

SARS-COV-2 – НОВЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Лариса Дмитриевна Белоцерковцева¹, Людмила Васильевна Коваленко²,
Валерий Валентинович Панкратов³, Сергей Евгеньевич Иванников⁴, Инна Игоревна Мордовина⁵,
Ольга Витальевна Козловская⁶, Андрей Михайлович Шумков⁷, Джамиля Маликовна Гаджиева⁸

^{1, 2, 3, 4, 5, 8}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

^{1, 3}Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

^{6, 7}Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

¹info@surgut-kpc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6995-4863>

²kovalenko_lv@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

³docpankratov@mail.ru

⁴ivannikov_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8292-1820>

⁵mordovina_ii@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>

⁶surgutokb@surgutokb.ru

⁷surgutokb@surgutokb.ru

⁸d.m.gadzhieva@gmail.com

Аннотация. Цель – оценка риска развития преэклампсии у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, по результатам анализа за 2021 г. историй течения беременности и исходов родов 1 122 родоразрешенных женщин 3 групп: 52 беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией; 302 беременных с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией; 768 беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 и без преэклампсии. В группе пациенток с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией в 2,5 раза чаще преобладала хроническая артериальная гипертензия по сравнению с беременными с преэклампсией с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и в 10,4 раза – по сравнению с беременными без преэклампсии с подтвержденным SARS-CoV-2. Кроме того, вспомогательные репродуктивные технологии применялись чаще в 7,9 и 11,8 раз в группе беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией, чем в двух других группах беременных соответственно.

Преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, родоразрешение путем кесарева сечения, асфиксия новорожденных чаще осложняли исходы родов в группах с преэклампсией.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, SARS-CoV-2, пандемия, коронавирусная инфекция

Шифр специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Для цитирования: Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Панкратов В.В., Иванников С.Е., Мордовина И.И., Козловская О.В., Шумков А.М., Гаджиева Д.М. SARS-CoV-2 – новый фактор риска развития преэклампсии // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 26–33. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-26-33.

Original article

SARS-COV-2 IS A NEW RISK FACTOR FOR PREECLAMPSIA

Larisa D. Belotserkovtseva¹, Lyudmila V. Kovalenko², Valery V. Pankratov³, Sergey E. Ivannikov⁴,
Inna I. Mordovina⁵, Olga V. Kozlovskaya⁶, Andrey M. Shumkov⁷, Dzhamilya M. Gadzhieva⁸

^{1, 2, 3, 4, 5, 8}Surgut State University, Surgut, Russia

^{1, 3}Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood Health Care, Surgut, Russia

^{6, 7}Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

¹info@surgut-kpc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6995-4863>

²kovalenko_lv@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

³docpankratov@mail.ru

⁴ivannikov_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8292-1820>

⁵mordovina_ii@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>

⁶surgutokb@surgutokb.ru

⁷surgutokb@surgutokb.ru

⁸d.m.gadzhieva@gmail.com

Abstract. The study aims to assess the risks for preeclampsia progression in pregnant women with SARS-CoV-2 based on the study obtained in 2021, which included the pregnancy course and outcome of 1 122 women divided into three groups. The groups were as following: 52 pregnant women with positive SARS-CoV-2 and preeclampsia, 302 women with negative SARS-CoV-2 and preeclampsia, and 768 pregnant women with positive SARS-CoV-2 and without preeclampsia. Chronic arterial hypertension prevailed in women with positive SARS-CoV-2 and preeclampsia by 2.5 times in comparison with those with negative SARS-CoV-2 and preeclampsia, and by 10.4 times in comparison with those with positive SARS-CoV-2 and without preeclampsia. Assisted reproductive technologies were used for pregnant women with positive SARS-CoV-2 and preeclampsia 7.9 and 11.8 times more frequently than for other groups of women.

Women with preeclampsia suffered from premature birth, premature detachment of the placenta, cesarean delivery, and asphyxia of newborns at a higher rate.

Keywords: preeclampsia, pregnancy, SARS-CoV-2, pandemic, coronavirus infection

Code: 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

For citation: Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Pankratov V. V., Ivannikov S. E., Mordovina I. I., Kozlovskaya O. V., Shumkov A. M., Gadzhieva D. M. SARS-CoV-2 is a new risk factor for preeclampsia. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):26–33. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-26-33.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) оказала значительное влияние на течение беременности и исходы для матери и новорожденного. Наблюдаемый рост материнской и перинатальной смертности во всем мире можно объяснить трудностями, с которыми сталкивались системы здравоохранения при адаптации к быстроменяющимся обстоятельствам во время пандемии, и неравенством в предоставлении услуг в зависимости от экономической ситуации в каждой стране.

Беременные женщины имеют большую восприимчивость к инфекционным заболеваниям. Это связано с изменениями в иммунной функции и физиологическим повышением метаболизма матери, что приводит к более сложному процессу восстановления и неблагоприятным исходам [1]. В частности, беременные женщины подвергаются повышенному риску тяжелых респираторных заболеваний, например, гриппа [2, 3]. Во время пандемии COVID-19 взаимосвязь между инфекцией коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и материнским здоровьем была изучена в ряде крупномасштабных когортных исследований и метаанализов. Эти исследования выявили очевидную связь между COVID-19 и преэклампсией, но в настоящее время неизвестно, является ли эта связь причинно-следственной [4–6].

Преэклампсия – это тяжелое мультисистемное патологическое состояние, возникающее во время беременности. Факторы риска развития преэклампсии хорошо документированы и включают гипертензию в предыдущей беременности, хроническую гипертензию, хронические заболевания почек, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, возраст матери ≥ 40 лет, ИМТ ≥ 35 кг/м², семейный анамнез преэклампсии, интергенетический интервал > 10 лет, применение вспомогательных репродуктивных технологий [7–9].

На данный момент нет четкого подтверждения того, что беременные женщины подвергаются повышенному риску заражения инфекцией SARS-CoV-2, но факторы риска развития более тяжелого течения COVID-19 во время беременности аналогичны факторам у небеременных лиц (избыточный вес/ожирение, астма, хроническая гипертензия и т.д.) [10, 11]. То, что факторы риска преэклампсии и тяжелой формы

COVID-19 совпадают, подчеркивает возможность связи между этими двумя состояниями.

Исследование INTERCOVID показало, что женщины с избыточным весом до беременности, у которых впоследствии был диагностирован COVID-19, имели самый высокий риск преэклампсии/эклампсии (ОР = 2,62; 95 % ДИ, 1,57–4,36), что говорит о том, что избыточный вес изменяет эффект воздействия COVID-19 [12].

Недавний метаанализ A. Conde-Agudelo и соавт. 11 исследований 756 661 женщин показал, что по сравнению с беременными женщинами без инфекции SARS-CoV-2 у беременных с этим заболеванием была повышена вероятность развития преэклампсии (объединенное скорректированное ОШ = 1,58, 95 % ДИ, 1,39–1,80; $P < 0,0001$; $I^2 = 0\%$). Отмечено статистически значимое увеличение шансов преэклампсии с тяжелыми проявлениями в 7 исследованиях 11 019 женщин (ОШ = 1,76; 95 % ДИ 1,18–2,63; $I^2 = 58\%$), эклампсии – в 3 исследованиях 407 519 женщин (ОШ = 1,97; 95 % ДИ 1,01–3,84; $I^2 = 0\%$) и HELLP-синдрома – в одном исследовании 406 446 женщин (ОШ = 2,10; 95 % ДИ, 1,48–2,97) среди беременных с инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению с неинфицированными беременными [6].

Исследованы механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 может вызвать такие системные осложнения, как повышенное артериальное давление (АД), поражение печени, тромбоцитопения, а также респираторное заболевание, типичное для COVID-19 [13]. Одна из теорий предполагает участие в этих осложнениях рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в конечном итоге приводит к расщеплению ангиотензина I ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), превращая его в ангиотензин II. Ангиотензин II через ряд механизмов (мощное артериальное сужение сосудов, усиление почечной канальцевой реабсорбции натрия, секреции альдостерона и антидиуретических гормонов) приводит к повышению АД. АПФ2 уравнивает действия АПФ путем расщепления и гидролиза ангиотензина II, превращая его в ангиотензин 1–7, который является сосудорасширяющим средством [14].

Установлено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки легких и других органов через рецептор АПФ2. Спайко-

вый белок S1 SARS-CoV-2 связывается с ферментативным доменом рецептора АПФ2 на поверхности клетки, что приводит к транслокации вируса в клетку [15]. Связывание вируса с АПФ2 вызывает пониженную регуляцию этого фермента и приводит к снижению конверсии ангиотензина II в ангиотензин 1–7, что позволяет ангиотензину II действовать относительно без сопротивления. В плаценте рецептор АПФ2 экспрессируется как в синцитиотрофобласте, так и в цитотрофобласте [16, 17], где играет важную роль в пролиферации трофобластов, ангиогенезе и регуляции АД во время беременности. Снижение регуляции АПФ2 в плаценте SARS-CoV-2 может привести к плацентарному окислительному стрессу и высвобождению антиангиогенных факторов, включая растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1) [18], а также снижению проангиогенных факторов, приводящих к характерным проявлениям преэклампсии и HELLP-синдрома [19–25]. В одном исследовании показана потенциальная роль инфекции SARS-CoV-2 в преэклампсии путем оценки дифференциально экспрессированных генов из клинических и экспериментальных наборов данных. Было установлено, что инфекция SARS-CoV-2 повышает регуляцию sFlt-1 и эндоглина (оба из которых являются антиангиогенными факторами, вызывающими вазоконстрикцию), модуляторов оксида азота и молекул, связанных с протромбином [26]. Таким образом, существует несколько вероятных механизмов, с помощью которых инфекция SARS-CoV-2 может привести к развитию преэклампсии.

Цель – оценить риски развития преэклампсии и изучить ее течение у беременных, инфицированных SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 7 674 историй течения беременности и исходов родов женщин, родоразрешенных в условиях БУ «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства» (СОКЦОМид) за 2021 г., в том числе 865 женщин с подтвержденным SARS-CoV-2 и 6 809 женщин с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 во время беременности. Выделенные 1 122 истории родов были разделены на 3 группы: 52 беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией; 302 беременные с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2

и развившейся преэклампсией; 768 беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 без преэклампсии. Критериями включения в группы с преэклампсией были повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и суточная протеинурия $> 0,3$ г/л, впервые выявленные после 20-й недели беременности, а в группы с SARS-CoV-2 – лабораторное подтверждение методом ПЦР инфицирования SARS-CoV-2 во время беременности.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2021 для работы с электронными таблицами и IBM SPSS Statistics v.27. Для сравнения ассоциации исходов и факторов риска между группами исследования использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95 %-м доверительным интервалом (ДИ). Если доверительный интервал не включал 1, т.е. оба значения границ выше или ниже 1, то делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходов родов, прошедших в СОКЦОМид с 2019 г. по июнь 2022 г., выявил тенденцию к увеличению встречаемости преэклампсии среди всех родоразрешенных пациенток, при этом развитие преэклампсии в 2022 г. vs 2019 г. составило: ОШ 1,369, 95 % ДИ 1,150–1,631 (рис. 1).

У пациенток с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 статистически значимо чаще беременность протекала на фоне хронической – у 55 (6,36 %) (ОШ = 1,81, 95 % ДИ; 1,35–2,47) и гестационной гипертензии – у 88 (10,06 %) женщин (ОШ = 1,30, 95 % ДИ; 1,02–1,65) по сравнению с пациентками с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 – 244 (3,58 %) и 570 (7,93 %) женщин. В группе с подтвержденным SARS-CoV-2 в 1,68 раз чаще диагностировалась умеренная преэклампсия – у 40 (6,62 %) против 241 (3,53 %) женщин; в 2 раза чаще тяжелая преэклампсия – у 12 (1,39 %) против 60 (0,88 %) женщин по сравнению с неинфицированными SARS-CoV-2 беременными. Также в этой группе отмечена высокая частота экстремально ранних – 21 (2,43 %), ранних – 33 (3,82 %) и поздних преждевременных родов – 112 (12,94 %). Антенатальная гибель плода в 2,38 раза чаще осложняла исходы родов в группе беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 – у 9 (1,04 %) женщин (табл. 1).

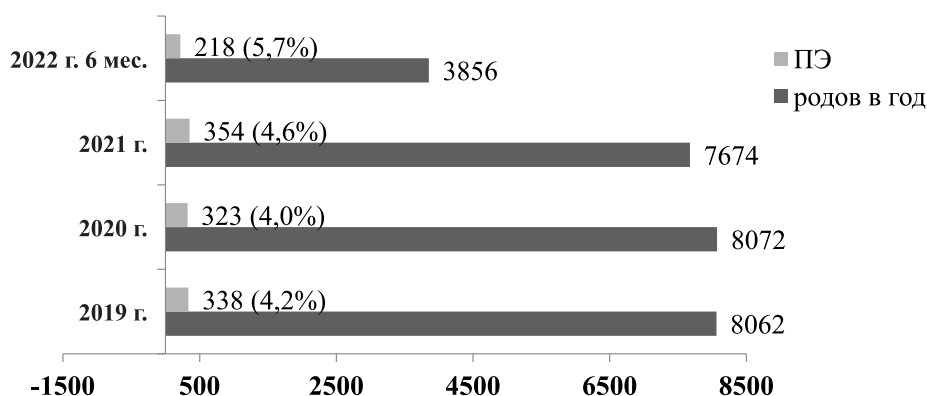


Рис. 1. Количество беременных с преэклампсией, родоразрешенных в Сургутском окружном клиническом центре охраны материнства и детства с 2019 по 2022 гг.

Примечание: составлено авторами на основании данных, полученных в исследовании.

Сравнение исходов беременности у беременных с лабораторно подтвержденной и неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2

Исходы	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2, n = 865 абс. (%)	Беременные с неподтвержденным SARS-CoV-2, n = 6 809 абс. (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)
Преждевременные роды 22–27 ⁺⁶	21 (2,42)	25 (0,29)	6,75 (3,76–12,11)*
Преждевременные роды 28–33 ⁺⁶	33 (3,82)	171 (2,51)	1,54 (1,05–2,25)*
Преждевременные роды 34–36 ⁺⁶	112 (12,94)	206 (3,03)	4,77 (3,74–6,07)*
Срочные роды	681 (78,72)	6 266 (92,02)	0,32 (0,26–0,39)
Запоздалые роды	18 (2,08)	141 (2,11)	1,00 (0,61–1,65)
Кесарево сечение	285 (33,0)	2363 (34,7)	0,92 (0,79–1,10)
Хроническая артериальная гипертензия	55 (6,36)	244 (3,58)	1,81 (1,35–2,47)*
Гестационная гипертензия	88 (10,06)	540 (7,93)	1,30 (1,02–1,65)*
Преэклампсия умеренная	40 (6,62)	241 (3,53)	1,68 (1,96–2,37)*
Преэклампсия тяжелая	12 (1,39)	60 (0,88)	2,00 (1,07–3,74)*
Эклампсия	0	1 (0,3)	
Гестационный сахарный диабет	141 (16,30)	1 194 (17,53)	0,91 (0,75–1,10)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	8 (0,92)	61 (0,70)	1,03 (0,49–2,17)
Послеродовое кровотечение	25 (2,89)	134 (1,96)	1,48 (0,96–2,27)
Аntenатальная гибель плода	9 (1,04)	30 (0,44)	2,38 (1,12–5,02)*

Примечание: * – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании данных, полученных в исследовании.

Течение беременности у пациенток с развившейся преэклампсией на фоне подтвержденного SARS-CoV-2 чаще развивалось после 34 недель гестации по сравнению с пациентками с преэклампсией с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 – у 40 (76,9 %) и 181 (59,9 %) пациентки (ОШ = 2,2, 95 % ДИ, 1,1–4,4). По степени тяжести преэклампсии различия между двумя этими группами выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

Степень тяжести и срок манифестации преэклампсии у беременных с лабораторно подтвержденной и неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2

	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией, n = 52 абс. (%)	Беременные с неподтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией, n = 302 абс. (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)
Преэклампсия умеренная	40 (76,9)	241 (79,8)	0,8 (0,4–1,7)
Преэклампсия тяжелая	12 (23,1)	60 (19,9)	1,2 (0,6–2,4)
Эклампсия	0	1 (0,3)	
До 34 недель	12 (23,1)	121 (40,1)	0,4 (0,2–0,9)
После 34 недель	40 (76,9)	181 (59,9)	2,2 (1,1–4,4)*

Примечание: * – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании данных, полученных в исследовании.

По оценке частоты встречаемости факторов риска развития преэклампсии, в группе пациенток с подтвержденным SARS-CoV-2 статистически значимо преобладала хроническая артериальная гипертензия – у 18 (34,6%) пациенток по сравнению с группой пациенток с развившейся преэклампсией с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 – у 52 (17,2%) (ОШ = 2,5, 95% ДИ, 1,3–4,8) и группой пациенток без преэклампсии с подтвержденным SARS-CoV-2 – у 37 (4,8%) (ОШ = 10,4, 95% ДИ, 5,4–20,2).

Кроме того, в группе беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией беременность протекала на фоне применения вспомогательных репродуктивных технологий – у 12 (23,1%) чаще, чем в двух других группах – у 11 (3,6%) и 19 (2,5%) беременных в 7,9 и 11,8 раз (табл. 3).

Тогда как по данным проспективного обсервационного исследования 2 184 пациенток, опубликованного в 2021 г., связь между развитием преэклампсии и инфицированием COVID-19 не зависит от каких-либо факторов риска и ранее существовавших состояний [12]. По остальным факторам риска между группами с развившейся преэклампсией вне зависимости от наличия SARS-CoV-2 различий выявлено не было. Но по сравнению с группой без преэклампсии и с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в группах с преэклампсией преобладали пациентки с ожирением, заболеваниями почек, хронической АГ, гестационным сахарным диабетом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, многоплодием, анемией, применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Таблица 3

Сравнение факторов риска развития преэклампсии у беременных с лабораторно подтвержденной и неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2

Факторы риска	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 и преэклампсией, n = 52 ¹ абс. (%)	Беременные с неподтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией n = 302 ² абс. (%)	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 без преэклампсии n = 768 ³ абс. (%)	Отношение шансов (95% ДИ)
Первородящие	30 (57,7)	163 (53,9)	307 (39,9)	1,2 (0,6–2,1) ¹⁻² 2,0 (1,2–3,6) ^{1-3*} 1,8 (1,3–2,3) ^{2-3*}
Ожирение	25 (48,1)	146 (48,3)	116 (15,1)	1,0 (0,6–1,8) ¹⁻² 5,2 (2,9–9,3) ^{1-3*} 5,1 (3,9–6,9) ^{2-3*}
Хроническая артериальная гипертензия	18 (34,6)	52 (17,2)	37 (4,8)	2,5 (1,3–4,8) ^{1-2*} 10,4 (5,4–20,2) ^{1-3*} 4,1 (2,6–6,4) ^{2-3*}
Заболевания почек	9 (17,3)	110 (36,4)	60 (7,8)	0,4 (0,2–0,8) ¹⁻² 2,5 (1,5–2,3) ^{1-3*} 6,8 (4,8–9,6) ^{2-3*}
Гестационный сахарный диабет	10 (28,8)	80 (26,5)	35 (9,8)	0,7 (0,3–1,7) ¹⁻² 5,0 (2,3–10,8) ^{1-3*} 7,5 (4,9–11,5) ^{2-3*}
Заболевания сердечно-сосудистой системы	19 (36,5)	80 (26,5)	34 (4,4)	1,6 (0,9–2,9) ¹⁻² 12,4 (6,5–20,1) ^{1-3*} 7,8 (5,1–11,9) ^{2-3*}
Анемия	30 (57,7)	173 (57,3)	158 (20,6)	1,0 (0,6–1,8) ¹⁻² 5,3 (2,9–9,4) ^{1-3*} 5,2 (3,9–6,9) ^{2-3*}
Многоплодие	3 (5,8)	20 (6,6)	7 (0,9)	0,8 (0,2–3,2) ¹⁻² 6,7 (1,6–26,2) ^{1-3*} 7,7 (3,2–18,4) ^{2-3*}
Вспомогательные репродуктивные технологии	12 (23,1)	11 (3,6)	19 (2,5)	7,9 (3,3–19,2) ^{1-2*} 11,8 (5,4–26,0) ^{1-3*} 1,5 (0,7–3,2) ²⁻³

Примечание: * – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании данных, полученных в исследовании.

У пациенток с развившейся преэклампсией независимо от подтвержденной или неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 статистически значимо чаще диагностировались гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровотоке, чем у пациенток с подтвержденной SARS-CoV-2 без преэклампсии (табл. 4). Наличие та-

ких осложнений беременности, как преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, дистресс плода в группах с развившейся преэклампсией чаще требовали родоразрешения путем операции кесарева сечения, что согласуется с полученными данными многонационального когортного исследования INTERCOVID [27].

Таблица 4

Осложнения беременности и родов у беременных с преэклампсией с лабораторно подтвержденной и неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2

Исходы	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией n = 52 ¹ абс. (%)	Беременные с неподтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией n = 302 ² абс. (%)	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 без преэклампсии n = 768 ³ абс. (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)
Гемодинамические нарушения	30 (57,7)	208 (68,9)	78 (10,2)	0,6 (0,3–1,1) ¹⁻² 12,1 (6,6–21,9) ^{1-3*} 19,6 (13,3–27,4) ^{2-3*}
Преждевременные роды	19 (36,5)	110 (36,4)	147 (19,1)	1,0 (0,5–1,8) ¹⁻² 2,4 (1,3–4,4) ^{1-3*} 2,4 (1,8–3,3) ^{2-3*}
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2 (3,8)	7 (2,3)	6 (0,8)	1,7 (0,3–8,3) ¹⁻² 5,0 (1,0–25,8) ^{1-3*} 3,0 (1,0–9,0) ^{2-3*}
Кесарево сечение	39 (75,0)	236 (78,1)	346 (45,1)	1,7 (0,3–8,3) ¹⁻² 5,0 (1,0–25,8) ^{1-3*} 3,0 (1,0–9,0) ^{2-3*}
Асфиксия новорожденных	5 (9,6)	11 (3,6)	37 (4,8)	1,7 (0,3–8,3) ¹⁻² 5,0 (1,0–25,8) ^{1-3*} 3,0 (1,0–9,0) ^{2-3*}
Аntenатальная гибель	0	2 (0,7)	9 (1,2)	2,1 (0,8–5,6) ²⁻³
Послеродовые кровотечения	0	5 (1,7)	9 (1,2)	1,4 (0,5–4,3) ²⁻³

Примечание: * – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что SARS-CoV-2 во время беременности повышает риск развития преэклампсии, особенно среди женщин с хронической артериальной гипертензией и применявшим вспомогательные репродуктивные технологии.

Преэклампсия и SARS-CoV-2 как по отдельности, так и вместе связаны с неблагоприятными исходами для матери и плода.

Учитывая небольшую выборку пациенток, требуются дальнейшие исследования механизмов, лежащих

в основе связи между SARS-CoV-2 и преэклампсией, оценка рисков развития преэклампсии в зависимости от того, в каком триместре произошло инфицирование SARS-CoV-2, разработка эффективных мер по предотвращению развития преэклампсии или смягчению последствий перенесенной SARS-CoV-2 для матери и плода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflit of interest. The authors declare no conflict of interest.

- Chen M., Zeng J., Liu X. et al. Changes in physiology and immune system during pregnancy and coronavirus infection: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;255:124–128.
- Vousden N., Bunch K., Knight M. et al. Incidence, risk factors and impact of seasonal influenza in pregnancy: A national cohort study. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244986.
- Dawood F.S., Kittikraisak W., Patel A. et al. Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: A multisite prospective longitudinal cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):97–106.
- Villar J., Ariff S., Gunier R.B. et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817–826.
- Di Mascio D., Khalil A., Saccone G. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107.
- Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-COV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68–89.e3.
- Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010. 288 p.
- Committee opinion No.638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e25–e27.
- Sotiriadis A., Hernandez-Andrade E., da Silva Costa F. et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):7–22.
- Torres-Torres J., Martinez-Portilla R.J., Espino-Y-Sosa S. et al. Comorbidity, poverty and social vulnerability as risk factors for mortality in pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection: Analysis of 13 062 positive pregnancies including 176 maternal deaths in Mexico. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(1):76–82.
- Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320.
- Papageorgiou A.T., Deruelle P., Gunier R.B. et al. Preeclampsia and COVID-19: Results from the INTERCOVID Prospective Longitudinal Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):289.e1–289.e17.
- Coronado-Arroyo J.C., Concepción-Zavaleta M.J., Zavaleta-Gutiérrez F. E. et al. Is COVID-19 a risk factor for severe preeclampsia? Hospital experience in a developing country. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:502–503.
- Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456–1474.
- Bhalla V., Blish C.A., South A.M. A historical perspective on ACE2 in the COVID-19 era. *J Hum Hypertens.* 2021;35(10):935–939.
- Cui D., Liu Y., Jiang X. et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophoblast and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):248–256.
- Hecht J.L., Quade B., Deshpande V. et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2092–2103.
- Torres-Torres J., Espino-y-Sosa S., Poon L.C. et al. Increased levels of soluble fms-like tyrosine kinase-1 are associated with adverse outcome in pregnant women with COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(2):202–208.
- Todros T., Masturzo B., De Francia S. COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:330.
- Bloise E., Zhang J., Nakpu J. et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):298.e1–298.e8.
- Chen M., Zeng J., Liu X. et al. Changes in physiology and immune system during pregnancy and coronavirus infection: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;255:124–128.
- Vousden N., Bunch K., Knight M. et al. Incidence, risk factors and impact of seasonal influenza in pregnancy: A national cohort study. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244986.
- Dawood F.S., Kittikraisak W., Patel A. et al. Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: A multisite prospective longitudinal cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):97–106.
- Villar J., Ariff S., Gunier R.B. et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817–826.
- Di Mascio D., Khalil A., Saccone G. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107.
- Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-COV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68–89.e3.
- Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010. 288 p.
- Committee opinion No.638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e25–e27.
- Sotiriadis A., Hernandez-Andrade E., da Silva Costa F. et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):7–22.
- Torres-Torres J., Martinez-Portilla R.J., Espino-Y-Sosa S. et al. Comorbidity, poverty and social vulnerability as risk factors for mortality in pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection: Analysis of 13 062 positive pregnancies including 176 maternal deaths in Mexico. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(1):76–82.
- Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320.
- Papageorgiou A.T., Deruelle P., Gunier R.B. et al. Preeclampsia and COVID-19: Results from the INTERCOVID Prospective Longitudinal Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):289.e1–289.e17.
- Coronado-Arroyo J.C., Concepción-Zavaleta M.J., Zavaleta-Gutiérrez F. E. et al. Is COVID-19 a risk factor for severe preeclampsia? Hospital experience in a developing country. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:502–503.
- Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456–1474.
- Bhalla V., Blish C.A., South A.M. A historical perspective on ACE2 in the COVID-19 era. *J Hum Hypertens.* 2021;35(10):935–939.
- Cui D., Liu Y., Jiang X. et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophoblast and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):248–256.
- Hecht J.L., Quade B., Deshpande V. et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2092–2103.
- Torres-Torres J., Espino-y-Sosa S., Poon L.C. et al. Increased levels of soluble fms-like tyrosine kinase-1 are associated with adverse outcome in pregnant women with COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(2):202–208.
- Todros T., Masturzo B., De Francia S. COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:330.
- Bloise E., Zhang J., Nakpu J. et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):298.e1–298.e8.

21. Ouyang Y., Bagalkot T., Fitzgerald W. et al. Term human placental trophoblasts express SARS-CoV-2 entry factors ACE2, TMPRSS2, and Furin. *mSphere*. 2021;6(2):e00250-21.

22. Taglauer E., Benarroch Y., Rop K. et al. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta*. 2020;100:69–74.

23. Argueta L. B., Lacko L. A., Bram Y. et al. SARS-CoV-2 infects syncytiotrophoblast and activates inflammatory responses in the placenta. *bioRxiv*. 2021. DOI 10.1101/2021.06.01.446676.

24. Verma S., Joshi C. S., Silverstein R. B. et al. SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system. *Med*. 2021;2(5):575–590.e5.

25. Rana S., Lemoine E., Granger J. P. et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–1112.

26. Beys-da-Silva W. O., da Rosa R. L., Santi L. et al. The risk of COVID-19 for pregnant women: Evidences of molecular alterations associated with preeclampsia in SARS-CoV-2 infection. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(3):165999.

27. Giuliani F., Oros D., Gunier R. B. et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: Results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):488.e1–488.e17.

21. Ouyang Y., Bagalkot T., Fitzgerald W. et al. Term human placental trophoblasts express SARS-CoV-2 entry factors ACE2, TMPRSS2, and Furin. *mSphere*. 2021;6(2):e00250-21.

22. Taglauer E., Benarroch Y., Rop K. et al. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta*. 2020;100:69–74.

23. Argueta L. B., Lacko L. A., Bram Y. et al. SARS-CoV-2 infects syncytiotrophoblast and activates inflammatory responses in the placenta. *bioRxiv*. 2021. DOI 10.1101/2021.06.01.446676.

24. Verma S., Joshi C. S., Silverstein R. B. et al. SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system. *Med*. 2021;2(5):575–590.e5.

25. Rana S., Lemoine E., Granger J. P. et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–1112.

26. Beys-da-Silva W. O., da Rosa R. L., Santi L. et al. The risk of COVID-19 for pregnant women: Evidences of molecular alterations associated with preeclampsia in SARS-CoV-2 infection. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(3):165999.

27. Giuliani F., Oros D., Gunier R. B. et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: Results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):488.e1–488.e17.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Л. Д. Белоцерковцева – доктор медицинских наук, профессор.
Л. В. Коваленко – доктор медицинских наук, профессор.
В. В. Панкратов – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по родовспоможению и гинекологии.
С. Е. Иванников – кандидат медицинских наук, доцент.
И. И. Мордовина – кандидат медицинских наук, доцент.
О. В. Козловская – заведующая инфекционным отделением.
А. М. Шумков – врач-анестезиолог-реаниматолог.
Д. М. Гаджиева – ординатор.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

L. D. Belotserkovtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.
L. V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.
V. V. Pankratov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Deputy Chief Medical Officer for Obstetrics and Gynaecology.
S. E. Ivannikov – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.
I. I. Mordovina – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.
O. V. Kozlovskaya – Head of the Department of Infectious Disease.
A. M. Shumkov – Anesthesiologist-Resuscitator.
D. M. Gadzhieva – Medical Resident.