

Д. А. Никитин¹, В. С. Вербицкий², Л. Н. Васильева²,
М. С. Вербицкая², Е. А. Писаренко¹, Е. В. Никитина²,
Л. С. Гуляева², С. Н. Царева², Ю. В. Касперович¹

COVID-19 ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

УЗ «6 ГКБ» г. Минска¹,
Кафедра акушерства и гинекологии БГМУ²

Проведен ретроспективный анализ родов у 298 женщин с подтвержденной COVID-19 инфекцией (основная группа), получавших лечение в условиях родильного дома УЗ «6 городская клиническая больница г. Минска» в период с 14 апреля 2020 года по 14 февраля 2021 года. Группу сравнения составили беременные, родившие на протяжении 2017–2019 гг в данном медицинском учреждении (всего 12 812). Произошло увеличение частоты преждевременных родов с 2,7 % у беременных контрольной группы до 5,7 % у пациенток с COVID-19. Патологическое течение беременности существенно увеличило частоту операции кесарева сечения – 45,6 % у пациенток с COVID-19, у женщин с инфекцией COVID-19 достоверно чаще происходит такое грозное осложнение беременности, как ПОНРП ($P \leq 0,05$).

Ключевые слова: беременность, роды, COVID-19 инфекция, отслойка плаценты, гиперкоагуляция.

D. A. Nikitin, V. S. Verbitski, L. N. Vasil'eva, M. S. Verbitskaya,
E. A. Pisarenko, T. V. Nikitina, L. S. Guliaeva, S. N. Szareva
Y. V. Kasoperovich

COVID-19 INFECTION AS A RISK FACTOR FOR PREMATURE DETACHMENT OF THE NORMALLY LOCATED PLACENTA

A retrospective analysis of childbirth was carried out in 298 women with confirmed COVID-19 infection (main group) who received treatment in the maternity hospital of the 6th City Clinical Hospital of Minsk in the period from April 14, 2020 to February 14, 2021. The control group included pregnant women who gave birth during 2017–2019 in this medical institution (total 12 812). There was an increase in the incidence of premature birth from 2.7 % in pregnant women in the control group to 5.7 % in patients with COVID-19. The pathology in pregnancy significantly increased the frequency of cesarean section – 45.6 % in patients with COVID-19. Women with COVID-19 infection significantly more often have such a severe complication as premature abruption of normally located placenta ($P \leq 0.05$).

Key words: pregnancy, childbirth, COVID-19 infection, placental abruption, hypercoagulation.

COVID-19 инфекция – это заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2. У заболевших развиваются симптомы респираторной инфекции. Однако, у некоторых пациентов возникает тяжелое системное поражение организма, характеризующееся устойчивой лихорадкой, повреждением легких с острым респираторным дистресс-синдромом, полиорганной

недостаточностью, шоком, что может привести к летальности [5].

Отличительной чертой COVID-19 является часто возникающая чрезмерная воспалительная реакция, описываемая как «цитокиновый шторм», характеризующаяся высоким уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли и др.). Воспаление способствует тром-

бозу при помощи различных механизмов, включая активацию эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов и фактора VIIa, а также путем изменения фибринолиза и естественных антикоагулянтных путей (например, посредством изменения уровней тромбомодулина, протеинов C и S).

При инфекции COVID-19 часто возникает системный гиперкоагуляционный синдром, описанный в литературе как COVID-19 – ассоциированная коагулопатия (CAC), сопровождающийся повышением уровня факторов свертывания крови и нарушением нормального гомеостаза клеток эндотелия сосудов, что приводит к микроангиопатии и локальному тромбообразованию.

Важной особенностью COVID-19 – ассоциированной коагулопатии является повреждение эндотелия микроциркуляторного русла в малом круге кровообращения и других сосудистых руслах. Поскольку SARS-CoV-2 напрямую инфицирует эндотелиальные клетки сосудов, вызывая клеточное повреждение и апоптоз, антитромботическая активность просветной поверхности сосудов заметно снижается.

К нормальной функции эндотелия относится способность регулировать тонус сосудов, проницаемость, адгезию клеток и антикоагуляцию. Здоровые эндотелиальные клетки синтезируют оксид азота (NO), который предотвращает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, миграцию воспалительных клеток в стенку сосудов, пролиферацию гладкомышечных клеток, подавляет апоптоз и воспаление. Повреждение эндотелия приводит к прокоагулянтным изменениям просвета сосудов, формированию иммунотромбоза и нарушению кровообращения в органах.

Помимо повреждения эндотелия, SARS-CoV-2 также может вызывать васкулит и артериальный тромбоз [4].

При беременности в организме у женщины происходят значительные изменения системы свертывания и фибринолиза. Характерно увеличение потенциала свертывания крови, повышение структурных свойств сгустка, угнетение ферментативной фибринолитической активности. Эти изменения вместе с увеличением объема циркулирующей крови препятствуют кровотечению при отделении плаценты. При нормально протекающей беременности в организме женщины наблюдается повышение уровня VII, VIII, X, IX фак-

торов свертывания, уровня протромбина и особенно уровня фибриногена плазмы (может увеличиться на 50 %), повышается протромбиновый индекс. Изменения в системе гемостаза являются уникальной особенностью гестационного процесса и после завершения беременности подвергаются регрессу. Однако в случае развития патологических состояний во время беременности система гемостаза универсально и неспецифически реагирует на них в виде формирования синдрома диссеминированного внутрисудистого свертывания крови, первой ступенью которого является фаза гиперкоагуляции [2].

Учитывая, что и беременность, и наличие COVID-19 инфекции по отдельности меняют гемостаз в сторону гиперкоагуляции, то, возможно, течение беременности на фоне заболевания коронавирусной инфекцией будет сопровождаться значительным увеличением тромботических осложнений, в том числе частотой таких осложнений беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП).

Актуальность проблемы трудно переоценить, так как ПОНРП относится к тяжелым формам осложнений беременности и родов, сопровождается высокой материнской и перинатальной смертностью. ПОНРП осложняет от 0,5 до 1,5 % всех родов. В общей структуре акушерских кровотечений преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты составляет 20–45,1 % случаев. Среди причин материнской смертности от кровотечений в родах ПОНРП стоит на втором месте после гипотонических и атонических кровотечений, на ее долю приходится 32,5–42 %. Перинатальная смертность при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты может достигать 25 %. Дети, родившиеся от матерей, чьи беременности, роды осложнились преждевременной отслойкой плаценты, имеют высокий риск развития неврологической патологии [3].

Этиология ПОНРП окончательно не определена. Отслойка плаценты бывает проявлением системного, иногда скрыто протекающего заболевания у беременных. Среди основных причин выделяют следующие факторы:

1) сосудистый (васкулопатия, ангиопатия плацентарного ложа, поверхностная инвазия цитотрофобласта в неполноценный эндометрий);

- 2) гемостатический (тромбофилия);
- 3) механический.

Вышеперечисленные состояния приводят к нарушению микроциркуляции и развитию ишемии плаценты, повышению вязкости крови, отложению фибрина, что делает сосуды легкоранимыми при любом повреждающем факторе [1].

Целью нашего исследования было изучение влияния новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 на риски возникновения преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Для осуществления поставленной цели нами были изучены анамнестические данные пациенток, особенности течения беременности и COVID-19 инфекции, данные лабораторных и инструментальных методов, получаемое лечение. Проанализированы истории беременности и родов пациенток, беременность которых осложнилась преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ родов у 298 женщин с подтвержденной COVID-19 инфекцией (основная группа), получавших лечение в условиях родильного дома УЗ «6 городская клиническая больница г. Минска» в период с 14 апреля 2020 года по 14 февраля 2021 года. Группу сравнения составили беременные, родившие на протяжении 2017–2019 гг. в данном медицинском учреждении (всего 12 812). Для статистической обработки полученных данных использовалась программа Microsoft Office Excel. Достоверность оценивалась по критерию Стьюдента.

Проводили сравнение групп, учитывая возраст женщин, социальное положение, паритет родов, частоту экстрагенитальной патологии, осложнения беременности, частоту преждевременных родов, методы родоразрешения, особенности течения родов для матери и плода. Дополнительно проводилось гистологическое исследование последов.

Результаты и обсуждение

По возрасту и паритету родов сравниваемые группы были репрезентативными. Обращало на себя внимание то, что у пациенток, страдающих новой коронавирусной инфекцией, достоверно чаще встречались болезни сердечно-

сосудистой системы (артериальная гипертензия), эндокринная патология (гестационный СД, аутоиммунный тиреоидит), варикозное расширение вен. В основной группе беременность чаще осложняли такие состояния, как угроза прерывания, отеки беременных, преэклампсия (в т. ч. тяжелая).

Течение COVID-19 инфекции было как бессимптомным и легким, так и средней тяжести и тяжелым. Компьютерная томография органов грудной клетки была выполнена 77 % пациенткам основной группы, 8 % пациенток была выполнена рентгенография органов грудной клетки. Типичная для коронавирусной инфекции пневмония была выявлена у 45,6 % пациенток. По данным КТ тяжесть пневмонии была оценена как легкая у 14,5 % женщин, умеренная – у 19,1 %, среднетяжелая – у 9,1 %, тяжелая – у 1,3 %. Причем, 3 пациентки с тяжелой пневмонией находились на ИВЛ в виду выраженной дыхательной недостаточности. Из всех пневмоний 82 % были двусторонними полисегментарными. У 3,4 % пациенток на КТ в легких были поствоспалительные изменения, у 2 % женщин – гидроперикард, у 1,7 % – гидроторакс.

Нами были проанализированы исходы 298 родов у женщин с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией. 162 пациентки родили через естественные родовые пути, в 136 случаях потребовалась операция кесарево сечение – (45,6 %). У 17 женщины основной группы роды произошли преждевременно, что составило 5,7 %. В контрольной группе преждевременные роды составили – 2,7 %.

У пациенток с COVID-19 родилось 301 живых детей. У одной женщины на фоне коронавирусной пневмонии умеренной степени тяжести произошла антенатальная гибель плода в сроке 25 недель беременности. Пациентка была родоразрешена. У женщин основной группы родилось 4 двойни.

После рождения новорожденные находились отдельно от матерей, ПЦР диагностика детей на COVID-19 проводилась через 48 часов от рождения. У одного из новорожденных была выявлена коронавирусная инфекция SARS-CoV-2. Все остальные дети (300 человек) были здоровы.

Оценка состояния новорожденных проводилась врачами неонатологами по системе Апгар на 1 и 5 минуте после родов. В асфиксии уме-

ренной степени родилось 1,3 % новорожденных основной группы (4 ребенка). Асфиксия при рождении была обусловлена малым сроком гестации, наличием медикаментозной депрессии плода (дети от матерей, длительно находившихся на ИВЛ).

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты осложнила беременность у 7 женщин с COVID-19 инфекцией ($2,3 \pm 0,87$ % случаев). В контрольной группе (2017–2019 гг.) данная патология встречалась у $0,41 \pm 0,09$ % пациенток ($P \leq 0,05$).

Шести пациенткам в течение 20 минут от постановки диагноза ПОНРП было выполнено экстренное кесарево сечение по жизненным показаниям. Одной пациентке с частичной отслойкой нормально расположенной плаценты в сроке 30 недель гестации удалось пролонгировать беременность. В 33 % случаев у женщин с ПОНРП роды были преждевременными. Исход для новорожденных был благоприятный. Дети родились живыми. Проявлений асфиксии не было. Кровопотеря до операции составила 268 ± 46 мл, общая кровопотеря 930 ± 73 мл. В 57,1 % случаев была выполнена трансфузия свежезамороженной плазмы, эритроцитарная масса не переливалась.

При подробном анализе историй родов, осложнившихся ПОНРП, было выявлено, что во всех изученных случаях отслойка плаценты происходила вне родовой деятельности. В 83 % случаев роды были повторными. У 67 % пациенток беременность осложнилась гестационной артериальной гипертензией. В 42,9 % случаев на КТ ОГК выявлена двусторонняя пневмония, у 57,1 % женщин заболевание ковид-инфекцией протекало в легкой форме. Время от начала заболевания ковид-инфекцией до ПОНРП составило от 2 до 16 дней, в среднем $9 \pm 2,4$ дней.

Нами были проанализированы результаты коагулограмм пациенток накануне ПОНРП. Значительное превышение показателя Д-димеров был выявлен только в 28,6 % случаев. У остальных пациенток этот показатель был в пределах физиологической нормы для 3-го триместра беременности. Фибриноген А в 85,7 % случаев был в пределах физиологической нормы для 3-го триместра беременности, в 14,3 % – повышен показатель АЧТВ.

Антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами до клинических проявлений

ПОНРП получали 28,6 % пациенток. Две женщины (после получения информированного согласия пациента) принимали экспериментальное лечение ковид-инфекции, такое как ремдесивир и гидроксихлорохин.

Последы женщин, перенесших ПОНРП, были подвергнуты гистологическому исследованию. По результатам патоморфологических заключений было выявлено, что в 50 % случаев имело место ускоренное созревание ворсин хориона, что может свидетельствовать о наличии фетоплацентарной недостаточности. У 17 % пациенток были выявлены воспалительные изменения плаценты. В 33 % случаев изменений в последах не обнаружено.

Исследований на наличие коронавирусной инфекции в тканях последев не проводилось.

Выводы

1. Беременность, протекающая коморбидно с Covid-19, имела более тяжелое течение с большим числом осложнений по сравнению с женщинами контрольной группы.

2. Произошло увеличение частоты преждевременных родов с 2,7 % у беременных контрольной группы до 5,7 % у пациенток с COVID-19.

3. Патологическое течение беременности существенно увеличило частоту операции кесарева сечения – 45,6 % у пациенток с Covid-19.

4. У части беременных с коронавирусной инфекцией имелись признаки гиперкоагуляции, которые наряду с воспалительными изменениями в плаценте (17 % плацент имели воспалительные изменения, а в 50 % случаев имело место ускоренное созревание ворсин хориона, что может свидетельствовать о наличии фетоплацентарной недостаточности) могли приводить к нарушениям гемостаза, что может служить дополнительным фактором риска развития ПОНРП.

5. Проведенное исследование позволило установить, что у женщин с инфекцией COVID-19 достоверно чаще происходит такое грозное осложнение беременности, как ПОНРП ($P \leq 0,05$).

6. Несмотря на столь грозное осложнение как ПОНРП в асфиксии умеренной степени родилось 1,3 % новорожденных пациенток с COVID-19 (4 ребенка). Асфиксия при рождении была обусловлена малым сроком гестации, наличием медикаментозной депрессии плода (дети от матерей, длительно находившихся на ИВЛ). Отмечен 1 слу-

чай антенатальной потери плода в сроке 25 недель беременности. Более перинатальных и материнских потерь не было.

7. Отсутствие материнских и перинатальных потерь явились результатом тесного взаимодействия акушерской и неонатологической служб с акушерским отделением интенсивной терапии и реанимации, быстрым родоразрешением в случаях возникновения ПОНРП.

Литература

1. *Акушерство: учебное пособие* / Ю. К. Малевич [и др.]; под общей ред. Ю. К. Малевича. – Минск: Беларусь, 2017. – С. 389–390.
2. *Акушерство: национальное руководство* / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 1305–1307.
3. *Кращенко, А. А., Коростелева Е. С. Особенности течения беременности у женщин с преждевременной частичной отслойкой нормально расположенной плаценты* // *Innova*. – 2017. – № 3 (8). – С. 31–33.

4. *Iba, T., Connors, J. M. & Levy, J. H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19* // *Inflamm. Res.* – 2020. – Vol. 69. – P. 1181–1189.

5. *Windyga, J. COVID-19 a zaburzenia hemostazy* // *Med. Prakt.* – 2020. – № 7–8. – С. 59–68.

References

1. *Akusherstvo: uchebnoe posobie* / Y. K. Malevich i dr.; pod obchei red. Y. K. Malevicha. – Minsk: Belarus, 2017. – S. 389–390.

2. *Akusherstvo: nacionalnoe rukovodstvo* / pod red. G. M. Savelievoi, G. T. Suhih, V. N. Serova, V. E. Radzinskogo. – 2-e pererabotannoe i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 1305–1307.

3. *Krachenco, F. F., Korostreva E. S. Osobennosti techenia beremennosti u ghenchin s preghdevremennoi chastichnoi otsloikoi normalno raspologhennoi placenty* // *Innova*. – 2017. – № 3 (8). – S. 31–33.

4. *Iba, T., Connors J. M. & Levy J. H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19*. *Inflamm. Res.* – 2020. – Vol. 69. – P. 1181–1189.

5. *Windyga, J. COVID-19 a zaburzenia hemostazy* // *Med. Prakt.* – 2020. – № 7–8. – P. 59–68.

Поступила 12.04.2021 г.