико-лабораторных особенностей, материнских исходов у 56 беременных с COVID-19, получавших лечение в определенном родильном доме в 1–4 волны пандемии. Метод исследования — сплошной направленный по обращаемости. 1 группу (основную) составили 28 женщин с тяжелой или крайне тяжелой формой течения COVID-19 и критическим поражением легких (КТ-4; более 75 %); 2 группу (сравнения) — 28 беременных со среднетяжелой формой течения заболевания и поражением легких 25–50 % (КТ-2). Проводили скрининговую оценку степени эндогенной интоксикации. Степень тяжести заболевания определяли по шкале Национальной оценки раннего предупреждения (англ. National Early Warning Score, NEWS).

Результаты. Лабораторные показатели пациенток при поступлении и в разгар заболевания обладают статистически значимыми отличиями в общем анализе крови, такими как более высокий уровень лейкоцитов, эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, гемоглобина, а также наличием лимфопении и моноцитопении у женщин основной группы в разгар болезни. В то же время значения лейкоцитарного индекса и гематологического показателя интоксикации (ЛИИ и ГПИ) в основной группе превышают таковые в группе сравнения в 2 раза. У пациенток обеих групп отмечали высокие уровни острофазовых маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, — показателя тканевой деструкции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), однако как при поступлении, так и в разгар болезни эти показатели оказались статистически значимо выше в группе женщин с критическим поражением легких. В целом 20 из 28 пациенток 1 группы (71,4 %) имели крайне тяжелое течение заболевания, остальные 8 (28,6 %) — тяжелое. Во 2 группе все 28 пациенток (100 %) COVID-19 имели среднетяжелую форму ($p = 0,000$), при этом у всех отмечено выздоровление. Исходы COVID-19 у женщин с критическим поражением легких: выздоровели — 25 (89 %); погибли от осложнений COVID-19 крайне тяжелой степени — 3 (10,7 %).

Обсуждение. Самой частой лабораторной аномалией стал лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг в разгар болезни у женщин с критическим поражением легких, а также статистически значимое повышение уровня СРБ, ЛДГ, D-димера. Лишь при критическом поражении легких наблюдались легочные (парапневмонический плеврит, пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс, абсцесс легкого) и внелегочные осложнения (энцефалопатия, панические атаки, острое повреждение печени, сепсис, тромбоэмболические осложнения).

Заключение. Лабораторно в разгар заболевания в группе беременных с критическим поражением легких статистически значимо чаще наблюдается лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг. Показатели ЛИИ и ГПИ подтверждают эндогенную интоксикацию в разгар заболевания. Определяется статистически значимо более высокий уровень АСТ, ЛДГ, СРБ, D-димера при поступлении в стационар и в разгар заболевания как маркеров системного воспалительного ответа и цитолиза, что демонстрирует поражение одновременно нескольких систем органов.

Ключевые слова: интоксикация, манифестация, гестация, гематологические индексы, лейкоциты, маркеры, полипатии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 20 сентября 2021 г.). Все пациентки дали письменное информированное добровольное согласие на проведение лечебно-диагностических мероприятий, анализ данных медицинских документов и участие в исследовании.

Для цитирования: Клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с критическим поражением легких при COVID-19 / Е. Е. Воропаева, Ю. В. Хайдукова, Э. А. Казачкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 90–103. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103>. EDN: <https://elibrary.ru/MWZANY>.

Clinical and Laboratory Features and Maternal Outcomes in Pregnant Women with Critical Lung Damage in the COVID-19

Ekaterina E. Voropaeva, Yulia V. Khaidukova✉, Ella A. Kazachkova, Evgeny L. Kazachkov, Tatiana N. Shamaeva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ jumi.06@mail.ru

Abstract

Introduction. The spread of the delta strain of the SARS-CoV-2 virus during the third and fourth waves of the pandemic led to the fact that a large cohort of pregnant women and maternity women needed respiratory support, standard treatment methods had no effect, and negative outcomes for the mother and fetus has increased.

Purpose of the study. The aim is to determine clinical and laboratory features and maternal outcomes in pregnant women with the coronavirus disease 2019 (COVID-19) and critical lung damage.

Materials and methods. A comparative study was conducted, followed by a retrospective analysis of clinical and laboratory features, maternal outcomes in 56 pregnant women with COVID-19 treated in this maternity hospital in the first-fourth wave of the pandemic. The research method is continuous, sequential. The first group (main) consisted of 28 women with severe or extremely severe form of the course of COVID-19 and critical lung damage (more 75 %); The second group (comparison) — 28 pregnant women with a moderate form of the disease and lung damage of 25–50 %. Screening assessment of the degree of endogenous intoxication was carried out. The severity of the disease was determined by the evaluation scale National Early Warning Score (NEWS).

Results. Laboratory parameters of patients at admission and at the height of the disease have statistically significant differences in the general blood test, such as higher levels of leukocytes, eosinophils, rod-shaped neutrophils, hemoglobin, as well as lymphopenia and monocytopenia in women of the main group at the height of the disease. At the same time, the hematological indices of intoxication in the main group exceed the value of these indicators in the comparison group by two times. Patients of both groups had high levels of acute-phase markers of inflammation — C-reactive protein and ferritin, — an indicator of tissue destruction of lactate dehydrogenase, however, both at admission and at the height of the disease, these indicators were statistically significantly higher in the group of women with critical lung damage. In general, 20/28 patients (71.4 %) of group 1 had an extremely severe course of the disease, 8/28 (28.6 %) had a severe course. In second group, 28/28 patients (100 %) had moderate-severe NCI ($p = 0.000$), while recovery was noted in all of them. Outcomes of COVID-19 in women with critical lung damage: recovered — 25/28 (89 %); 3/28 (10.7 %) the patients died from complications of COVID-19 of an extremely severe degree.

Discussion. The most frequent laboratory anomaly was leukocytosis and a rod-shaped shift in the midst of the disease in women with critical lung damage, as well as a statistically significant increase in the level of C-reactive protein, lactate dehydrogenase, D-dimer. Pulmonary complications (parapneumonic pleurisy, pneumothorax, pneumomediastinum, hydrothorax, lung abscess) and extrapulmonary complications (encephalopathy, panic attacks, acute liver injury, sepsis, thromboembolic complications) were observed only with critical lung damage.

Conclusion. In the laboratory, at the height of the disease, in the group of pregnant women with critical lung damage, leukocytosis and stab shift are statistically significantly more common. Hematological indices of intoxication, leukocyte and hematological, confirm endogenous intoxication at the height of the disease. A statistically significantly higher level of aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, D-dimer is determined upon admission to the hospital and at the height of the disease as markers of systemic inflammatory response and cytolysis, which demonstrates the defeat of several organ systems simultaneously.

Keywords: intoxication, manifestation, gestation, hematological indices, leukocyte, markers, polypathies

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (Protocol No. 2 dated September 20, 2021). All patients gave written informed voluntary consent to carry out therapeutic and diagnostic measures, analyze these medical documents and participate in the study.

For citation: Voropaeva EE, Khaidukova YuV, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Shamaeva TN. Clinical and laboratory features and maternal outcomes in pregnant women with critical lung damage in the COVID-19. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):90–103. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103>. EDN: <https://elibrary.ru/MWZANY>.

© Воропаева Е. Е., Хайдукова Ю. В., Казачкова Э. А., Казачков Е. Л., Шамаева Т. Н., 2024
© Voropaeva E. E., Khaidukova Yu. V., Kazachkova E. A., Kazachkov E. L., Shamaeva T. N., 2024

Введение

С развитием пандемии коронавирусной инфекции 2019 г. (англ. Coronavirus Disease 2019, COVID-19) появились публикации о ее опасности для беременных женщин и их новорожденных. Распространение дельта-штамма вируса SARS-CoV-2 во время 3–4 волн пандемии привело к тому, что большая когорта беременных женщин и родильниц нуждалась в респираторной поддержке, стандартные методы лечения не оказывали эффекта, возросло число случаев негативных исходов для матери и плода [1, 2]. Этот период пандемии характеризовался молниеносностью развития болезни и прогрессирования поражения легких до тотального за считанные часы [3]. Каждой четвертой беременной с пневмонией в период 1–4 волн пандемии требовалась интенсивная терапия с респираторной поддержкой [4]. Описаны единичные случаи материнской смерти, связанные с фатальными осложнениями COVID-19 [5–7]. В то же время Э. М. Локкен и др. (англ. E. M. Lokken et al.) отмечают, что летальность, связанная с COVID-19, среди беременных в 13,6 раз выше, чем у небеременных того же возраста [8].

Вероятность неблагоприятного исхода повышается с ростом объема поражения легочной ткани и коррелирует со степенью выраженности дыхательной недостаточности (ДН) [9]. Объем поражения легочной ткани, установленный с помощью компьютерной томографии (КТ), более 75 % (КТ-4) расценивается как критический. Статистических данных о доле пациенток с критическим поражением легких (КПЛ) среди когорты беременных с пневмонией при COVID-19 в доступной литературе мы не встретили. Недостаточно изучены клиничко-лабораторные особенности, а также материнские исходы у беременных с КПЛ при COVID-19.

Цель работы — определить клиничко-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с COVID-19 и критическим поражением легких.

Материалы и методы

Исследование проводили на кафедрах акушерства и гинекологии, а также патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ), на базе родильного дома Областной клинической больницы № 2 (Челябинск), перепрофилированном в инфекционный госпиталь по оказанию специализированной медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с COVID-19, а также их новорожденным на территории Челябинска и Челябинской области. За 2 года пандемии COVID-19 (апрель 2020 — март 2022 гг.) в родильном доме пролечено 5 544 пациентки с подтвержденным случаем COVID-19. При этом пневмония, подтвержденная с помощью КТ легких, установлена у 2 146 (38,7 %) беременных женщин. Из них у 28 (1,3 %) имела место COVID-19, осложненная пневмонией с критическим поражением легких (КТ-4; более 75 %).

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование с последующим ретроспективным анализом клинико-лабораторных особенностей, материнских исходов у 56 беременных с COVID-19, получавших лечение в представленном ранее родильном доме в 1–4 волны пандемии. Метод исследования — сплошной направленный по обращаемости. 1 группу (основную) составили 28 женщин с тяжелой (крайне тяжелой) формой течения COVID-19 и КПЛ (КТ-4; более 75 %); 2 группу (сравнения) — 28 беременных со среднетяжелой формой течения заболевания и поражением легких 25–50%; КТ-2. Все пациентки дали письменное информированное добровольное согласие на проведение лечебно-диагностических мероприятий, анализ данных медицинских документов и участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ЮУГМУ (протокол № 2 от 20 сентября 2021 г.).

Критерии включения: одноплодная беременность, репродуктивный возраст, идентифицированный антиген SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале, КТ-4 (КПЛ) для 1 группы и КТ-2 для 2 группы, доступность медицинской документации для сбора информации о течении и исходе беременности, информированное согласие пациенток на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытом доступе.

Критерии невключения: вероятный или подозрительный случай COVID-19 (U07.2/Z03.8), отсутствие и недоступность медицинской документации, аутоимунные, ревматические, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные опухоли, туберкулез, ВИЧ-инфекция, психиатрические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания.

Использовали данные следующих медицинских документов: индивидуальная медицинская карта беременной и родильницы (форма № 111/у-20), история родов (форма № О96/у-20).

Все беременные были обследованы согласно действующим на момент событий версиям временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и «Организация оказания медицинской помощи беременным, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Диагноз устанавливали на основании идентификации антигена SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале методом полимеразной цепной реакции, данных эпидемиологического анамнеза, объективного и лабораторного обследования, специфических изменений по данным КТ легких, объем поражения которых оценивали по специальным шкалам [10, 11].

Проводили скрининговую оценку степени эндогенной интоксикации по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) [12] и гематологическому показателю интоксикации (ГПИ) [13].

Степень тяжести заболевания определяли по шкале Национальной оценки раннего предупреждения (*англ.* National Early Warning Score, NEWS)¹.

Комплексное лечение, соответствующее актуальным на момент событий временным методическим рекомендациям, осуществляла мультидисциплинарная бригада в составе акушера-гинеколога, пульмонолога, анестезиолога-реаниматолога, терапевта, инфекциониста, клинического фармаколога, иных специалистов по показаниям. В процессе обследования и лечения пациенток использовали современные телемедицинские технологии с участием специалистов Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова (Москва).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 19. При вычислении показателей описательной статистики для количественных данных учитывался их тип распределения. Для проверки гипотезы о соответствии распределения признака в генеральной совокупности нормальному закону распределения использовали критерий Шапиро — Уилка. Поскольку распределение количественных показателей отличалось от нормального закона распределения, в качестве меры центральной тенденции рассчитывали медиану (*англ.* Median, Me), а в качестве меры разброса — интерквартильный интервал (Q_1 ; Q_3). При сравнении двух независимых групп применяли непараметрический критерий Манна — Уитни.

При анализе категориальных (номинальных) признаков вычисляли абсолютную и относительную частоту (в %). Сравнение групп проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона (если не наруша-

¹ Протокол оценки тяжести состояния пациента (NEWS) / Евразийская ассоциация терапевтов. URL: <https://clck.ru/38uKfr> (дата обращения: 22.09.2023).

лись условия применения этого критерия). Если хотя бы в одной из ячеек таблиц сопряженности ожидаемая частота была меньше 5, использовали точный критерий Фишера. В тех случаях, когда ожидаемая частота была больше 5, но меньше 10, для анализа четырехпольных таблиц сопряженности применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости 0,05 [14].

Результаты

Возраст беременных 1 группы составил 33 (29,0; 35,6) года, 2 группы — 29,5 (26,0; 35,0) лет ($p = 0,153$). В обеих группах по 8 из 28 женщин (28 %) были в позднем репродуктивном возрасте. Пациентки не имели статистически значимых отличий по месту жительства, национальности, уровню образования, сфере занятости, у них отсутствовали вредные привычки. Соматический анамнез большинства беременных в исследуемых группах был отягощен. В начале беременности лишь четверть женщин 1 группы имела нормальный индекс массы тела, у остальных наблюдались нарушения жирового обмена. Во 2 группе нормальный индекс массы тела был у 15 из 28 пациенток (53,6 %). Нарушением жирового обмена разной степени тяжести страдали 21 женщина (75 %) 1 группы и 13 (46,4 %) 2 группы ($p = 0,029$). Ожирение 3 степени выявлено только у 5 пациенток (17,9 %) 1 группы ($p = 0,05$). При КПЛ чаще, чем во 2 группе, диагностировали хроническую артериальную гипертензию, варикозную болезнь, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, системную красную волчанку в неактивной фазе, хроническую анемию, однако различия не были статистически значимыми. С равной частотой в обеих группах встречались болезни органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы (табл. 1). В то же время следует отметить, что у пациенток с КПЛ статистически значимо чаще регистрировали полипатии ($p = 0,000$).

Таблица 1

Соматические заболевания в анамнезе пациенток исследуемых групп

Показатель	Пациентки исследуемых групп				p
	1 группа (n = 28)		2 группа (n = 28)		
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствие соматических заболеваний и нарушений жирового обмена в анамнезе	0	0,0	3	10,7	0,236
Гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунный тиреодит (E01, E02, E06.3)	8	28,6	5	17,9	0,527
Сахарный диабет (E10–E14)	2	7,1	0	0,0	0,471
Избыточная масса тела, ожирение (E66.0, E66.9, E67-имт)	21	75,0	13	46,4	0,029
Хронический синусит, хронические болезни миндалин, хронический бронхит (J31, J35, J41, J42)	6	21,4	6	21,4	1,000
Первичная гипертензия, пролапс митрального клапана, варикозное расширение вен нижних конечностей, тромбоз вен (I10, I34.1, I83.9, I80)	14	50,0	8	28,6	0,101
Нарушения рефракции и аккомодации (H52)	3	10,7	6	21,4	0,469
Анемия (D50–D53)	5	17,9	2	7,1	0,419
Болезни желудка, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы (K29.7, K80.1, K80.2, K81.1, K83.4, K86.1)	6	21,4	7	25,0	1,000
Мочекаменная болезнь, болезнь мочевого пузыря, гломерулярные болезни, другие уточненные болезни почек и мочеточника (N20–N23, N30.8, N11.0, N03, T28.8)	9	32,1	7	25,0	0,767
Системная красная волчанка (M32), неактивная фаза	2	7,1	0	0,0	0,471
Полипатии	26	92,9	12	42,9	0,000

Среди пациенток основной группы не было первобеременных женщин, в группе сравнения — 9 из 28 женщин (32,1 %) ($p = 0,002$). В основной группе статистически значимо чаще встречались повторнородящие (26 пациенток (92,9 %)) ($p = 0,023$), в т. ч. рожающие 3 раз и более (15 женщин (53,6 %)) ($p = 0,029$). Акушерский анамнез пациенток был отягощен хирургическими абортами и самопроизвольными выкидышами в равной степени в исследуемых группах. Гинекологические заболевания в анамнезе с одинаковой частотой диагностировали у женщин обеих групп (табл. 2).

Таблица 2

Данные акушерско-гинекологического анамнеза пациенток исследуемых групп

Показатель	Пациентки исследуемых групп				p
	1 группа (n = 28)		2 группа (n = 28)		
	абс.	%	абс.	%	
Первобеременная	0	0,0	9	32,1	0,002
Повторнобеременная первородящая	2	7,14	1	3,6	0,553
Повторнобеременная повторнородящая	26	92,9	18	64,3	0,023
3 роды и более	15	53,6	7	25,0	0,029
Медицинский аборт (O04.9)	10	35,7	11	39,3	0,783
Несостоявшийся выкидыш, самопроизвольный аборт (O02.1, O03)	5	17,9	5	17,9	1,000
Экстракорпоральное оплодотворение (Z31.2)	0	0,0	2	7,1	0,491
Бесплодие (N97)	0	0,0	2	7,1	0,491
Лейомиома матки (D25)	2	7,1	3	10,7	1,000
Эндометриоз (N80)	1	3,6	2	7,1	1,000
Воспалительные болезни женских тазовых органов (N70–77)	2	7,1	2	7,1	1,000
Нарушения менструального цикла (N91, N92)	1	3,6	5	17,9	0,193

Пациентки обеих групп с ранних сроков беременности наблюдались в женской консультации. Течение беременности до манифестации COVID-19 осложнилось анемией, угрожающим абортom и ложными схватками, отеками, вызванными беременностью, без статистически значимых различий между группами (табл. 3). В то же время гестационный сахарный диабет (ГСД) диагностирован у 18 женщин (64,3 %) 1 группы, 9 пациенток (32,1 %) 2 группы ($p = 0,032$).

Таблица 3

Осложнения беременности у пациенток исследуемых групп до манифестации НКИ

Осложнения гестации	Пациентки исследуемых групп				p
	1 группа (n = 28)		2 группа (n = 28)		
	абс.	%	абс.	%	
Гестационная анемия (O99.0)	15	53,6	18	64,3	0,415
Угрожающий аборт (O20)	3	10,7	3	10,7	1,000
Угрожающие преждевременные роды (O47.0)	5	17,9	11	39,3	0,139
Отеки, вызванные беременностью (O12.0)	2	7,1	5	17,9	0,422
Гестационный пиелонефрит (O23.0)	1	3,6	0	0,0	1,000
Гестационная артериальная гипертензия (O13)	0	0,0	2	7,1	0,491
Преэклампсия (O14)	1	3,6	1	3,6	1,0
ГСД (O24)	18	64,3	9	32,1	0,032

Манифестация COVID-19 у ½ пациенток каждой группы произошла в III триместре гестации. Медиана срока гестации составила 31,05 (27,0; 33,8) недели в 1 группе, 32,5 (27,0; 35,0) — во 2 группе ($p = 0,333$). Беременные 1 группы госпитализировались в стационар на 5 (4,0; 6,8) день развития COVID-19, 2 группы — на 6 (4,0; 8,0) день ($p = 0,265$). В период 1–2 волн пандемии поступили 6 из 28 пациенток (21,4 %) 1 группы, 0 женщин (0 %) 2 группы; в период 3–4 волн — 22 беременных (78,6 %) основной группы, 28 женщин (100 %) группы сравнения. Пациентки обеих исследуемых групп не были вакцинированы от COVID-19. В обеих группах по 22 женщины (78,6 %) указывали на контакт с лихорадящим больным в семье или на работе. Ведущими жалобами у всех беременных в обеих группах были фебрильная лихорадка и сухой малопродуктивный кашель, треть женщин жаловалась на заложенность носа, каждая четвертая отмечала явления аносмии и боли в грудной клетке. При поступлении пациентки основной группы статистически значимо чаще предъявляли жалобы на общую слабость, одышку, сердцебиение (табл. 4).

При обследовании в первые сутки госпитализации у пациенток обеих групп по данным КТ диагностировали поражение легочной ткани, с высокой вероятностью ассоциированное с вирусной пневмонией COVID-19. При первичной КТ объем поражения легочной ткани статистически значимо отличался у беременных 1 и 2 групп и составил 36 (12; 85) % и 27 (8; 40) % соответственно ($p = 0,04$). Прогрессированием поражения легких считали слияние зон поражения, появление новых очагов, уве-

личение плотности легочной ткани [5]. В разгар болезни (пиковая стадия развития поражения легких по КТ)¹ двусторонний объем поражения легочной ткани у женщин основной группы составил 87,5 (76; 100) %, при этом у всех женщин быстро развилась ДН, требующая респираторной поддержки. В группе сравнения объем поражения легочной ткани в разгар болезни составил 32 (28; 36) % ($p = 0,000$).

Таблица 4

Жалобы пациенток при госпитализации

Показатель	Пациентки исследуемых групп				p
	1 группа (n = 28)		2 группа (n = 28)		
	абс.	%	абс.	%	
Субфебрильная лихорадка	12	42,9	11	39,3	0,255
Фебрильная лихорадка	16	57,1	17	60,7	
Кашель (сухой, с плохо отделяемой мокротой)	28	100,0	25	89,3	0,236
Аносмия	6	21,4	8	28,6	0,758
Боли в грудной клетке	7	25,0	3	10,7	0,295
Заложенность носа	11	39,3	8	28,6	0,521
Насморк	2	7,1	6	21,4	0,252
Одышка	21	75,0	9	32,1	0,001
Общая слабость	27	96,4	9	32,1	0,000
Сердцебиение (тахикардия)	10	35,7	0	0,0	0,002
Боль в горле	4	14,3	6	21,4	0,727
Боли в мышцах	4	14,3	4	14,3	1,000

Лабораторные показатели пациенток при поступлении и в разгар заболевания представлены в табл. 5. Обращают на себя внимание статистически значимые отличия в общем анализе крови, такие как более высокий уровень лейкоцитов, эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, гемоглобина, а также наличие лимфопении и моноцитопении у женщин основной группы в разгар болезни. В это же время гематологические индексы интоксикации (ЛИИ и ГПИ) в основной группе превышают значения таковых показателей в группе сравнения в 2 раза. У пациенток обеих групп отмечали высокие уровни острофазовых маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, — показателя тканевой деструкции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), однако как при поступлении, так и в разгар болезни эти показатели оказались статистически значимо выше в группе женщин с КПЛ. Уровень прокальцитонина в обеих группах был незначительно повышен, без статистически значимых отличий между группами. Кроме того, как при поступлении, так и в разгар заболевания у пациенток основной группы статистически значимо повышалась активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), практически в 2 раза превышая показатели во 2 группе. При поступлении в стационар пациентки 1 группы имели статистически значимо более низкий уровень общего белка сыворотки крови ($p = 0,03$). Средний показатель D-димера у всех беременных значительно превышал норму, характерную для срока гестации [15]. У женщин с КПЛ при ежедневном определении D-димера выявляли статистически значимо более высокий, чем в группе сравнения, уровень этого маркера.

Следует отметить, что к моменту разгара заболевания у всех пациенток обеих групп (100 %) имел место цитокиновый шторм, в связи с чем им проведена терапия препаратами рекомбинантных моноклональных антител к человеческому рецептору интерлейкина-6.

У всех пациенток 2 группы пневмония протекала без осложнений. Напротив, в группе с КПЛ у всех 28 женщин (100 %) развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) ($p = 0,000$), у 16 (57,1 %) — парапневмонический плеврит ($p = 0,000$), у 13 (46,4 %) — пневмониогенный абсцесс ($p = 0,04$), у 10 (35,7 %) — гидроторакс ($p = 0,05$), у 7 (25 %) — спонтанный пневмоторакс и спонтанный пневмомедиастинум ($p = 0,000$). У всех женщин имел место большой объем пневмоторакса — от $\frac{2}{3}$ до тотального. У 4 из 28 пациенток (14,3 %) представленные осложнения возникли при применении неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), у 1 женщины (3,6 %) — на фоне высокопоточной оксигенации.

¹ Методические рекомендации, алгоритмы действия медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листы и типовые документы, разработанные на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге. Версия 2,0 от 10.06.2020. Санкт-Петербург, 2020. 179 с. URL: <https://clck.ru/38uMsM> (дата обращения: 22.09.2023).

Таблица 5

Лабораторные показатели пациентов при поступлении (ПП) и в разгар заболевания (РЗ), Ме (Q₁; Q₃)

Показатель	Исследуемые группы						Р
	1 группа			2 группа			
	ПП	РЗ	ПП	РЗ	ПП	РЗ	
Лейкоциты, 10×9/л	6,6 (4,9; 8,2)	13,3 (9,9; 15,9)	6,9 (5,4; 8,0)	8,2 (5,6; 11,8)	0,95	0,00	
Эритроциты, 10×12/л	3,74 (3,48; 4,40)	3,90 (3,47; 4,39)	3,93 (3,70; 4,20)	3,67 (3,40; 4,00)	0,28	0,08	
Гемоглобин, г/л	110,0 (101,5; 122,5)	112,0 (99,5; 128,5)	112,5 (104,3; 124,8)	105,0 (96,0; 112,0)	0,37	0,04	
Тромбоциты, 10×9/л	170,5 (147,8; 206,0)	204,0 (171,0; 263,8)	165,0 (139,3; 232,5)	180,0 (151,0; 252,0)	0,64	0,20	
Эозинофилы, %	1 (1; 1)	0 (0; 1)	1 (1; 1)	1 (0; 1)	0,760	0,005	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	14,0 (10,0; 16,5)	17,5 (12,3; 23,8)	12,0 (6,25; 17,0)	9,5 (6,3; 12,0)	0,41	0,00	
Лимфоциты, %	13,5 (10,0; 20,0)	8,5 (5,0; 14,3)	16,0 (11,3; 20,0)	21,0 (13,0; 25,8)	0,40	0,00	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	63,0 (57,0; 73,0)	66,5 (56,5; 76,8)	64,0 (55,0; 70,8)	59,0 (54,0; 67,0)	0,87	0,05	
Моноциты, %	5,0 (3,0; 9,0)	3,0 (1,3; 5,0)	6,0 (5,0; 8,8)	7,0 (4,0; 9,8)	0,270	0,001	
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	40,5 (35,0; 5,8)	43,0 (23,8; 55,0)	42,5 (35,5; 52,5)	46,0 (35,0; 52,5)	0,77	0,74	
ЛИИ	8,00 (7,00; 13,80)	11,44 (7,65; 16,54)	8,00 (6,00; 12,00)	5,80 (3,60; 10,00)	0,530	0,002	
ГПИ	21,60 (13,60; 44,70)	41,01 (24,98; 65,56)	23,48 (11,07; 42,20)	19,16 (12,30; 29,50)	0,360	0,002	
Щелочная фосфатаза, ед/л	157,0 (102,3; 226,8)	177,0 (128,0; 251,5)	232,0 (127,0; 277,5)	197,5 (120,0; 267,5)	0,12	0,74	
АСТ, ед/л	41,0 (24,3; 84,3)	56,0 (30,3; 118,8)	22,0 (14,3; 41,0)	32,5 (21,5; 50,8)	0,002	0,001	
Аланинаминотрансфераза, ед/л	29,0 (14,5; 58,5)	47,0 (22,3; 99,0)	23,5 (15,3; 33,5)	28,0 (20,3; 35,0)	0,36	0,03	
Мочевина, ммоль/л	2,5 (1,7; 3,5)	5,2 (2,7; 7,4)	2,4 (2,0; 3,0)	2,7 (2,3; 3,7)	0,790	0,001	
Креатин, мкмоль/л	69,5 (58,0; 79,0)	72,0 (64,3; 84,5)	65,0 (59,3; 72,8)	67,5 (60,8; 72,0)	0,19	0,04	
Лактат, ммоль/л	3,80 (2,60; 5,20)	4,30 (3,20; 5,20)	3,20 (2,46; 3,90)	3,60 (2,80; 4,20)	0,15	0,02	
ЛДГ, Е/л	646,5 (463,8; 1385,3)	1 259,5 (685,5; 1 632,5)	403,5 (363,8; 508,5)	520,5 (399,5; 560,0)	0,00	0,00	
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,1; 6,5)	4,8 (4,2; 5,3)	4,8 (3,8; 5,8)	4,3 (3,9; 4,8)	0,05	0,07	
СРБ, мг/л	57,5 (25,3; 85,0)	47,0 (28,5; 87,0)	18,0 (10,0; 24,0)	17,5 (8,0; 38,0)	0,00	0,00	
Общий белок, г/л	61,0 (55,3; 64,8)	59,0 (52,0; 64,0)	65,0 (60,0; 70,3)	58,0 (55,0; 62,0)	0,03	0,79	
D-димер, нг/мл	2029,0 (534,3; 3 000,0)	3 000 (2 983,0; 3 000,0)	658,5 (268,3; 1 072,5)	698,5 (311,3; 1 166,5)	0,005	0,000	
Ферритин, нг/мл	114,0 (53,5; 355,0)	207,0 (58,0; 410,0)	73,5 (23,0; 137,3)	90,5 (56,5; 190,0)	0,02	0,05	
Прокальцитонин	0,00 (0,00; 1,00)	0,13 (0,07; 0,64)	0,00 (0,00; 0,00)	0,10 (0,06; 0,38)	0,08	0,35	

Острое повреждение печени имело место у 14 пациенток (50 %) 1 группы, причем отклонения в состоянии печени были ассоциированы с тяжестью течения COVID-19. Во 2 группе эти осложнения не встречались ($p = 0,000$).

Ярким внелегочным осложнением COVID-19 с КПЛ явились также панические атаки у 5 из 28 пациенток (17,9 %) ($p = 0,05$). У 7 женщин (25 %) 1 группы в разгар заболевания развилась острая энцефалопатия. Во 2 группе таких осложнений не было ($p = 0,000$).

В целом 20 пациенток (71,4 %) 1 группы имели крайне тяжелое течение заболевания, 8 (28,6 %) — тяжелое. Во 2 группе у всех 28 пациенток (100 %) COVID-19 имела среднетяжелую форму ($p = 0,000$), при этом у всех отмечено выздоровление. Исходы COVID-19 у женщин с КПЛ: выздоровели — 25 из 28 (89,3 %); 3 пациентки (10,7 %) погибли от осложнений COVID-19 крайне тяжелой степени. Это составило 0,14 % по отношению ко всем беременным, получавшим лечение по поводу COVID-19 с пневмонией (2 143 пациентки), и 0,05 % по отношению ко всем беременным с подтвержденным случаем COVID-19, которые находились под нашим наблюдением (5 544 пациентки).

Так, беременная Ф. 34 лет, страдавшая на момент курации системной красной волчанкой с подострым течением (низкой степени активности), поражением кожи, суставов, ретикуло-эндотелиальной системы, сердца, почек, легких, вторичным системным остеопорозом, врожденным гипотиреозом, отягощенным аллергоанамнезом, гестационным сроком 22–23 недели умерла на 18 день COVID-19 с КПЛ — двусторонняя субтотальная (КТ-4, 95 %) серозно-десквамативная пневмония с явлениями организации. Внелегочными смертельными осложнениями явились тромбоэмболия ствола, правой и левой ветвей легочной артерии, шок смешанного генеза (кардиопульмональный и инфекционно-токсический).

Пациентка Ш. 33 лет, имевшая нарушение жирового обмена, первичный гипотиреоз (субкомпенсация), гестационный сахарный диабет, погибла на 26 день болезни и 21 день послеродового периода от осложнений COVID-19 в виде двусторонней субтотальной (КТ-4, 95 %) вирусно-бактериальной серозно-десквамативной пневмонии с фокусами фибринозно-гнойной, с явлениями организации, абсцедирования и инфарктирования. Имели место пневмоторакс справа, пневмомедиастина, ОРДС, инфекционно-токсический шок, явившийся непосредственной причиной смерти.

Пациентка Б. 23 лет, страдавшая ожирением II степени, жировым гепатозом, хроническим тонзиллитом, экземой рук, гестационным сахарным диабетом, умерла на 19 день болезни и 4 сутки послеродового периода от осложнений COVID-19 в виде двусторонней субтотальной (КТ-4, 95 %) вирусно-бактериальной серозно-десквамативной пневмонии с фокусами фибринозно-гнойной, с явлениями организации и инфарктирования, приведшей к ОРДС, инфекционно-токсическому шоку. При гистологическом исследовании легких обращал на себя внимание тромбоз микроциркуляторного русла, ветвей легочных артерий и вен разного калибра с образованием фибриновых и организующихся тромбов.

Во всех аутопсиях наблюдениях патогенная флора не определялась. Следует отметить, что все три случая материнской смерти признаны непредотвратимыми.

Обсуждение

Одной из ведущих клинических форм COVID-19 у беременных женщин является вирусная пневмония с различным объемом поражения легочной ткани. В то же время для COVID-19 характерен клинический полиморфизм, мультисистемные проявления, обусловленные вирусным поражением эндотелия сосудов, тканей печени, почек, желудка, селезенки, кишечника, костного и головного мозга, лимфатических узлов, кожи, а также их иммуноопосредованным повреждением [16]. За счет диффузного эндотелиального повреждения развивается эндотелиальная дисфункция, приводящая к вазоконстрикции, гиперпроницаемости сосудов, нарушению микроциркуляции, микротромбозам, отеку, кровоизлияниям, некрозу, геморрагическим инфарктам различных органов, полиорганным нарушениям [17].

На нашем материале у 38,7 % беременных с COVID-19 имела место пневмония, при этом у 1,3 % женщин с COVID-19 и пневмонией наблюдалось КПЛ.

Известно, что риск возникновения тяжелых форм выше у женщин старше 35 лет, имеющих ожирение, сахарный диабет, гестационный сахарный диабет, артериальную гипертензию, курящих табак [18]. Пациентки с КПЛ на нашем материале имели медиану возраста 33 (29; 35,8) года, много-

численные соматические заболевания, при этом статистически значимо чаще у них регистрировали нарушение жирового обмена и полипатии.

Распространенность полипатий у беременных с COVID-19 недостаточно изучена, чаще встречается информация о самих сочетающихся заболеваниях [19]. Полипатии (семейство либо ассоциация болезней) — болезненное состояние организма человека, обусловленное множеством патологических процессов (патофизиологических и патоморфологических), их проявлений, осложнений, последствий, которые могут квалифицироваться как нозологические формы (единицы), клинико-диагностические признаки и симптомы [20]. Термин «полипатия» рассматривается как синоним синтропии, коморбидности, мультиморбидности, плюрипатологии [21].

Мы рассматриваем понятие полипатии как сочетание трех и более болезней и медицинских состояний у одного человека без учета единства или разности их патогенеза.

Влияние полипатии на материнские исходы изучено мало, хотя мультиморбидность среди беременных широко распространена [22], что согласуется и с нашими данными. Ряд авторов усматривает связь между мультиморбидностью и негативными материнскими исходами [23].

А. В. Молочков и др. [24] указывают, что в отсутствие коморбидных состояний частота летального исхода при COVID-19 у небеременных составляет 9,4 %, мультиморбидность повышает частоту неблагоприятного исхода до 24,8 %. Коморбидность является одним из определяющих факторов прогноза внутрибольничной летальности у пациентов с COVID-19 [24].

В обзоре литературы по полипатиям А. В. Фус, Г. И. Подолинный [25] затронули вопрос развития COVID-19 у пациентов с полипатиями в Китае и других странах. Авторы указали, что наличие полипатий в любом возрасте является фактором риска тяжелого течения COVID-19.

Безусловно, большая частота полипатий у беременных с COVID-19 с КПЛ требует учета всего множества заболеваний, имеющих у пациентки, в процессе оказания медицинской помощи.

С увеличением срока беременности нарастают физиологические изменения в организме, способствующие быстрому увеличению объема поражения легочной ткани, стремительному развитию ДН и высокому риску тромбозов [7, 26]. На нашем материале среди пациенток с КПЛ за два года пандемии не было ни одной женщины в I триместре беременности, все находились в конце II — начале III триместра гестации, что согласуется с данными литературы [5, 27].

Все пациентки COVID-19 и КПЛ были повторнобеременными, статистически значимо чаще — повторнородящими, рожавшими третий и более раз. У беременных с COVID-19 и КПЛ статистически значимо чаще выявляли гестационный сахарный диабет.

Обращает на себя внимание крайне низкая частота регистрации преэклампсии (ПЭ) у беременных с КПЛ при COVID-19 вопреки тому, что ключевым звеном патогенеза ПЭ является эндотелиальная дисфункция [19, 28]. Схожие с нами данные получили коллеги из Беларуси [29]. Мы полагаем, что у наблюдаемых нами женщин своевременно начатое адекватное лечение оборвало процесс иммуноопосредованного повреждения эндотелия.

Несмотря на одинаковые сроки поступления в стационар (в среднем 5–6 день болезни) и сходные клинические проявления в виде лихорадки и кашля, женщины с КПЛ при поступлении статистически значимо чаще предъявляли жалобы на общую слабость, одышку, сердцебиение. Этот факт объясняется статистически значимо более высоким начальным объемом поражения легких и более выраженной эндогенной интоксикацией у женщин 1 группы. Т. Е. Белокриницкая и др., изучая материнскую смертность (МС) и случаи near miss при COVID-19, выявили площадь поражения легких более 50 % в 71,4 % случаев МС и только в 21,6 % случаев near miss. Авторы продемонстрировали, что поражение легких более 50 % (КТ-3, КТ-4) по данным КТ повышает риск неблагоприятного исхода для женщины в 9 раз, а позднее начало лечения антибиотиками — в 4,6 раза [5]. В то же время А. И. Гареева и др. не выявили статистически значимых различий в клинических проявлениях COVID-19 у 22 выздоровевших и 17 умерших беременных с тяжелым течением заболевания [7].

Наше исследование показало, что в 71,4 % случаев КПЛ у беременных имеет место крайне тяжелое течение, в 28,6 % — тяжелое течение COVID-19. Мы полагаем, что тяжесть COVID-19 — сложное клиничко-лабораторно-инструментальное понятие, в то время как объем (процент по данным КТ) поражения легочной ткани — исключительно инструментальное понятие, что требует разграниче-

ния. В нашем исследовании крайне тяжелое течение COVID-19 у 20 из 28 женщин (71,4 %) с КПЛ было связано с тяжелым ОРДС и развитием синдрома полиорганной недостаточности. Есть мнение, что двустороннее КПЛ свидетельствует о непредотвратимости летального исхода [3]. Напротив, В. В. Паршин и др., изучая объем поражения легких у больных пневмонией за 1–2 дня до летального исхода, пришли к выводу, что смерть пациента была обусловлена не только объемом поражения легочной ткани, но и иными клиническим факторами [30].

Анализ данных лабораторных исследований показал значимые отличия между группами как при поступлении в стационар, так и в разгар заболевания. Самой частой лабораторной аномалией явился лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг в разгар болезни у женщин с КПЛ, а также статистически значимое повышение уровня СРБ, ЛДГ, D-димера, что согласуется с литературными данными [7, 31, 32].

В нашем исследовании отмечены статистически значимое увеличение уровня нейтрофилов и снижение уровня лимфоцитов при КПЛ в разгар заболевания с превышением соотношения этих показателей при КПЛ в 2,8 раза.

Полученные нами данные согласуются с результатами Б. Жань и др. (англ. В. Zhang et al.), которые показали, что повышенное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов может быть маркером тяжелого течения COVID-19 уже на ранних стадиях [33]. О лимфопении при тяжелом течении COVID-19 свидетельствуют результаты ряда других исследований [34, 35]. Также отмечено, что повышенный риск ОРДС связан со снижением числа лимфоцитов и увеличением числа нейтрофилов. Кроме того, последнее обстоятельство ассоциировано с повышенным риском смерти [36].

При изучении гематологических индексов интоксикации установлено, что ЛИИ и ГПИ были схожи между группами при госпитализации в стационар ($p = 0,53$ и $p = 0,36$) и увеличились до статистически значимых различий в момент разгара заболевания ($p = 0,001$).

По литературным данным, железодефицитная анемия является устойчивым фактором риска тяжелого течения COVID-19 у беременных [7, 27]. Однако наше исследование показало, напротив, статистически значимо более высокий уровень гемоглобина пациенток с КПЛ в разгар заболевания, что может быть связано со сгущением крови. У женщин с КПЛ статистически значимо выше оказался уровень АСТ и ЛДГ при поступлении и в разгар заболевания, что согласуется с данными литературы [7]. АСТ участвует в обеспечении бесперебойной работы цикла 3-карбоновых кислот, является маркером цитолиза клеток миокарда, печени, почек, скелетной мускулатуры. Увеличением активности ЛДГ сопровождаются цитолиз, некроз кардиомиоцитов и гепатоцитов, шок, гипоксия [37].

СРБ — самый легкодоступный для исследования острофазовый белок, маркер повреждения — оказался статистически значимо выше в группе беременных с КПЛ при поступлении и в разгар заболевания. Повышение концентрации СРБ в сыворотке крови развивается в ответ на высвобождение интерлейкина-6 и интерлейкина-1. СРБ способствует удалению эндогенных веществ, образующихся в результате деструкции клеток [38]. Предполагается, что он участвует в повреждении клеточной мембраны, тем самым делая клетки менее токсичными и иммуногенными [39]. В качестве еще одного острофазового белка определяли ферритин, традиционно применяемый для оценки количества депонированного железа [38]. Этот показатель оказался статистически значимо выше у беременных с КПЛ при поступлении в стационар.

У беременных с КПЛ мы наблюдали статистически значимо более выраженное повышение уровня D-димера в сравнении с женщинами группы сравнения. Мы полагаем, что этот факт связан с гиперактивацией коагуляционного каскада на фоне выраженного системного воспалительного ответа, что согласуется с литературными данными [40]. Мы солидарны с коллегами [39, 41] и считаем, что высокий уровень D-димера отражает поражение микроциркуляторного русла легких тромбами, обуславливая потребность в различных методах респираторной поддержки и высоких дозах низкомолекулярных гепаринов.

Лишь при КПЛ мы наблюдали легочные осложнения (парапневмонический плеврит, пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс, абсцесс легкого) и внелегочные осложнения (энцефалопатия, панические атаки, острое повреждение печени, сепсис, тромбоэмболические осложнения).

Заключение

Беременные с COVID-19 и КПЛ в 71,4 % наблюдений имеют крайне тяжелое течение инфекции на фоне полипатий, в 28,6 % — тяжелое. При этом регистрируются выраженные изменения марке-

ров системного воспалительного ответа и цитолиза, эндогенной интоксикации, что демонстрирует поражение нескольких систем органов.

При КПЛ наблюдаются легочные осложнения (парапневмотический плеврит, пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс, абсцесс легкого) и внелегочные осложнения (энцефалопатия, острое повреждение печени, сепсис, тромбоэмболические осложнения, панические атаки).

Множественные осложнения на фоне полипатий при КПЛ могут привести к материнской смерти (на нашем материале — в 10,7 % наблюдений).

Список источников | References

1. Seasely AR, Blanchard CT, Arora N, Battarbee AN, Casey BM, Dionne-Odom J, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) delta (B.1.617.2) variant. *Obstetrics & Gynecology*. 2021;138(6):842–844. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004607>.
2. Wang AM, Berry M, Moutos CP, Omere C, Clark SM, Harirah HM, et al. Association of the delta (B.1.617.2) variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) with pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2021;138(6):838–841. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004595>.
3. Karimova DG. Clinical characteristics of SARS-COV-2 associated lethal pneumonia in pregnant women. *Health Care of Tajikistan*. 2022;(1):54–60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2022-352-1-54-60>.
4. Bezhenar VF, Zazerskaya IE, Kucheryavenko AN, Meshchyaninova SG, Mazurok VA, Rzhetskaya RE, et al. A case of the rapid course of the novel coronavirus infection (COVID-19) in a pregnant woman. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2021;(1):186–193. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.186-193>.
5. Bezhenar VF, Zazerskaya IE, Bettiher OA, Nesterov IM, Bautin AE. Controversial issues of obstetric tactics in the management of pregnancy and delivery of patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2020;(5):13–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-21>.
6. Belokrinitskaya TE, Artymuk NV, Filippov OS, Frolova NI, Parfenova YaA. Maternal mortality and critical conditions (near miss) in COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Far East. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(5):114–120. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202127051114>.
7. Gareyeva AI, Mozgovaya EV, Belopolskaya MA, Kovalchuk AS, Kucheryavenko AN. Experience in managing pregnant women with severe and extremely severe forms of COVID-19. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(1):11–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD72169>.
8. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2021;225(1):77.e1-77.e14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.1221>.
9. Komissarova KV, Godzenko AV, Doroshenko DA, Gordeev IG, Averkov OV, Vechorko VI. Comparison of the clinical course, outcomes, and long-term consequences in patients after SARS-CoV-2 infection with critical extent of lung tissue damage (CT-3–4, CT-4), in the first and second waves of the pandemic. *Medical Business*. 2021;(4):90–95. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12397>.
10. Morozov SP, Protsenko DN, Smetanina SV, Andreichenko AE, Ambrosi OE, Balanyuk EA, et al. *Radiation diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): Organization, methodology, interpretation of results*. The best practices of radiation and instrumental diagnostics. Iss. 65. Moscow: NPKTs DiT DZM; 2020. 60 p. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/38uzde> [Accessed 22 September 2023].
11. Sinitsyn VE, Tyurin IE, Mitkov VV. Consensus guidelines of Russian Society of Radiology (RSR) and Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) “Role of Imaging (X-ray, CT and US) in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia” (version 2). *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;101(2):72–89. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89>.
12. Skryabina VV. Indicators of the leukocyte index of intoxication in pregnant women with physiological and complicated gestation. *Privolzhsky Scientific Journal*. 2012;7(11):49–54. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pbaltn>.
13. Vasiliev VS, Komar VI, Sheiko MI. Evaluation of the severity of intoxication in acute infectious diseases. *Healthcare of Belarus*. 1984;(3):46–49. (In Russ.).
14. Lang TA, Sessik M. How to report statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors and reviewers. Moscow: Practical medicine; 2011. 480 p. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/38v2La> [Accessed 22 September 2023].
15. Vereina NK, Sinitsyn SP, Tchulkov VS. The dynamics of indicators of hemostasis in case of physiologically progressing pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012;(2):43–45. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/oxffex>.
16. Hernández A, Papadakis PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*. 2020;67(5):245–252. (In Eng., Span.). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>.

17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
18. Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Shifman EM. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Far East. *Annals of Critical Care*. 2020;(2):41–48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-2-41-48>.
19. Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
20. Shamurova YuYu. Factors of multiple diseases. *Kazan Medical Journal*. 2008;89(3):286–290. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/jaikui>.
21. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Boldueva SA, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5–56. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
22. Lee SI, Azcoaga-Lorenzo A, Agrawal U, Kennedy JJ, Fagbamigbe AF, Hope H, et al. Epidemiology of pre-existing multimorbidity in pregnant women in the UK in 2018: A population-based cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):120. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04442-3>.
23. Allotey J, Fernandez S, Bonet M, Stallings E, Yap M, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.
24. Molochkov AV, Karateev DE, Ogneva EY, Zulkarnaev AB, Luchikhina EL, Makarova IV, et al. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: The treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):1–10. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>.
25. Fus AV, Podolinsky GI. Polypathy: searching for etiopathogenetic risks factors. *RUDN Journal of Medicine*. 2020;24(2):135–144. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-2-135-144>.
26. Adamyan LV, Vechorko VI, Konyshcheva OV, Kharchenko EI. Pregnancy and COVID-19: Current issues (Literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(3):70–77. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20212703170>.
27. Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Kolmakova KA, Shametova EA. Risk factors and features of COVID-19 course in pregnant women: A comparative analysis of epidemic outbreaks in 2020 and 2021. *Gynecology*. 2021;23(5):421–427. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.5.201107>.
28. Leavitt AO, Li Q, Chan ED. Re: Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: A prospective observational study. Common pathophysiology of pre-eclampsia and severe COVID-19? *BJOG*. 2021;128(3):618–619. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16584>.
29. Kharlenok VI, Leonovich EG, Roslik LA, Famina MP, Bordyukova EE. Pregnancy and perinatal outcomes in women with COVID-19 infection. The experience of the Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2022;21(3):53–63. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/puijbo>.
30. Parshin VV, Berezhnaia EE, Ketskalo MV, Lezhnev DA. The computer-tomographic semiotics, volume of lung damage and morphological comparisons in patients with severe and extremely severe coronavirus pneumonia (COVID-19). *Radiology — Practice*. 2021;(1):34–51. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pyslat>.
31. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A preliminary analysis. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 2020;215(1):127–132. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>.
32. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;151(1):7–16. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13329>.
33. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2020;(7):157. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>.
34. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
36. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934–943. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
37. Dolgov VV, Menshikov VV (eds.). *Clinical laboratory diagnostics: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. Vol. 1. 928 p. (In Russ.).
38. Dolgov VV, Shevchenko OP, Sharyshev AA, Bondar VA. *Turbidimetry in laboratory practice*. Moscow: Rea-farm; 2007. Chapter 5; p. 83–88. (In Russ.).

39. Vorobyeva N, Vorobyeva A. Predictive value of D-dimer in COVID-19. *Health Care Standardization Problems*. 2021;(5–6):36–42. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.26347/1607-2502202105-06036-042>.
40. Dati F, Metzmann E. *Proteins. Laboratory tests and clinical application*. Moscow: Labora; 2007. Chapter 7, p. 89–90. (In Russ.).
41. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1324–1329. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14859>.

Информация об авторах

Екатерина Евгеньевна Воропаева — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: katya_voropaeva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0800-3380>

Юлия Владимировна Хайдукова ✉ — аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: jumi.06@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-7149>

Элла Алексеевна Казачкова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>

Евгений Леонидович Казачков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: doctorkel@narod.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>

Татьяна Николаевна Шамаева — кандидат педагогических наук, доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: shamtan@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6327-2685>

Information about the authors

Ekatereina E. Voropaeva — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: katya_voropaeva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0800-3380>

Yulia V. Khaydukova ✉ — Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: jumi.06@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-7149>

Ella A. Kazachkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>

Evgeny L. Kazachkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: doctorkel@narod.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>

Tatiana N. Shamaeva — Candidate of Sciences (Pedagogy), Associate Professor of the Department of Mathematics, Medical Informatics, Computer Science and Statistics, Physics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: shamtan@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6327-2685>

Рукопись получена: 24.10.2023. Одобрена после рецензирования: 04.12.2023. Принята к публикации: 16.02.2024.

Received: 24.10.2023. Revised: 04.12.2023. Accepted: 16.02.2024.