

АО «Южно-Казахстанская Медицинская Академия»

УДК 616.36-002.2-06(574.5)

На правах рукописи

**ШАЙМЕРДЕНОВА ГУЛБАНУ ГАНИКЫЗЫ**

**Клинические проявления, осложнения, исходы и эффективность  
этиотропной терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных**

8D10141 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
Доктора философии (PhD)

Научный консультант  
кандидат медицинских наук,  
профессор  
Г.Н. Абуова

Зарубежный консультант  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Н.Ю. Пшеничная  
(Россия)

Республика Казахстан  
Шымкент, 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b> .....	4
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	5
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
1.1 Распространенность COVID-19 в мире, РК и Шымкенте.....	13
1.2 Клинические особенности COVID-19 у беременных.....	17
1.3 Влияние COVID-19 на течение беременности и исходы.....	22
1.4 Лечение COVID-19 у беременных.....	32
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	36
2.1 Клиническая характеристика пациентов.....	36
2.2 Методы исследования.....	40
2.3 Статистический анализ полученных данных.....	42
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	44
3.1 Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 у исследуемых групп .....	44
3.1.1 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациенток с коронавирусной инфекцией COVID-19.....	49
3.1.2 Осложнения и исходы коронавирусной инфекции COVID-19 у исследуемых групп.....	55
3.2 Особенности течения COVID-19 у беременных в зависимости от триместров.....	58
3.2.1 Инструментальные аспекты COVID-19 у беременных.....	64
3.2.2 Осложнения беременности и исходы при коронавирусной инфекции COVID-19 .....	66
3.3 Клинические случаи у беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19.....	68
3.4 Перинатальные исходы у женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19.....	75
3.5 Опыт применения противовирусного препарата Ремдесивир с оценкой его эффективности.....	78
3.6 Рекомендации по принципам ранней диагностики, маршрутизации, профилактики COVID-19 у беременных.....	85
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	93
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	98
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А – Акты внедрения</b> .....	111
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Свидетельства об авторском праве</b> .....	115
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В – Методическая рекомендация «Ранняя диагностика, маршрутизация, лечение, профилактика коронавирусной инфекцией COVID-19 у беременных»</b> .....	118
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Опросник отдаленного катамнеза у женщин</b> ,	

перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.....	119
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Д</b> – Алгоритм ведения беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19.....	120
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Е</b> – Оценка степени тяжести коронавирусной тяжести COVID-19 с применением подхода ВОЗ ABCDE.....	122

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, принята на 18-ой генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964г.

Закон Республики Казахстан. Об охране здоровья граждан: принят 7 июля 2006 года, №170-III.

Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: принят 7 июля 2020 года, №360-VI ЗРК.

Закон Республики Казахстан. О науке: принят 18 февраля 2011 года, №407-IV (с изменениями и дополнениями от 1 июля 2023 года).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении стандарта оказания организации оказания акушерско-гинекологической помощи в Республике Казахстан: утв. 26 августа 2021 года, №КР ДСМ-92.

ГОСТ 7.32-2001 Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления (изменения от 2006 г.).

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. Об утверждении Типового положения о диссертационном совете: утв. 31 марта 2011 года, №126 (с изменениями и дополнениями от 28 сентября 2018г.).

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. Об утверждении Правил присуждения ученых степеней: утв. 31 марта 2011 года, №127(с изменениями и дополнениями от 28 сентября 2018г.).

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

**Анемия** – низкий уровень содержания красных кровяных телец и гемоглобина.

**Аntenатальный период** – от момента образования зиготы до начала родов.

**Живорождение** – полное изгнание или извлечение продукта зачатия из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности, причем плод после такого отделения дышит или проявляет другие признаки жизни, такие, как сердцебиение, пульсация пуповины или иные движения произвольной мускулатуры, независимо от того, перерезана ли пуповина и отделилась ли плацента.

**Интранатальный период** – жизнь плода от начала родов до рождения.

**Кесарево сечение** – операция, при которой новорождённый извлекается через разрез на матке.

**Недоношенные дети** – родившиеся с массой тела 1500г и меньше («глубоко недоношенные», с очень низкой массой тела) и, особенно менее 1000г («экстремально недоношенные», с экстремально низкой массой тела).

**Новорождённый ребёнок** – ребенок с момента рождения и до 28-го дня своей жизни.

**Перинатальный период** – с 28 недель беременности до 7 дней жизни ребенка.

**Постнатальный период** – этап онтогенеза, в процессе которого растущий организм начинает приспосабливаться к влиянию внешней окружающей среды.

**Роженица** – медицинский термин в акушерстве и гинекологии, обозначает беременную женщину, которая уже находится в родах (рожает).

**Родильница** – это женщина, которая уже (только что, недавно) родила.

**Ребенок** – лицо, не достигшее совершеннолетия.

**Репродуктивный период (возраст)**– период времени, в течение которого женщина способна к деторождению. Для статистических целей в большинстве стран условно принимается период 15-49 лет.

**Рождаемость** – процесс, который определяется частотой и характеристиками деторождений (возраст матери, очередность рождения и др.) в данном населении.

**Фето-плацентарная недостаточность** – симптомокомплекс, с различными нарушениями, как со стороны плаценты, так и со стороны плода, вследствие различных заболеваний и акушерских осложнений.

**Экстрагенитальные заболевания** – сопутствующие беременности и непосредственно не связанные с нарушением функций полового аппарата или с какими-либо структурными его изменениями.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ:

ACOG	– American college of Obstetrics and Gynecology
CDC	– Centres for Disease Control and Prevention
CSS	– cytokine storm syndrome
CCL2	– C-C motif ligand 2
IDSA	– Infectious disease social American (Американское общество по Инфекционным болезням)
IgG	– иммуноглобулин G
IgM	– иммуноглобулин M
IQR	– Interquartile Range (медианный и межквартильный размах)
OR	– Odds ratio (отношение шансов)
SARS CoV	– Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SpO <sub>2</sub>	– сатурация кислородом
TNF $\alpha$	– фактора некроза опухолей альфа
АЦ	– альвеоциты
АО	– Акционерное общество
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГКП	– государственное коммунальное предприятие
ДИ	– доверительный интервал
ДС	– дыхательная система
ДН	– дыхательная недостаточность
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИФА	– иммуноферментный анализ
МЗ РК	– Министерство здравоохранения РК
МНО	– международное нормализованное отношение
МОН РК	– Министерство образования и науки Республики Казахстан
КП	– клинический протокол
КТ	– компьютерная томография
ПЦР	– полимеразно-цепная реакция
ОИТ	– отделение интенсивной терапии
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОПЛ	– острое повреждение легких
РК	– Республика Казахстан
РОГК	– рентгенография органов грудной клетки
СМП	– скорая медицинская помощь
СН	– сердечная недостаточность
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
ССС	– сердечно-сосудистая система
СРБ	– С-реактивный белок
США	– Соединенные штаты Америки

ЦНС – центральная нервная система  
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация  
ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В конце 2019 года мировое сообщество было неожиданно сотрясено появлением нового вируса – коронавируса (COVID-19). Этот вирус, возникший у животных, прежде не известен в медицинской практике и стал серьезным вызовом для мирового здравоохранения. Коронавирусы относятся к семейству RNA-содержащих вирусов и ранее были известны как вызывающие простые респираторные инфекции у людей. Однако, в конце 2019 года, в городе Ухань, провинции Хубэй в Китае, было зарегистрировано необычное распространение респираторных заболеваний, которые вызвали серьезную тревогу [1].

Первые случаи коронавирусной инфекции COVID-19 были связаны с рынком морепродуктов и животных, что указывает на вероятное зоонозное происхождение коронавирусной инфекции. Дальнейшие исследования привели к выявлению в исходных образцах вируса, который был назван SARS-CoV-2 из-за своей структурной схожести с вирусом SARS, вызывавшим вспышку в 2002-2003 годах [2, 3].

Начиная с начала 2020 года, коронавирусная инфекция COVID-19 стала глобальной пандемией, затронув миллионы людей и вызывая значительный экономический и социальный ущерб [4, 5]. В течение короткого времени заболевание распространилось почти во всех странах мира, заставляя правительства и организации здравоохранения предпринимать срочные меры для защиты населения и снижения развития заболевания. Человечество впервые встретилось с данным штаммом, ранее неизвестным. Следовательно, меры борьбы с ним были неизвестны.

К концу января 2020 года подтвержденных случаев насчитывалось 9 826 в 27 странах (а также 15 238 вероятных случаев в Китае), 213 летальных исходов [5, р. e2020006]. За период с декабря 2019 по ноябрь 2023 года насчитывается 6 934 072 летальных случаев по всему миру [2; 5, р. e2020006].

Группами риска по тяжелому течению коронавирусной инфекции COVID-19 являются: возраст старше 60 лет (риск возрастает с возрастом), беременные, сопутствующие БСК (артериальная гипертония, ИБС, ХСН), цереброваскулярные заболевания, сопутствующие хронические заболевания дыхательной системы (ХОБЛ, БА, фиброзные изменения в легких) эндокринопатии (сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение), иммунодефицитные состояния; другие тяжелые хронические заболевания (ХБП и др.) и курение [2; 5, р. e2020006].

Общая численность населения Казахстана по данным на 1 января 2023 года составляет 19 932 169 человек. Население города Шымкента – 1 538 152 [2; 3; 5, р. e2020006]. В Казахстане в 2022 году органами РАГС зарегистрировано 42 310 родившихся [2; 3]. Город Шымкент имеет высокий уровень рождаемости – 27,89 на 100 тысяч населения [2; 3; 5, р. e2020006]. Согласно статистическим данным город Шымкент обладает следующими статистическими данными по распространению коронавирусной инфекции

COVID-19 за период пандемии: 38 тысяч 149 случаев, из которых 1646 беременных: 2020 год-537, 2021 год- 892, 2022 год - 217 женщин [2; 3; 5,р. e2020006].

За период беременности происходят физиологические изменения в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах. Важным вопросом является особенность течения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 во время беременности. Систематический обзор, включающий 18 исследований (114 беременных женщин) показал, что наиболее характерными симптомами у беременных являются: лихорадка (87,5%) и кашель (53,8%). Кроме того, часто встречаются усталость (22,5%), диарея (8,8%), одышка (11,3%), боль в горле (7,5%) и миалгия (16,3%). Зарегистрированы следующие осложнения беременности: выкидыш (2%), задержка роста плода (10%), дистресс плода (10,7%), преждевременные роды (21,3-39,0%) [4, р. 507-512]. Согласно последним данным ВОЗ, имеются и летальные исходы.

Материнская смертность остается одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. В период пандемии в Казахстане коэффициент материнской смертности на 100 000 родившихся живыми составил 53,3 в 2020 году и 44,9 в 2021 году. Основной причиной материнской смертности в Казахстане приходится на экстрагенитальные заболевания (77%). При этом 80% экстрагенитальных заболеваний, представленных в виде причин материнской смертности, приходилось на коронавирусную инфекцию COVID-19 в период пандемии в Казахстане.

Важность проблемы коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных в период пандемии послужила причиной данного исследования.

**Цель исследования:** Изучение особенностей течения, риска развития осложнений, исходов коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных, эффективности этиотропного лечения препаратом ремдесивир.

**Объект и предмет исследования.** Объектом исследования являются беременные с клиническим диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19». Набор пациенток, включенных в исследование, произведен в инфекционных стационарах и перинатальных центрах города Шымкента. Предметом исследования являются течение беременности при COVID-19, клинические проявления COVID-19; лабораторные исследования: общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), биохимический анализ крови (С-реактивный белок, кровь на прокальцитонин, ферритин, коагулограмма, ЛДГ, тропонин), инструментальные методы исследования: РОГК, КТ, УЗИ органов малого таза, доплерометрия.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей, частоты и характера осложнений, исходов у беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19 казахской популяции.

2. Определить перинатальные исходы у женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19.

3. Оценить эффективность противовирусного препарата Ремдесивир у беременных, инфицированных коронавирусной инфекцией COVID-19.

4. Разработать и внедрить рекомендации, отражающие принципы ранней диагностики, маршрутизации, профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных.

**Научная новизна результатов исследования:**

Впервые у беременных женщин казахской популяции:

1. Определены клинические проявления, частота и характер осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных.

2. Определено взаимовлияние COVID-19 и беременности друг на друга.

3. Установлены особенности перинатальных исходов беременности у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

4. Выполнена оценка эффективности этиотропного противовирусного препарата Ремдесивир у беременных при коронавирусной инфекции COVID-19.

**Практическая значимость:**

1. Беременным с COVID-19 при поступлении в стационар необходимо проводить оценку степени тяжести COVID-19 с применением подхода ВОЗ ABCDE, что позволяет сократить сроки выявления жизнеугрожающих состояний (ОРДС, ОДН, ТЭЛА, сепсис, шок, СПОН, ОЧН) на 1,5 койко-дня.

2. При наблюдении беременных с COVID-19 следует придерживаться разработанного нами «Алгоритма тактики ведения беременных при коронавирусной инфекции», основанного на оценке ЧДД, SpO<sub>2</sub>, ЧСС и выбора адекватной тактики лечения в зависимости от степени тяжести.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Степень тяжести заболевания COVID-19 нарастает с увеличением срока беременности. Частыми осложнениями у беременных с COVID-19 являются: преждевременные роды, антенатальная гибель плода.

2. Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных показал выраженные изменения (снижение уровня сатурации, нарастание частоты дыхания, степени дыхательной недостаточности, увеличенные уровни С-реактивного белка, ферритина, D-димера) в группе беременных по сравнению с небеременными пациентами.

3. У женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 имеется риск рождения детей с низким ростом, недоношенных, низкой оценкой по шкале Апгар.

4. Применение этиотропного препарата Ремдесивир у беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19 статистически значимо не приводит к положительной динамике нормализации температуры, частоты дыхания, субъективному уменьшению одышки, кашля.

**Основные положения работы доложены и обсуждены в виде научных докладов на:**

– 7-й международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, 2020).

– международной студенческой научной конференции «V

междисциплинарный научный форум» (Москва, 2021).

– республиканской междисциплинарной научной конференции «Пандемия COVID-19: Актуальные проблемы и пути решения» (Алматы, 2021).

– междисциплинарной конференции молодых ученых «COVID-19. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактика» (Нур-Султан, 2021).

– республиканской научно-практической конференции с международным участием «LIFE AFTER COVID-19» (Алматы, 2021).

– 75-й международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных «Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования (Самарканд, 2021).

– 83-м международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2021).

– научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 30-летию независимости Республики Узбекистан «Иммунология и генетика: современные достижения» (Ташкент, 2021).

– международной научно-практической конференции «COVID-19 и другие актуальные инфекции Центральной Азии» (Шымкент, 2022).

– 9-й международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, 2022).

– междисциплинарной конференции молодых ученых «COVID-19. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактика» (Астана, 2023).

– 18-й международной (27-й всероссийская) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2023).

– 1-м международном конгрессе акушеров-гинекологов Казахстана «Здоровье семьи - будущее Казахстана» (Алматы, 2023).

– национальная школа по инфекционным болезням (Уфа, 2023).

– международной студенческой научной конференции «V междисциплинарный научный форум» (Москва, 2023).

– 1-м конгрессе Ассоциации инфекционистов и гепатологов Кыргызстана (Бишкек, 2023).

– 11 международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» и «V спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения» (Баку, 2024)

**Публикации по теме диссертации.** По материалам исследования опубликовано в периодических изданиях 19 печатных работ, из них: 6 публикаций в периодических изданиях Казахстана, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 2 статьи на английском языке в индексированном в информационной базе Web of Science и Scopus с процентилем 2022=61 (Нидерланды) и 2023=51 (Иран); 11 публикаций в сборниках материалов конференции (Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан, Кыргызстан).

**Апробирование и внедрение результатов исследовательской работы.** Полученные результаты исследований внедрены в практическое

здравоохранение: акты внедрения «Алгоритм COVID-19 у беременных (тактика врача)», «Оценка степени тяжести COVID-19 у беременных с применением подхода ВОЗ ABCDE», «Методическая рекомендация «Ранняя диагностика, маршрутизация, лечение, профилактика коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных»» на базе Городской инфекционной больницы, перинатальных центров и родильных домов г. Шымкент, АО «ЮКМА» (Приложение А); 3 свидетельства о регистрации прав на объект авторского права: на тему диссертации «Опросник для беременных, переболевших COVID-19, как инструмент изучения перинатальных исходов» №36414 г. от 05.02.2023 г., «Алгоритм COVID-19 у беременных (тактика врача)», №36535 от 01.06.2023 г., «COVID-19 у беременных (база данных)» №23606 от 29.04.2021 г. (Приложение Б), разработана методическая рекомендация «Ранняя диагностика, маршрутизация, лечение, профилактика коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных», утвержденная Методическим советом АО «ЮКМА» от 22.10.2024 г. (Приложение В).

**Вклад автора в проведение исследования.** Во время выполнения исследовательской работы автором разработана методологическая структура диссертации (дизайн исследования, критерии включения и исключения), проведена статистическая обработка полученных результатов, подготовлены и опубликованы результаты исследования в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, Scopus, а также доложены на научно-практических конференциях. Автор самостоятельно осуществлял скрининг и рекрутинг пациентов, сбор материала, его анализ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 122 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, и основной части, состоящей из 6 подразделов собственных исследований, где описаны результаты исследования, сравнительная характеристика полученных данных, обсуждение собственных результатов. Также представлено заключение и практические рекомендации. Список использованных источников представлен 182 источниками. Диссертация содержит 28 таблиц, 24 рисунка, 6 приложений.

## 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Распространенность COVID-19 в мире, РК и Шымкенте

XXI столетие началось с основательного пересмотра эпидемического и пандемического потенциала бетакоронавирусов, что потребовало немедленного разворачивания столь же глубокоэшелонированной, как для гриппа, системы их контроля, начиная от естественного резервуара – летучих мышей (*Chiroptera*, *Microchiroptera*) – до организации профилактических и противоэпидемических мероприятий [1, p. 264-265]. К декабрю 2019 года человечеству были известны 6 представителей семейства *Coronaviridae* среди 40 вирусов. В это время начала развиваться пандемия COVID-19 (*Coronavirus disease 2019* – коронавирусное заболевание 2019 г.), впоследствии приведшая к обнаружению седьмого коронавируса человека [2; 3]. Данный представитель семейства *Coronaviridae* идентифицирован в течение первого месяца после появления первого официально зарегистрированного случая пневмонии неясной этиологии, а именно 8 декабря 2019 года в городе Ухань, центрально-восточная часть Китая [4, p. 507-512; 5, p. e2020006].

Коронавирусная инфекция COVID-19 – это заболевание, характеризующееся непрекращающимся прогрессированием и приростом количества инфицированных и летальных исходов с момента его обнаружения в Китае в декабре 2019 года. Первые данные о вспышках данной инфекции упомянуты в конце декабря 2019 года, тем временем клинические проявления у пациентов появились ранее - 8 декабря 2019 года. При этом, к концу января 2020 года подтвержденных случаев насчитывалось 9826 в 27 странах (а также 15 238 вероятных случаев в Китае), 213 летальных исходов. Колоссальное количество случаев заражения и большинство летальных исходов зарегистрированы в Китае [6].

Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) во время пандемии предоставлял данные крупнейшей выборки показателей заболеваемости в Соединенных Штатах у беременных. Еженедельный отчет о заболеваемости и летальных исходах от COVID-19 за период с 22 января по 7 октября 2020 года показывает положительные результаты тестов на SARS-CoV-2 у 461 825 женщин репродуктивного возраста. 409 462 (88,7%) женщин имели симптомы. Среди данной когорты 23 434 (5,7%) были в периоде гестации. Следовательно, инфекция SARS-CoV-2 встречались как у беременных, так и небеременных на одном уровне [7].

Данные, полученные от Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Worldometer, Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и исследовательских институтов в мире сообщают, что средний индекс темпа роста общего числа заболевших от глобальной вспышки COVID-19 с 23 января по 31 марта 2020 года составил 1,20, а индекс темпа роста смертности - 1,12 [6, p. 2495-2498].

По данным Lifshits ML и соавт. 10-12 апреля 2020 года доля летальных исходов среди всех зарегистрированных случаев повсеместно была выше 22%,

затем характеризовалась постепенным снижением и к началу сентября понизилась до 4% [7, р. 110-121; 8]. Также существуют большие различия по странам: во Франции и Великобритании зафиксирован высокий уровень смертности-10%, в то время как в Индии, Израиле, России - менее 2% [8, р. 128; 9, 10].

В США с 26 марта 2020 года наблюдался темп роста абсолютного числа заболеваний [11]. По данным ВОЗ, пандемия COVID-19 достигла рекордного числа заболевших в период с 23 января по 2 февраля 2020 года в Китае, а затем проложила путь к стабильной ситуации на определенное время. В других странах сообщалось о постоянном росте числа случаев, а США характеризовались самым высоким ростом ежедневных смертей. В начале пандемии летальные исходы отмечались лишь в Китае по 260 случаев ежедневно. Затем с середины марта стала лидировать Италия с 900 летальными случаями [12].

В середине июля 2020 года ситуация ухудшилась в мировом масштабе, достигнув 13 миллионов случаев заболевания и около 600 000 смертей (или около 4,5% случаев). На 16 марта 2020 г. в Италии насчитывалось 27 980 зарегистрированных случаев коронавирусной инфекции COVID-19, что в 2,8 раза превышает число случаев, зарегистрированных неделей ранее. При этом, 8,4% из всех заболевших – это былимедицинские работники [13].

По состоянию на 12 Октября 2020г, в Бразилии насчитывалось 5 113 628 подтвержденных случаев COVID-19 и 150 998 смертей. Показатели заболеваемости и смертности были соответственно 2433,4 и 71,9 человека на 100 000 жителей. Ряд авторов (Carvalho T.A., Boschiero M.N., Marson F.A.L.) считают, что южный регион Бразилии характеризовался низким показателем смертности (5%), а самые высокие летальные исходы зафиксированы в северном регионе (48%) [14]. Испания также отличалась высоким уровнем смертности (30,5%), особенно среди более пожилого населения (средний возраст 71 год) [15]. По данным мировых ученых средний возраст восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 составляет 55,5 лет, а показателя летальности (CFR) - 75 лет [11, р. 519; 15, р. 346-350].

Первый случай коронавирусной инфекции в Израиле был идентифицирован 21 февраля 2020 года. В ответ Министерство здравоохранения Израиля (МЗ) постепенно вводило меры социального дистанцирования для устранения распространения вируса. Но из-за ослабления этих мер в мае 2020 года количество заражений резко увеличилось. 10 сентября 2020 года Израиль перешел в страну с самым высоким уровнем заболеваемости COVID-19. С этого времени началась вторая волна заболевания COVID-19, и тем самым Израиль ввел впервые вторую изоляцию среди всех стран в середине сентября 2020 года [11, р. 519; 15, р. 346-350].

По состоянию на октябрь 2020 года ограничения постепенно устранялись властями, на что последовало увеличение числа случаев коронавирусной инфекции. После правительство стран ввели третью блокаду в январе 2021 года [13, р. 641].

Состояние Южной Кореи, описанное в работе TakKyuh, In-AeSong., на период пандемии характеризовалось тем, что госпитализировались только те пациенты, которые имели серьезные симптомы, такие как пневмония [16]. При этом, ХОБЛ относится к независимому фактору риска более высокой смертности у пациентов с пневмонией [11, p. 519; 17]. Среди примерно 75% всех госпитализированных пациентов с COVID-19 в Корее имели пневмонию и 15% - острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [17].

По состоянию на ноябрь 2021 года в мире подтверждено более 250 миллионов случаев заболевания COVID-19, также насчитывается более 5 миллионов случаев летальных исходов [7, p. 110-121; 17].

На 17 октября 2022 года во всем мире насчитывается 629 959 595 случаев заболевания, из них выздоровело 609 095 874 человек, летальных исходов – 6 571 489 млн. Среди стран по инфицированию пациентов с COVID-19 в тройку лидеров входят: Соединенные Штаты Америки (27,2 млн.), Индия (10,8 мл), Бразилия (9,5 млн.) [17]. При этом активных случаев зарегистрировано 14 292 232, из них 14 253 705 (99,7%) – средней степени тяжести, а 38 527 (0,3%) - тяжелой и критической степени тяжести.

В 2022 году 5% всех летальных исходов произошли в категории беременных. Но при этом, женщины в период гестации составляют лишь 1% от общей численности населения. Более 5,9% пациенток находились в отделениях. Необходимо отметить, что высокий уровень смертности среди беременных женщин был обнаружен во время эпидемий SARS-CoV и MERS-CoV – 19% и 27% соответственно [18].

SARS-CoV-2 непрерывно преобразуется в новые мутации по мере репликации: B.1.1.7 (альфа), B.1.351 (бета), P.1 (гамма), B.1.617. 2 (Delta), и последний вариант B.1.1.529 (Omicron), появившийся в конце 2021 года. Наиболее модифицированный вариант Omicron обладает около пятидесяти мутаций, из которых 32 находятся в шиповом белке [19]. Быстро распространяющийся Омикрон вытеснил более патогенный вариант Дельта и циркулирует по миру с повышенной устойчивостью к нейтрализации моноклональными антителами, сыворотками вакцин и сыворотками выздоравливающих [19, p. 84-94].

ВОЗ сообщает об увеличении случаев коронавирусной инфекции на период с 24 июля по 20 августа 2023 года во всем мире, по сравнению с предыдущими 28 дней. Зарегистрировано увеличение на 63% (1,5 миллиона) новых случаев COVID-19. Но отмечается снижение летальных исходов (более двух тысяч смертей) на 48%. При этом немаловажно, что зарегистрированные случаи недостаточно отражают уровень инфицирования. Причиной этому является сокращение масштабов тестирования и отчетности по всему миру [2; 18, p. 101426].

Больше двух месяцев понадобилось вирусу SARS-Cov-2 для вхождения на территорию Казахстана. 13 марта 2020 года зафиксированы первые два случая COVID-19, завезенные из Германии и Италии [20, 21]. Позже ежедневно регистрировались новые случаи. 26 марта стало известно о первом летальном

исходе в Казахстане [21, с. 12-15; 22]. Если в марте подтвержденные и вероятные случаи были выявлены среди контактных и приезжих лиц, то в апреле – в результате профилактического тестирования. Имеются публикации, авторы которых утверждают, что в апреле-мае большинство заболевших (66%) – это выявленные при проведении скрининга [23, 24]. Согласно данным Worldmeters. info, в первом квартале 2021 года Республика Казахстан занимала 49-е место по числу инфицированных случаев (16 237 случаев на 1 млн. населения). Необходимо отметить, что наше государство находилось выше по списку инфицированных, чем Южная Корея, которая являлась одной из первых зараженных стран. С начала пандемии и на протяжении нескольких месяцев по количеству зарегистрированных случаев в Западно-Казахстанском регионе Казахстана лидируют Атырауская область и Западно-Казахстанская область. Хотя с 20 февраля 2021 года, по сравнению с предыдущими месяцами, наблюдается снижение заболеваемости в Западно-Казахстанской области на 15,7%.

По состоянию на 2022 год в Республике Казахстан, по данным комитета по санитарно-эпидемиологическому контролю города Шымкента подтверждено 1 394 287 случаев заболевания. Всего в стране выявлены выздоровевших – 1 379 442 тыс. человек, летальных исходов насчитывается 13 692 (рисунок 1) [3].

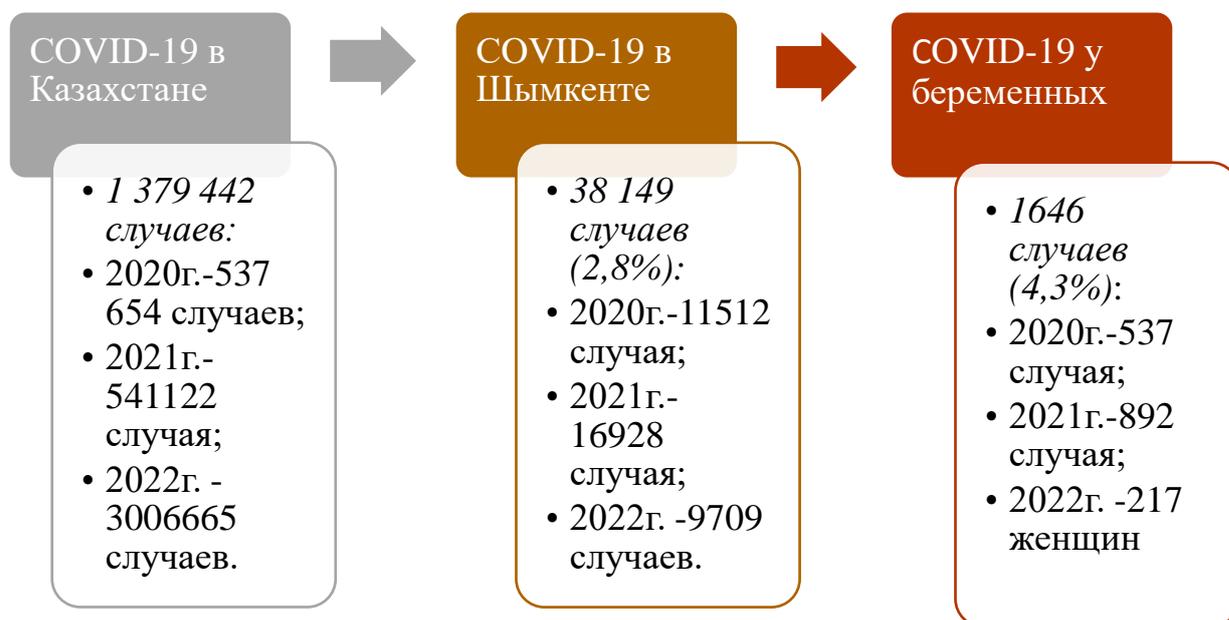


Рисунок 1 – Распределение COVID-19 в Казахстане и Шымкенте

Третий мегаполис республиканского значения, Шымкент обладает следующими статистическими данными за 2022 год по распространению COVID-19: лечение продолжают получать 959 человек (829 КВИ + и 130 КВИ-), из них в стационарах находится – 107 пациентов, на амбулаторном уровне – 852 пациента. Из числа заболевших в тяжелом состоянии и крайней степени тяжести находятся по 3 пациента, на аппарате ИВЛ – 1 пациент. Необходимо

отметить, что за период 2020-2022 годы в нашем городе всего было зарегистрировано 38 тысяч 149 случаев, из которых 1646 беременных: 2020 год-537, 2021 год- 892, 2022 год - 217 женщин [25].

Вопреки огромным вызовам, человечество научилось адаптироваться и принимать меры, чтобы ограничить распространение COVID-19 и предотвратить его негативные последствия. Эта пандемия также подчеркнула необходимость глобального сотрудничества, научного и медицинского развития, а также подняла вопросы об укреплении систем здравоохранения и международных механизмов реагирования на катастрофы.

Человечество все еще сталкивается с вызовами COVID-19, по сей день появляются новые штаммы. Однако развитие и внедрение вакцин и эффективных лечебных препаратов давало надежду на преодоление этой пандемии и создание более стойкой будущей системы здравоохранения. И 4 мая 2023 года ВОЗ объявила о завершении пандемии коронавирусной инфекции.

Таким образом, в США, Бразилии, Индии, Италии, России были выявлены высокие показатели заболеваемости и смертности от коронавирусной инфекции. И Казахстан не уступал другим странам. Новый коронавирус COVID-19 очень заразен и затронул свыше миллиона людей по всему миру, при этом смертность составила от 4 до 22%.

## **1.2 Клинические особенности COVID-19 у беременных**

Интересен патогенез заболевания SARS-CoV-2 инфекции. Он заключается в том, что данный вирус проникает в клетку-мишень через поверхностные рецепторы и сериновую протеазу TMPRSS2, находящиеся на клетках различных органов и тканей. Верхние отделы респираторного и пищеварительного трактов являются входными воротами инфекции, где располагаются рецепторы для SARS-CoV-2 (ACE2 и CD147) и TMPRSS [26].

Исследования, проведенные LiuY. и соавт. показали, что причиной отека, временной гипосмии и дисгевзии являются отек слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки, как и при других ОРВИ [27]. Также, необходимо отметить прилегание SARS-CoV-2 к нервной ткани, тем самым существует возможность проникновения вируса в обонятельные луковицы путем проводящих аксонов [28]. Вирус обладает способностью спускаться в нижние отделы респираторного тракта, инфицируя клетки эпителия, где поражает альвеоциты (АЦ) I и II типов, эндотелиоциты и тканевые макрофаги легких [29]. Диффузное альвеолярное повреждение характеризуется увеличением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны клеток, повышением скорости транспорта жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол, которая приводит к интерстициальному и альвеолярному отеку, осложненному спазмом и тромбозом мелких сосудов.

Механизм возникновения острого повреждения легких (ОПЛ) и острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) заключается в резком нарушении газообмена из-за коллапса альвеол. Согласно данным HuangC и соавт.

заполнение лейкоцитами, эритроцитами и продуктами разрушенных клеток в альвеолах приводит к вышеназванному процессу – коллапсу альвеол [24, p. m1091]. Образуются гиалиновые мембраны, обогащенные фибрином, осуществляющие барьерную функцию, которые блокируют доступ к кислороду к АЦ. Таким образом, формируется своеобразный «физико-химический пневмонит», утяжеляющий состояние пациента и снижающий эффективность искусственной вентиляции легких [30]. В таком случае эффективна экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) крови [31, 32], как при тяжелых формах гриппа А с ОРДС.

Органами – мишенями SARS-CoV-2 являются: пищевод, кишечник, почки, мочевой пузырь, тестикулы, сердце, сосуды, мозг. Интересные исследования LinL., JiangX., в которых указывается, что в эпителиоцитах пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки у пациентов с диареей и симптомами гастроэнтерита обнаружены РНК вируса [33, 34]. Особенностью SARS-CoV-2 является обнаружение вируса в фекалиях даже после исчезновения клинических симптомов и распространение фекально-оральным путем [35, 36]. Китайские ученые доказали, что SARS-CoV-2 реплицируется в почечных канальцах, что является возможной причиной дисфункции почек и острой почечной недостаточности [37, 38]. Также развивается острая сердечная недостаточность, которая возникает из-за прямого поражения кардиомиоцитов и эндотелия крупных сосудов на фоне дыхательной недостаточности и системного воспаления [39, 40].

Были зарегистрированы случаи проникновения в мозг SARS-CoV-2, приведшие к развитию геморрагической некротирующей энцефалопатии несколькими путями (вдоль обонятельного нерва уже на ранних стадиях инфекции; инфицируя эндотелиоциты гематоэнцефалического барьера; используя повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, вследствие «цитокинового шторма») [41-43]. Для коронавирусной инфекции характерна лимфопения. Патогенез обусловлен инфицированием важных Т-лимфоцитов SARS-CoV-2 [44], существенно осложняющее заболевание и повышающий риск летальности у пациентов с низким содержанием CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов [45]. Переход в тяжелые формы COVID-19 связан с полиорганной недостаточностью из-за «цитокинового шторма» (CSS–cytokine storm syndrome) – системной воспалительной реакцией в результате неконтролируемой продукции эндогенных иммуномодуляторов [46, 47].

Начиная с ранней стадии инфекции, регуляторные вирусные белки nsp1 и грб ингибируют продукцию ИФН, а nsp1 и нуклеокапсидный белок N, проникший в ядро клетки-хозяина, блокируют клеточный цикл – в результате резко снижается продукция ИФН инфицированными клетками [37, p. m1091]. Поступающие в зону воспаления макрофаги продолжают продуцировать хемоаттрактанты для мононуклеаров (в первую очередь – ССхемокин 2-го типа (CCL2 – C-Cmotifligand 2), CCL5 (он же – хемокин таксиса Т-лимфоцитов (RANTES–Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted), CCL7 и CCL12), концентрация которых быстро увеличивается. Как следствие,

увеличивается концентрация продуцируемых макрофагами провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ –tumor necrosis factor), интерлейкина 1-го типа класса  $\beta$  (IL-1 $\beta$ –interleukin-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 (он же –СХС-хемокин 8-го типа [CXCL8 –С-Х-Сmotifligand 8]). Благодаря описанной положительной обратной связи, концентрация цитокинов стремительно возрастает и выходит из-под контроля [47, р. 219-221].

Клиническая картина COVID-19 подобна острым респираторным заболеваниям (ОРЗ) с возможными осложнениями. Инкубационный период при коронавирусной инфекции COVID-19 длится от 2 до 7 суток, существует возможность удлинения до 14 суток.

В течении COVID-19 можно выделить следующие клинические варианты: поражения ВДП (ринит, фарингит); поражения НДП (COVID-ассоциированная пневмония); внелегочные COVID-ассоциированные поражения (гастроэнтерит, нефрит, гепатит, миокардит, неврит обонятельного нерва, менингит, энцефалит, полинейропатия др.) [47, р. 219-221].

Первый период болезни или начальный обычно подобен симптоматике ОРЗ, проявляется общеинфекционным синдромом и отсутствием специфических для COVID-19 симптомов. Характерны недомогание, повышение температуры до субфебрильных значений, першение в горле, сухой кашель, редко отмечаются ломота в мышцах и суставах, головная боль.

Систематический обзор, включающий 18 исследований показал, что наиболее характерными симптомами у беременных являются: лихорадка (87,5%) и кашель (53,8%). Кроме того, часто встречаются усталость (22,5%), диарея (8,8%), одышка (11,3%), боль горле (7,5%) и миалгия (16,3%) [45, р. 1798-1800]. Большинство пациентов отмечали временную гипосмию и дисгевзию, но данные симптомы не являются специфическими только для COVID-19. Боль в животе без четкой локализации, тошнота, рвота диарея могут быть первичными, а иногда и оказываются единственными признаками COVID-19. Существуют данные, приведенные ZhengM. и соавт., об изоляции вируса из фекалий [47, р. 219-221].

Клиническая симптоматика среди инфицированных SARS-CoV-2 беременных женщин характеризовалась общими воспалительными проявлениями, но при этом частота развития осложнений в виде пневмонии была значительно выше в сравнении с контролем. Клиническое течение вирусной инфекции осложнялось сопутствующими и характерными для беременности проявлениями в виде анемии различной степени и почечной дисфункцией [48].

При легком течении коронавирусной инфекции COVID-19 период лихорадки короткий, интоксикация слабая, период клинического выздоровления колеблется от 10 до 14 дней после появления симптомов.

При среднетяжелом течении температура тела повышается до 38,5-40,0 $^{\circ}$ C, лихорадка в среднем составляет 10-14 сут. Нарастают симптомы интоксикации, усиливается сухой или со скудной мокротой приступообразный кашель, появляются ощущение заложенности в груди, чувство нехватки

воздуха (больные не могут сделать глубокий вдох), одышка. При аускультации в легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, частота дыхательных движений (ЧДД) 20-22/мин. Признаки гипоксемии, как правило, отсутствуют, насыщение крови кислородом, по данным пульсоксиметрии, составляет 93-95%. При исследовании легких с помощью компьютерной томографии (КТ) на 5-7 сут. от начала заболевания определяются округлые фокусы снижения прозрачности по типу «матового стекла» (облаковидные инфильтраты). В периферической крови в большинстве случаев выявляется лимфопения, в то время как количество других показателей соответствует референс-значениям, концентрация СРБ (С-реактивного белка) более 10 мг/л. При благоприятном течении регрессия изменений в легочной ткани отмечается к 10-12 сут. от начала болезни, однако покашливание и слабость сохраняются еще в течение 2-3 недель.

Для тяжелой формы COVID-19 характерна прогрессирующая дыхательная недостаточность. Диагностическими критериями являются усиление одышки (ЧДД  $\geq$  30/мин), гипоксия, развитие выраженной гипоксемии (SpO<sub>2</sub> < 90%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq$  300 мм рт. ст.) на 5-8 сут., нарастание в течение 24-48 ч площади повреждения легких по данным КТ. Наличие множественных инфильтратов в четырех и более зонах легких ( $\geq$  50% площади поражения) являются крайне неблагоприятным прогностическим признаком из-за развития ОПЛ/ОРДС. Больные ОРДС практически всегда рефрактерны к терапии кислородом. При осмотре выявляется цианоз, тахипноэ, тахикардия, при нарастании нарушения газообмена пациенты ажитированы, в дальнейшем – заторможены, высокий риск развития гипоксемической комы. Значительно ухудшает прогноз развитие синдрома гемодинамической нестабильности вследствие поражения миокарда, перикарда и системной сосудистой воспалительной реакции.

В начале пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 исследования, проведенные американскими и китайскими учеными, установили, что риск перехода в тяжелое течение заболевания у беременных был выше, чем у небеременных [49-51]. Необходимо отметить, что у беременных факторами для перехода в тяжелую форму являются: сопутствующие болезни сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ХСН и др.), сопутствующие хронические заболевания дыхательной системы (ХОБЛ, БА, фиброзные изменения в легких и др.); эндокринопатии (СД, метаболический синдром, ожирение (ИМТ >40) и др.); иммунодефицитные состояния (онкологические, гематологические заболевания и др.); другие тяжелые хронические заболевания (ХБП, печени и др.).

Возрастная группа от 33 до 42 лет и срок от 22- 36 недель беременности также утяжеляют течение коронавирусной инфекции COVID-19 [52]. В ходе исследования установлено, что более тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечается у повторнородящих женщин. Согласно докладу Moore С.А., 15% имели тяжелое течение инфекции, 5% – критическое, 80% –

легкое и среднетяжелое течение, что по данным Всемирной организации здравоохранения, приближается к популяционным показателям [53].

По мнению китайских специалистов из клиники Университета Чжэцзян, состояние, требующее искусственной вентиляции легких, относится к критическому, в котором различают раннюю, среднюю и позднюю стадии в зависимости от оксигенации и комплаенса дыхательной системы [44, р. 533-534; 53, р. 288-294]: ранняя стадия: 100 мм рт. ст. < индекс оксигенации  $\leq$  150 мм рт. ст.; комплаенс дыхательной системы  $\geq$  30 мл/см H<sub>2</sub>O; отсутствие недостаточности функции других органов; средняя стадия: 60 мм рт. ст. < индекс оксигенации  $\leq$  100 мм рт. ст.; 30 мл/см H<sub>2</sub>O > комплаенс дыхательной системы  $\geq$  15 мл/см H<sub>2</sub>O, нарушение функций других органов; поздняя стадия: индекс оксигенации  $\leq$  60 мм рт. ст.; комплаенс дыхательной системы < 15 мл/см H<sub>2</sub>O; диффузная консолидация обоих легких, требующая применения ЭКМО; полиорганная недостаточность; риск летального исхода крайне высок [53, р. 288-294].

Маркерами тяжелого течения являются значительные сдвиги острофазных показателей (СРБ, ферритина, церулоплазмина, прокальцитонина), а также коагулопатических маркеров (D-димера, МНО, АЧТВ, тромбопластина, протромбина), сывороточных ферментов (ЛДГ, КФК, АЛТ, АСТ) и других маркеров, свидетельствующих о развитии синдрома полиорганной недостаточности. Согласно Alfaraj S.H., и соавт. картина периферической крови, характеризуется лейкопенией, которая в большинстве случаев (82%) сопровождается лимфопенией и тромбоцитопенией (36%) [54].

Снижение иммунной реактивности и другие физиологические изменения в гестационный период вызывают повышенную восприимчивость к респираторным заболеваниям, и тяжелую пневмонию у беременных женщин, что может привести к госпитализации в отделения интенсивной терапии и к искусственной вентиляции легких [55]. Как ранее было указано, прогрессирование заболевания, вызванное вирусом SARS-CoV-2 зависит напрямую от проникновения вируса в клетки-хозяева после связывания с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2). ACE2 размножается на клеточных мембранах и обладает тропностью к плаценте на протяжении всего периода гестации. Данное явление является возможной этиологией восприимчивости беременных к COVID-19 [47, р. 219-221]. Расшифровка глубоких молекулярных механизмов патогенеза SARS-CoV-2 у беременных продолжает оставаться важной областью исследований. Сопутствующие заболевания влияют на прогноз острого заболевания и повышенный риск тяжелых симптомов. Около 70% пациентов, которым требуется лечение в отделении интенсивной терапии, имеют сопутствующие заболевания [56].

Согласно последним публикациям, коморбидные пациенты с COVID-19 характеризуются высоким риском тяжести заболевания, поступлением в отделения интенсивной терапии, а также повышенным количеством летальных исходов [57-59]. Среди всех сопутствующих заболеваний среди пациентов с COVID-19 первое место занимает артериальная гипертония. Частота

смертности среди данной выборки составила 58,3% [60]. Следующим сопутствующим заболеванием по частоте является сахарный диабет, а уровень смертности с данной патологией – 49% [61]. Третьей наиболее распространенной сопутствующей патологией среди пациентов является избыточный вес [62-64]. Люди с ожирением склонны к таким заболеваниям, как почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания (тромбоэмболия легочной артерии), заболевания эндокринной системы. J.K. Louie и соавторы (2009) получили данные о связи ожирения не только с фактом необходимости в ИВЛ, но и потребностью в более длительной вентиляции, а также увеличении сроков госпитализации [65, 66]. Это делает ожирение особенно опасным при COVID-19 [62, с. 98-106; 63, р. 145-146; 64, р. 376-378]. Тем более, в период пандемии индекс массы тела населения увеличился, что связано с гиподинамией, возникшей на фоне соблюдения изоляции и строгих карантинных мер, несбалансированного питания, повышением стрессовых факторов.

Из исследования, проведенного KlokFA, KuipMJHA и соавт. видно, что два и более хронических заболеваний наблюдались у 89,3% умерших пациентов ( $p=0,001$ ). При этом, наличие двух и более сопутствующих заболеваний повышает риск летального исхода более чем в 9 раз (ОШ 9,461 [95% ДИ 2,831-31,613]  $p=0,001$ ) [62, с. 98-106; 63, р. 145-146; 64, р. 376-378]. Другим фактором, способствующим увеличению смертности среди беременных с коронавирусной инфекцией, рассматриваются тромбозы и тромбоемболии [64, р. 376-378].

Таким образом, клиническая картина COVID-19 многогранна и имеет свои особенности. Она подобна острым респираторным заболеваниям (ОРЗ) с возможными осложнениями. Коморбидные пациентки относятся к группе риска, более склонны к госпитализации в отделения интенсивной терапии, увеличению сроков госпитализации, летальному исходу. Наиболее характерными симптомами у беременных являются: лихорадка (87,5%) и кашель (53,8%).

### **1.3 Влияние COVID-19 на течение беременности и исходы**

Физиологические изменения во время беременности происходят в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах. Именно эти процессы влияют на уязвимость к воздействию патогенных инфекционных агентов, также присоединение инфекции, что, в свою очередь, затрагивает не только мать, но и плод. Необходимо отметить, что женщины в период гестации, страдающие пневмонией, имеют чаще преждевременные роды, недоношенных детей с низкой массой тела, родоразрешены с помощью операции кесарева сечения. Доказанными факторами риска развития тяжелого острого респираторного синдрома, вызываемого SARS-CoV-2 являются гипертензия и гестационный сахарный диабет, к чему предрасположены лишь беременные [67, 68].

Существуют физиологические иммунологические изменения (рисунок 2. [7, p. 110-111]) в организме беременной женщины.

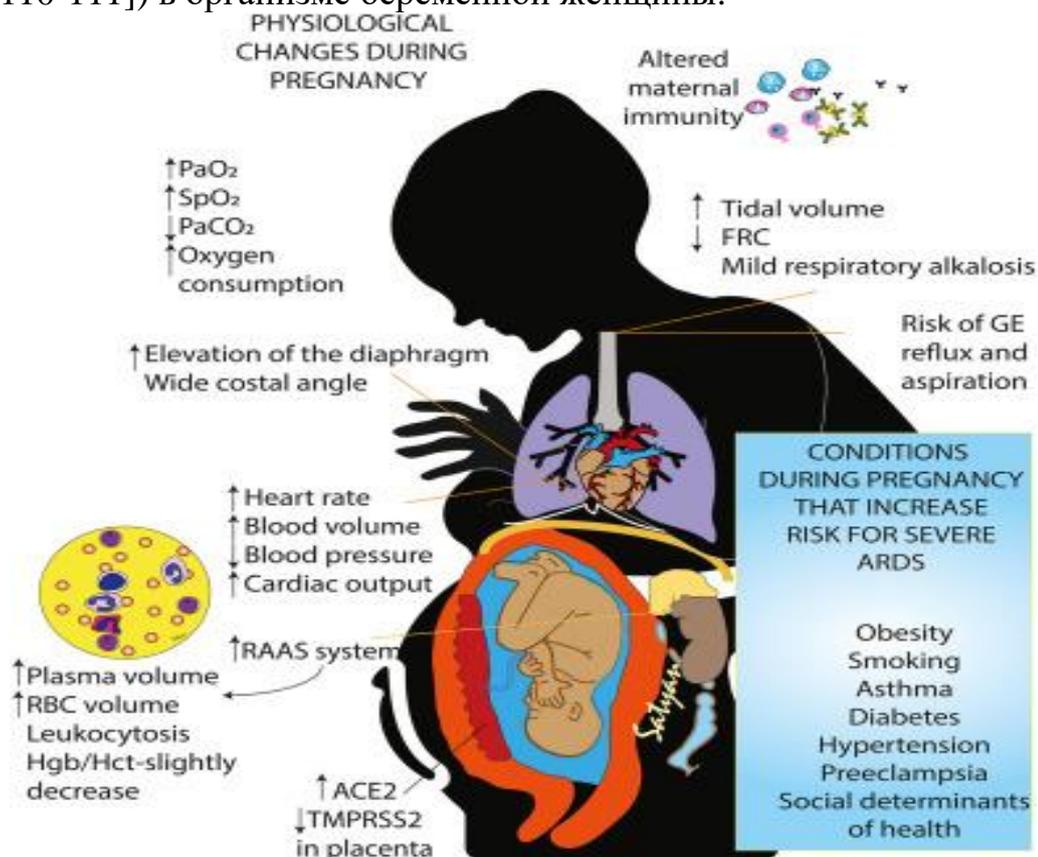


Рисунок 2 – Физиологические изменения во время беременности, которые способствуют нарушению дыхания и предрасположенности к заболеванию легких, вызванному COVID-19

Примечание – Составлено по источнику [18, p. 101426]

Повышение уровня прогестерона. Прогестерон – стероидный гормон, имеющий иммуномодулирующие свойства. Этот стероидный гормон улучшает восстановление легких после повреждений, причиной которых является вирус гриппа. Несмотря на это, в эксперименте у лабораторных мышей с инфекцией гриппа А после лечения прогестероном, левоноргестрелом отмечалось снижение уровня вирусспецифических антител и понижение содержания вирусспецифических CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Также последующее заражение объектов исследования гриппом А приводило к переходу в более тяжелое течение заболевания [68, p. e62-1-e62-8].

В период гестации у женщин определяется сдвиг популяции CD4<sup>+</sup> Т-клеток (с преобладанием Th-2), который имеет возможность изменить клиренс инфицированных клеток при иммунном ответе на вирусные инфекции [67, с. 70-76].

Происходит снижение количества циркулирующих естественных клеток-киллеров. Следовательно, данный процесс приводит к понижению способности организма к очищению от вирусов. При этом в данное время нет доказательств

влияния этого процесса на какие-либо клинические последствия при COVID-19 [68, р. e62-1-e62-8].

Следующим физиологическим иммунологическим изменением является уменьшение количества дендритных клеток в плазме. Дендритные клетки – это гетерогенное собрание антигенпредставляющих клеток костномозгового происхождения. Эти клетки играют важную роль в продукции интерферона I типа, направленного против вирусов. Различные ученые полагают, что дендритные клетки плазмы, полученные от беременных женщин, имеют свойство ослабленного воспалительного ответа на вирус свиного гриппа H1N1. Именно этот факт являлся одной из причин инфицирования беременных во время пандемии H1N1 в 2009 г. [68, р. e62-1-e62-8].

Последние изменения касаются Toll-подобных рецепторов – клеточные рецепторы с одним трансмембранным фрагментом, распознающие консервативные структуры микроорганизмов и активирующие клеточный иммунный ответ. Они играют важнейшую роль в формировании врожденного иммунитета. Коронавирусная инфекция COVID-19 инициирует пироптоз клеток-хозяев и высвобождение ряда эндогенных лигандов DAMPs (молекул, высвобождающие в ответ на повреждение клетки), обеспечивая быструю реакцию клетки, еще более усиливая воспалительный ответ [68, р. e62-1-e62-8].

Наряду с изменениями в иммунной системе происходят и системные физиологические изменения в сосудистом русле. Они характеризуются увеличением объема материнской крови, увеличением частоты сердечных сокращений, ударного объема и, как следствие, увеличение сердечного выброса на 30-50%, снижением сосудистого сопротивления. Трансформация в дыхательной системе проявляется снижением функциональной остаточной емкости и экскурсии грудной клетки.

Беременность – это состояние гиперкоагуляции с повышенным образованием тромбина и усилением внутрисосудистого воспаления. Все указанные изменения в организме беременной позволяют предположить большую уязвимость к COVID-19, чем остальные категории населения [68, р. e62-1-e62-8].

Пандемия коронавируса (COVID-19) создала беспрецедентный контекст глобальной неопределенности, который может привести к неожиданным последствиям для беременных по данным Wenling Y. и соавт. [68, р. e62-1-e62-8]. При изучении влияния COVID-19 течение и исходы беременности показали противоречивые результаты. Некоторая часть исследований указывает на отсутствие повышенного риска самопроизвольных абортов и самопроизвольных преждевременных родов и также на тяжелые материнские и неонатальные осложнения вызванной COVID-19 [69]. Другими словами тяжесть заболевания COVID-19 у беременных аналогична небеременным женщинам по мнению R.A.M. Pierce-Williams и соавт. [70-75]. По данным других ученых (V.M. Savasi, F. Parisi и соавт.) существует связь между беременностью и повышенным риском поступления в реанимацию и

необходимость механической вентиляции по сравнению с небеременными [76-78].

W. Guan и соавт. являются первыми, описавшие когорту пациентов, численностью в 41 человек с пневмонией, вызванной COVID-19. Ученые описали эпидемиологические, клинические, лабораторные и диагностические характеристики, охарактеризировали лечение и исходы. Их исследование показало, что беременные восприимчивы к инфекции и к развитию тяжелой пневмонии наравне с остальными слоями населения. Следовательно, не установлено повышенного риска инфицирования или более тяжелого течения инфекционного процесса у беременных. Последующие исследования с большим количеством пациентов показали аналогичные результаты [76, p. 1708-1719; 77, p. 292-296].

J. Segars и соавт. проанализировали 79 публикаций в таких базах как PubMed и Embase на тему влияния коронавирусных инфекций на репродукцию человека, то есть на мужские и женские гаметы, и на беременность. Гонадотропин-зависимая экспрессия АПФ-2 найдены в яичниках женщин, но по сей день нет доказательств взаимосвязи SARS-CoV-2 и женского гематогенеза.

Коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется более низким уровнем материнской смертности, в сравнении с атипичной пневмонией или ближневосточным респираторным синдромом. Однако некоторые ученые полагают, что у инфицированных женщин с бессимптомным течением заболевания существует возможность респираторных симптомов после родов [70, p. 108651]. Поэтому необходимо врачам всех специальностей иметь в виду бессимптомные формы заболевания. Чаще всего именно они остаются недиагностированными и неучтенными. В исследовании AbuovaG. и соавт. отмечено, что ультразвуковая диагностика показала в 85% случаев олигогидроамнион, преждевременное старение плаценты, кисты плаценты в 27,5%, нарушение кровотока в маточно-плодово-плацентарном кровообращении в 12,5% [78, p. S46]. В последующем больше половины (51,4%) женщин родили в срок. Однако у 48,5% пациенток были преждевременные роды.

Известно, что перенесшие инфекцию COVID-19 беременные находятся в группе высокого риска не только по развитию тяжелого течения инфекции и пневмонии, у них также повышена частота плаценти-ассоциированных осложнений беременности [79]. Плаценти-ассоциированные осложнения беременности относятся к группе больших акушерских синдромов. К ним относятся преэклампсия, преждевременные роды, задержка роста плода [80]. На сегодняшний день существуют публикации, где беременные с пневмонией имеют чаще, чем другая когорта исследования, преждевременные роды, рождаются недоношенные дети с низкой массой тела, выше частота родоразрешения путем операции кесарева сечения [81].

Следующие лабораторные отклонения, характерны для беременных с COVID-19: повышенный уровень печеночных ферментов, тромбоцитопения,

изменения в анализе коагулограммы. При акушерских осложнениях (преэклампсия и HELLP-синдром) встречаются клинические проявления в виде головной боли, почечной недостаточности, судорог. Данные симптомы характерны также для COVID-19. Преэклампсия приводит к повреждению эндотелия, оксидативному стрессу плаценты и состоянию, ведущему к гипертонии и протеинурии. Также наблюдаются эти явления в тяжелых случаях COVID-19 [82-87]. Тщательная дифференциальная диагностика необходима для определения тактики ведения беременной.

Крупный систематический обзор (28 исследований с участием 790 954 беременных женщин, среди которых у 15 524 была диагностирована инфекция SARS-CoV-2) был нацелен на изучение взаимосвязи между инфекцией SARS-CoV-2 во время беременности и риском развития преэклампсии [86, р. 689-692]. Результаты заключались в развитии преэклампсии у беременных с COVID-19 выше на 62% (причем риск повышает как симптомная, так и бессимптомная инфекция). Также необходимо отметить, что SARS-CoV-2 во время беременности увеличивает вероятность развития тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома [86, р. 689-692; 87, р. 189-1-189-9].

Среди возможных рисков развития осложнений после перенесенной инфекции COVID-19 в отечественной и зарубежной литературе отмечены самопроизвольные выкидыши в первом и втором триместрах беременности (частота их ниже, чем при сезонном гриппе), преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, развитие фетоплацентарной недостаточности, задержка развития плода в связи со снижением маточно-плацентарного кровотока при инфекции COVID-19, обострение хронической соматической патологии (заболеваний сердечнососудистой системы, органов дыхания, аутоиммунных процессов, эндокринной патологии), послеродовые кровотечения [88].

Нашими зарубежными коллегами из Эдинбурга на сегодняшний день сделаны следующие выводы в отношении беременности и COVID-19: риск тяжелого течения коронавирусного заболевания (COVID-19) во время беременности может быть выше, чем у населения в целом. Факторы риска развития тяжелой формы COVID-19 во время беременности схожи с таковыми у населения в целом. Тяжелое неонатальное заболевание встречается редко. Дородовое применение кортикостероидов при угрозе преждевременных родов, вероятно, будет безопасным для матери, а применение кортикостероидов при тяжелом материнском заболевании может быть полезным. Клиницисты должны проводить тромбопрофилактику у матерей с COVID-19 для предотвращения возможных тромбозэмболических осложнений. Матерям с COVID-19 рекомендуют кормление грудью, но при этом должны быть использованы средства индивидуальной защиты. Бессимптомный COVID-19 во время беременности, по-видимому, является распространенным явлением, но его клиническое значение не определено. Клиницисты должны помнить о более широких последствиях пандемии, в частности об ограниченном доступе к

услугам в области репродуктивного здоровья, увеличении психического стресса и усилении социально-экономических лишений [89].

Во время эпидемии гриппа H1N1 беременность, роды и послеродовой период считались факторами риска ухудшения течения болезни и возможной причиной материнской смертности [90, 91]. В Бразилии грипп H1N1 был основной причиной косвенной материнской смертности в 2009-2010 годы. Однако, в случае коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и на основе нескольких серий случаев, опубликованных в начале пандемии в 2020 году, из Китая, Европы и США государств, считается, что беременные женщины имеют такие же тяжелые симптомы этого заболевания, как в общей популяции, и не было сообщений о материнских смертей [91, p. 415-425; 92].

Согласно новым данным в Иране и Мексике повышает вероятность повышенного риска материнской смертности от COVID-19; в Бразилии имеются свидетельства 5 материнских смертей из 1947 смертей от COVID-19, в Иране 2 из 3800,4 и в Мексике 2 из 486 [92, p. 106-113; 93]. Следует отметить, что в развивающихся, а не в развитых странах, с высокой рождаемостью и ограниченными ресурсами здравоохранения повышен риск материнской смертности из-за COVID-19 [92, p. 106-113; 93, p. 246-249]. Также существует крайняя необходимость соответствующих мер для адекватного дородового и послеродового ухода.

Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) выпустил свои обобщенные данные и рекомендации по влиянию инфекции COVID-19 на беременность, плод, рекомендации по вакцинации беременных и кормящих, по уходу матерями с положительным анализом на COVID-19 за новорожденными. Так, несмотря на то что беременные женщины с COVID-19 чаще нуждаются в пребывании в отделении интенсивной терапии, общий риск развития тяжелого течения заболевания и смерти у беременных женщин невелик. Беременные женщины с отягощенным соматическим статусом (с нарушением жирового обмена, гестационным сахарным диабетом и т.д.) имеют более высокий риск развития тяжелого течения COVID-19, чем небеременные женщины с этими же заболеваниями [94-99].

Беременные латиноамериканского происхождения и негроидной расы чаще заболевают и умирают от COVID-19 из-за социального, медицинского и экономического неравенства.

Влияние вируса на плод до сих пор остается объектом многочисленных дискуссий и исследований, есть данные о том, что у женщин с COVID-19 выше риск преждевременных родов; прямое тератогенное влияние на развивающийся плод не доказано. В послеродовом периоде мать, имеющая положительный тест на COVID-19, может контактировать со своим ребенком при соблюдении определенных мер профилактики (другие члены семьи, имеющие положительный тест на COVID-19, должны быть в изоляции от новорожденного): это мытье рук мылом или спиртосодержащим дезинфицирующим средством (не менее 60% спирта) не менее 20 с до контакта с новорожденным; контакт с новорожденным в маске в течение всего

времени изоляции и далее еще 2 нед. ACOG не рекомендует надевать маску на новорожденного и ребенка до 2 лет, так как это может увеличить риск синдрома внезапной смерти или привести к удушению ребенка.

Одно из исследований, проведенных в Великобритании, показало, что большинство из обследованных 427 беременных женщин, госпитализированных с коронавирусной инфекцией с 1 марта по 14 апреля 2021 года, находились либо на поздней стадии второго триместра, либо в третьем триместре [100]. У беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19, возможно молниеносное развитие критического состояния на фоне довольно стабильного течения заболевания [101].

По данным китайских ученых, основанных на ограниченном количестве случаев, COVID-19 у беременной и роженицы может сопровождаться преждевременными родами, развитием дистресс-синдрома у плода, тромбоцитопенией и нарушением функции печени у новорожденного [101, р. 51-59]. Основные осложнения, связанные с беременностью, о которых сообщалось, включают: более высокий риск преждевременных родов, мертворождения, преэклампсии, задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и дефектов развития у новорожденных [19, р. 84-94].

В исследовании представлены доказательства значительного влияния распространенности избыточного веса/ожирения на рост заболеваемости/смертности от COVID-19 [69, р. 255-259]. Результаты другого исследования показывают, что ИМТ в пределах нормы (от 18,5 до 24,9) имели 19 (20,7%) из 92 беременных, 73 пациента (79,3%) с избыточной массой тела, при этом ожирение (ИМТ>30) -у 27 (29,3%), причиной которого, вероятно, явилась гиподинамия, возникшая на фоне соблюдения изоляции и строгих карантинных мер, несбалансированное питание [102].

Высокий уровень преждевременных родов при кесаревом сечении вызывает беспокойство. Кесарево сечение, как правило, было плановым хирургическим вмешательством, и разумно задаться вопросом, было ли оправдано кесарево сечение для беременных с коронавирусной болезнью 2019 года. Коронавирусное заболевание 2019 года, связанное с дыхательной недостаточностью на поздних сроках беременности, безусловно, создает сложный клинический сценарий [103].

Профессиональные сообщества, такие как Итальянский совет по здравоохранению [104], Английский Королевский колледж акушеров и гинекологов [105-109], и Общество Медицина матери и плода, взяли позицию, что COVID-19 не является контра-показанием к вагинальным родам. Причиной этому является отсутствия наличия вертикальной передачи коронавирусной инфекции COVID-19 плоду. Однако во время пандемии большинству рожениц было проведено плановое и экстренное кесарево сечение вскоре после постановки диагноза [107, р. 100107].

Большое количество преждевременных родов соответствует национальным данным, где сообщалось о частоте преждевременных родов у 75% беременных женщин с COVID-19 в критическом состоянии [110].

Беременные и родильницы с COVID-19, госпитализированные в отделения интенсивной терапии, подвержены риску материнской смерти, даже при отсутствии исходных сопутствующих заболеваний [110, p. 100-133; 111].

Материнская смертность остается одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Более детальное понимание основных причин материнской смертности поможет нам выявить области, где необходимы дальнейшие улучшения и разработка мер для ее предотвращения [111; 112-119].

Структура материнской смертности варьирует в различных регионах и странах. Важно отметить, что большинство случаев материнской смертности связано с предотвратимыми причинами. Наиболее распространенными причинами материнской смертности являются:

- осложнения родов и аборт: неправильное управление или отсутствие медицинского наблюдения во время родов или абортов может привести к осложнениям, которые могут стать причиной смерти матери. К ним относятся кровотечение, инфекции, выкидыши и другие осложнения;

- репродуктивные нарушения: некоторые матери могут иметь репродуктивные нарушения, которые могут способствовать развитию осложнений и повышенному риску смерти во время беременности и родов;

- инфекции и заболевания: некоторые инфекции, такие как малярия, ВИЧ и грипп, могут иметь серьезные последствия для беременных женщин, особенно если у них уже есть заболевания или ослабленный иммунитет;

- отсутствие доступа к качественной медицинской помощи. К сожалению, отсутствие доступа к качественной медицинской помощи остается одной из основных причин материнской смертности. Многие женщины в развивающихся странах сталкиваются с проблемой недостатка медицинских услуг, включая плохую инфраструктуру, ограниченные ресурсы и низкую осведомленность о здоровье [111; 112, p. 292-296; 113, p. 501-502; 114, p. S3-S7; 115, p. 105-1-105-4; 116, p. 276-294; 117, p. 2455-1-2455-10; 118, p. e303-e318; 119, p. 10-17].

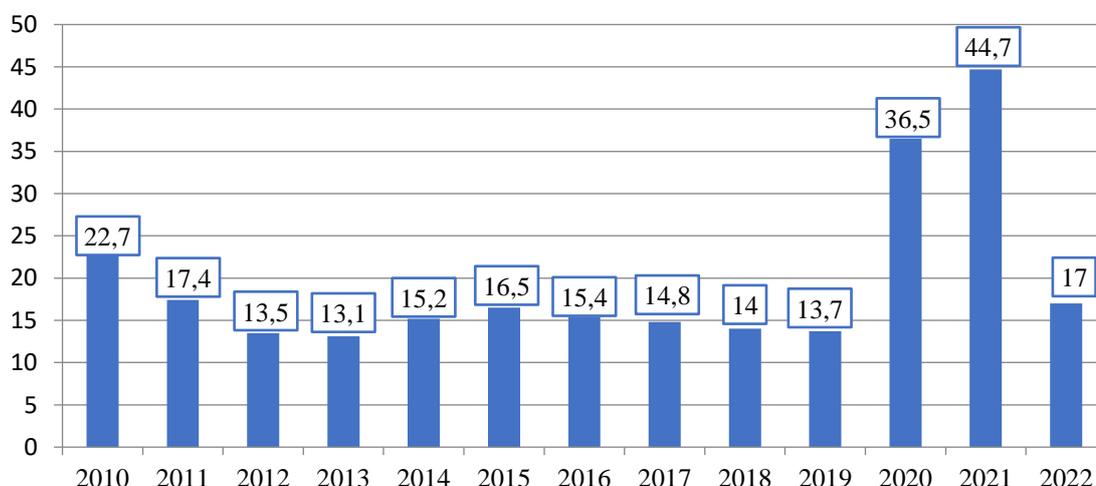


Рисунок 3 – Коэффициент материнской смертности за 2010-2022 годы

На рисунке 3 представлен коэффициент материнской смертности на 100 000 родившихся живыми за период с 2010 по 2022 годы в Казахстане. Наибольшие показатели (44,7 и 36,5) приходились на 2020-2021 годы соответственно, то есть на период пандемии [111].

В городе Шымкенте за 2018 год коэффициент материнской смертности составлял 19,6 на 100 000 родившихся живыми. В 2019 – уменьшился в 2,76 раза (составил 7,1 на 100 000 родившихся живыми). В годы пандемии показатель материнской смертности резко увеличился: в 2020 году в 2,71 раза (53,3 на 100 000 родившихся живыми), а в 2021 году - в 2,29 раз (44,9 на 100 000 родившихся живыми). В 2022 году, когда в мире и в том числе в Казахстане преобладал Омикрон штамм вируса SARS-CoV-2, произошло снижение показателя МС в 3,5раза (16,1 на 100 000 родившихся живыми) по сравнению с неблагоприятным предыдущим годом [111].



Рисунок 4 – Структура причин материнской смертности в Казахстане за 2020 год

Структура причин материнской смертности в Казахстане за 2020 год представлена на рисунке 4. К основным причинам материнской смертности относятся: экстрагенитальные заболевания (77%), гестозы (преэклампсия, эклампсия) (6,1%), акушерские кровотечения (5,5%), разрыв матки (3,5%), аборты (2,5%), сепсис (1%), и прочие причины (4,4%). Особого внимания заслуживают экстрагенитальные заболевания (77%), являющиеся основной причиной материнской смертности за 2020 год. Во время пандемии также в структуре материнской смертности по причинам занимали главное место экстрагенитальные заболевания. При этом на коронавирусную инфекцию COVID-19 приходилось 80 % из всех экстрагенитальных заболеваний, являющихся причинами материнской смертности [111].

В 2000-2002 годы среди причин материнской смертности не были зарегистрированы экстрагенитальные заболевания (рисунок 5). В 2003 году ЭГЗ среди причин материнской смертности составили 12,5%. Далее, ежегодно

показатель ЭГЗ постепенно повышался, достигнув максимума в 2009-2010 и 2011 годах (48,9, 47, 46,2% соответственно). В 2012, 2013 годы наблюдался некоторый их спад (26,5 и 29,8% соответственно). С началом пандемии COVID-19 в 2020 году был зарегистрирован резкий подъем материнской смертности по причине именно экстрагенитальных заболеваний и их доля составила 77% [111].

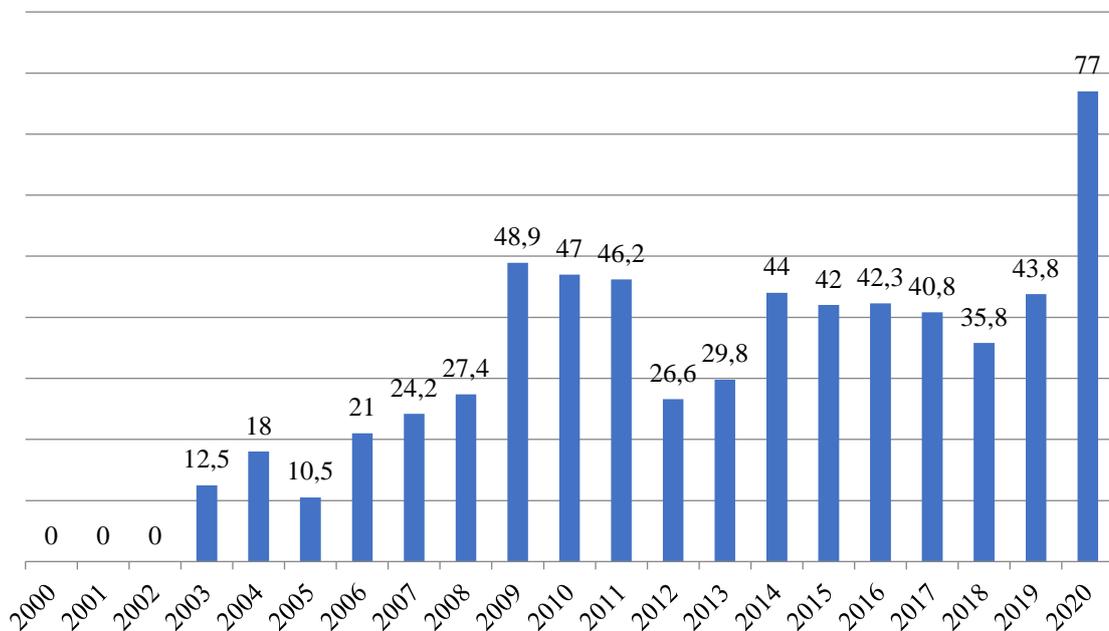


Рисунок 5 – Экстрагенитальные заболевания как причина материнской смертности за период 2000-2020 гг.

По мнению различных авторов, беременные с инфекцией SARS-CoV-2 и COVID-19 во втором или третьем триместре склонны к сердечно-легочным осложнениям и при наличии исходных сопутствующих заболеваний имеют риск смерти [113, р. 501-502; 114, р. S3-S7; 115, р. 105-1-105-4; 116, р. 276-294; 117, р. 2455-1-2455-10; 118, р. e303-e318; 119, р. 10-17]. При рассмотрении иранского исследования о материнской смертности имеет 2 ключевые отличительные особенности. Во-первых, это серия случаев, в которых сообщается о смерти беременных женщин в последнем втором или третьем триместре беременности с тяжелой формой COVID-19 в течение 30-дневного интервала в Иране. Напротив, Breslinetal [120] сообщили обо всех исходах (n=43) SARS-CoV-2-позитивных беременностей в течение 2 недель из их парных дочерних больниц, треть из которых были бессимптомными и были диагностированы с помощью универсального контрольного тестирования при обычной акушерской госпитализации [121-125]. Во-вторых, все субъекты родили (или умерли со своими скоро живущими плодами внутриутробно); в других сериях случаев 22% неродившихся беременных на момент составления отчета содержали только разрозненные данные о материнских исходах. Более длительное наблюдение может иметь важное значение для выявления случаев

тяжелых материнских исходов, поскольку большинство наших пациенток умерли через несколько дней или недель после появления начальных симптомов и часто в послеродовом периоде [121, р. 1846-1847; 122, р. 559-563; 123, р. 499; 124, р. 722-724; 125, р. 844-845].

Существуют дополнительные характеристики пациентов в этой серии случаев, которые отличаются друг от друга, но вряд ли будут мешать сообщениям о смертности, связанной с SARS-CoV-2. Пять беременных были в возрасте 35 лет и старше, причем 2 из этих 5 были в более старшем материнском возрасте (> 40 лет). Однако 2 из 9 оставшихся в живых были в возрасте 35 лет и старше. Наблюдается статистически значимое различие в среднем возрасте матери в серии случаев по сравнению со всеми другими (средний возраст матери  $36,7 \pm 7,3$  года против  $30,3 \pm 3,6$  года,  $P < 0,001$ ); клиническая значимость этой разницы неизвестна [121, р. 1846-1847; 122, р. 559-563; 123, р. 499; 124, р. 722-724; 125, р. 844-845]. Ни один пациент в серии не имел ранее существовавших сопутствующих заболеваний выше исходного популяционного риска. Наконец, у всех женщин при поступлении артериальное давление было нормальным, за исключением коморбидного диагноза преэклампсии. Считается маловероятным, что качество оказанной акушерской помощи является источником этих расхождений в исходах, поскольку коэффициент материнской смертности в Иране, по данным ВОЗ, ниже, чем в Китае (16 против 19,6 на 100 000)

Задержки с представлением или занижение данных, наряду с неслучайной систематической ошибкой отбора, могут способствовать этим различиям при первом проходе. На оценку эпидемиологических характеристик, включая соотношение случаев и летальных исходов, в ходе пандемии может повлиять правильная (тип I) цензура и предвзятость в установлении 29. Пандемия CoV-2 может привести к недооценке риска смерти в эпицентрах эпидемии даже в пределах одной страны (правая цензура). Необходимо подчеркнуть, что большие доверительные интервалы верхнего предела всегда будут сопровождать небольшие серии случаев с нулевой смертностью, и это может дополнительно привести к ложной уверенности в отношении риска смерти в ранней отчетности [121, р. 1846-1847; 122, р. 559-563; 123, р. 499; 124, р. 722-724; 125, р. 844-845; 126, 127].

#### **1.4 Лечение COVID-19 у беременных**

Лечение COVID-19 существенно осложняется отсутствием единого общепринятого протокола лечения различных клинических форм этого заболевания. Бурный поток публикаций, как в медицинских изданиях различной степени авторитетности, так и в средствах массовой информации, подчас не брезгующих откровенным «пиаром», объясняют появление множества малодоказательных препаратов, применение которых даже в терапии «off-label» вызывает сомнения у медицинского сообщества. Тем не менее, появление новых данных и их оперативный метаанализ позволяет охарактеризовать стратегию терапии с минимальным количеством ошибок [85,

р. 1750-1764]. Опубликованные результаты применения ряда лекарственных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, в связи, с чем применение таких препаратов допустимо только по решению врачебной комиссии в установленном порядке при условии, что возможная польза для пациента превысит риск.

Нынешняя пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) поставила новые задачи в лечении лиц с хроническими заболеваниями [128-130].

Результаты исследования, опубликованные в американском журнале акушерства и гинекологии показали более высокие показатели выздоровления беременных, чем у небеременных в программе использования из соображений сострадания для взрослых (92% против 62%) [131], хотя две популяции были разными: беременные были значительно моложе (средний возраст 33 года). Необходимо отметить, что наблюдается повышенный уровень аминотрансфераз у пациентов с тяжелой формой COVID-19 до лечения [132, 133].

Учитывая последние данные о том, что беременные с COVID-19 чаще попадают в отделение интенсивной терапии и нуждаются в инвазивной вентиляции по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста, исследователи на научной площадке приводят убедительное обоснование для включения беременных женщин в клинические испытания и программы доступа по ремдесивиру [134-136].

Ремдесивир (GS-5734) – аналог нуклеотида, снижающий репликацию SARSCoV-2 *in vitro* посредством селективного ингибирования вирусной РНК-зависимой полимеразы, которую использует SARS-CoV-2 для размножения в клетках-хозяевах [137, 138]. Было доказано Williamson B.N. и соавт., что у инфицированных SARS-CoV-2 обезьян лечение ремдесивиром улучшило течение заболевания и снизило поражение легких [139].

В исследовании D.D. Smith и соавторов адаптивного лечения COVID-19 (ACTT-1) у небеременных женщин с тяжелой формой COVID-19 ремдесивир в течение 10 дней превосходил плацебо по сокращению времени выздоровления. Наряду с ним рандомизированное исследование фазы 3 (GS-US-540-5773) показало, что 5 дней приема ремдесивира имеют сходные результаты как и 10 дней лечения [140, 141]. На основании этих данных Управление по лекарственным средствам для лечения взрослых и детей США выдано разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях (EUA) противовирусного препарата ремдесивир для лечения больных с тяжелым течением COVID-19 [142, 143].

С 5 августа 2021 года в Республике Казахстан беременным в качестве этиотропного препарата назначается ремдесивир внутривенно по схеме 200 мг в 1-й день, затем 100 мг ежедневно, курс 5 дней. Препарат рекомендуется к применению на основании данных международного опыта, а также результатов, полученных на группе взрослых пациентов учеными Республики Казахстан (Giniyat A.G. и соавт.) [144, 145]. Данное лекарство входит в лист назначения решением врачебного консилиума, при условии, когда

потенциальная польза препарата превышает потенциальные риски для пациента.

Показаниями для назначения ремдесивира являются: тяжелое течение COVID-19, наличие факторов риска прогрессирования, кислорода (инсуффляция, высокопоточная оксигенотерапия, НИВЛ), сроки до 12-14 дней от начала заболевания [144, р. 6-14]. Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) показало, что терапия ремдесивиром у беременных с лихорадкой Эбола безопасна и не имеет значительных побочных эффектов [145, р. 2293-2302]. Использование этого противовирусного препарата при средней и тяжелой форме COVID-19, требующей оксигенации, показало положительный результат. По данным разных авторов, среди беременных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 применение ремдесивира в течение 5 дней приводит к клиническому улучшению течения COVID-19 средней тяжести [122, р. 559-563], что согласуется с данными в общей популяции [146-148]. Согласно исследованию отечественных авторов явной эффективности препарата проследить не удалось; противовирусный препарат продемонстрировал хорошую переносимость, не было случаев отмены [149].

Применение кортикостероидов снижает смертность пациентов с COVID-19, что подтверждается в исследовании RECOVERY [150]. Дексаметазон 6 мг или эквивалентная доза альтернативных глюкокортикоидов рекомендуется в международных протоколах для терапии коронавирусной инфекции средней и тяжелой степени в течение 10 дней.

Также применяли для лечения COVID-19 Хлорохин и Гидроксихлорохин, которые ранее были известны как противомаларийные препараты и обладают противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. Р. Colson с соавт. (2020) выдвинул предположение об эффективности Хлорохина против SARS-CoV-2, основываясь на ранее описанной способности этого химиопрепарата ингибировать в экспериментах *in vitro* репродукцию ряда коронавирусов: SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV229E, HCoV-OC43, FIPV (AlphaCoV1). М. Wang с соавт. (2020) и Х. Yao с соавт. (2020) продемонстрировали активность хлорохина против SARSCoV-2 на модели клеточной линии VeroE6.

В период эпидемии COVID-19 в Китае неоднократно представлялось описание эффективности применения Хлорохина в дозе 500 мг 2 раза в день при отсутствии побочных реакций [151]. Авторы не обосновывают дозировку, поэтому она требует уточнения. Фармакокинетическое моделирование и оценка сравнительной активности Хлорохина и Гидроксихлорохина в легких позволили установить более высокую эффективность второго из этих препаратов по отношению к SARS-CoV-2 [85, р. 1750-1764; 87, р. 189-1-189-9]. Полученные данные позволили исследователям рекомендовать Хлорохин и Гидроксихлорохин для терапии COVID-19.

Поскольку период выведения указанных препаратов составляет около 40 сут., то короткие курсы терапии должны обеспечить их присутствие и в более поздние сроки [152]. Р. Gautret с соавт. (2020) опубликовали опыт применения Гидроксихлорохина для терапии COVID-19 в дозировке 200 мг внутрь каждые

8 ч. В исследовании участвовали 36 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, из которых 20 человек получали Гидроксихлорохин, а 16 составляли контрольную группу. У всех пациентов проводили оценку вирусной нагрузки в носоглоточных смывах с помощью ОТ-ПЦР в течение 6 сут. Гидроксихлорохин достоверно ( $p < 10^{-3}$ ) способствовал снижению вирусной нагрузки в носоглотке [153]. В группе из 6 пациентов был добавлен Азитромицин, и у них снижение вирусной нагрузки была достоверно выше (6/6, 100%) по сравнению с группой, получавшей только Гидроксихлорохин (8/14, 57%). Вместе с тем, учитывая недостаточное число обследованных, отсутствие выраженной динамики

Методом профилактики инфицирования COVID-19 является вакцинация беременных. Вакцинация во время беременности и планирование беременности во время пандемии коронавирусом, по мнению экспертов АСОГ, являются личным выбором каждой женщины или семейной пары. Эксперты АСОГ настаивают на включении беременных и кормящих женщин в клинические испытания вакцин. Кормящим женщинам АСОГ рекомендует проведение вакцинации против COVID-19 без отлучения от грудного вскармливания. В качестве прегравидарной подготовки также рекомендуется проведение вакцинации. Медицинские эксперты продолжают утверждать, что вакцины против COVID-19 не влияют на фертильность [154].

Врачи-акушеры-гинекологи сегодня во всем мире призывают на этапе планирования беременности или до проведения вспомогательных репродуктивных технологий (за 3 предшествующих месяца) задуматься о вакцинации, особенно женщинам групп высокого риска. Другого способа противостоять этой сложной, тяжелой инфекции на данный момент не существует, отсутствует специфическое эффективное лечение, происходит мутация вируса, крайне важно формирование коллективного иммунитета [155].

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика пациентов

В соответствии с целью и задачами исследования было изучено влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение беременности в условиях города Шымкента. Исследование проводилось на базе городской инфекционной больницы, городского инфекционного центра, городского перинатального центра города Шымкента. Исследование было когортным, неинтервенционным, клиническим.

Исследовательская работа была одобрена этическим комитетом АО «Южно-Казахстанская Медицинская Академии» от 21.11.2020 г., согласно установленным протоколам Хельсинской декларации от 1964 г. Заключение этической комиссии отражено в протоколе №1 от 16.03.2021 г. Все добровольцы были включены в исследование после подписания информированного согласия. Основывались на протоколах «Коронавирусная инфекция у беременных, рожениц и родильниц» и «Коронавирусная инфекция у взрослых» [143].

Нами ретроспективно проанализированы истории болезни женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19, получавших лечение в вышеперечисленных стационарах, с декабря 2020 по февраль 2022 года (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение исследуемых пациенток по годам

Года	Основная группа (беременные с COVID-19) n=410	Контрольная группа (небеременные с COVID-19) n=361
2020	60	43
2021	254	214
2022	83	104
Всего	410	361

Рисунок 2 представляет дизайн проведенного исследования. Необходимое число исследуемых для проведения изучения клинических проявлений, частоты и характера осложнений коронавирусной инфекции COVID-19, было определено по формуле Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 80% и уровне значимости 0,05). Подставляя в формулу значение минимальной клинически значимой частоты осложнений, исходов, сравнительной разницы изменений гемостаза, показателей цитокинового шторма, определенные по данным пилотного исследования с участием 16 пациенток, равной 0,6, значение стандартного отклонения, равного 1, был рассчитан минимальный объем каждой из сравниваемых совокупностей. Он составил в каждой группе по 75 человек.

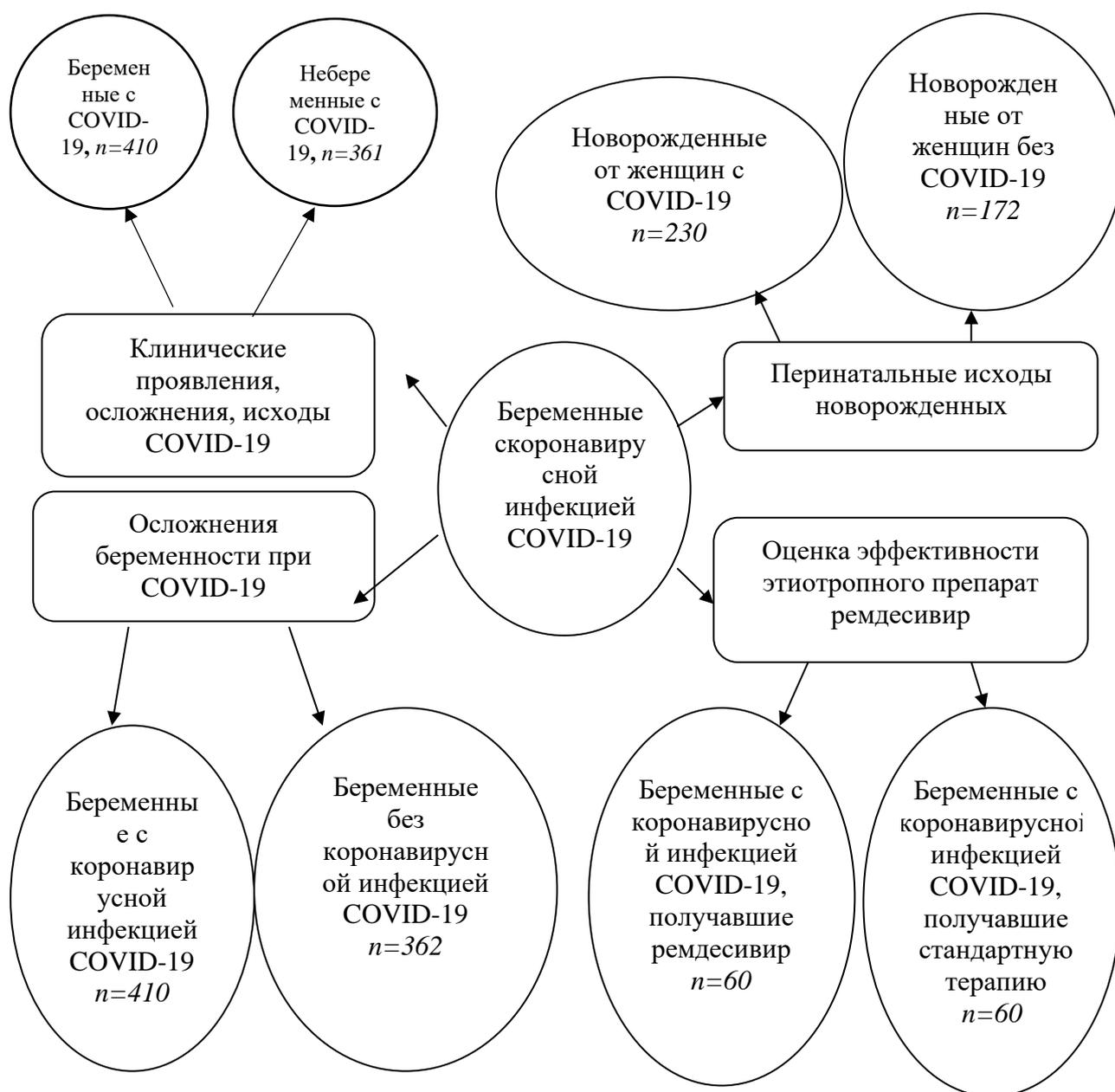


Рисунок 2 – Схема исследуемых пациентов

Для решения первой задачи докторской работы пациентки были разделены на две группы: основную (беременные с COVID-19,  $n=410$ ) и контрольную (небеременные с COVID-19,  $n=361$ ). Согласно критериям включения в исследование, пациентки сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту (выборку составляли женщины репродуктивного возраста), сопутствующим заболеваниям (отсутствовали пациентки с онкологическими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями, тяжелой экстрагенитальной патологией), были казахской популяции. В основной группе среди исследуемых 12,2% ( $n=50$ ) женщин находились в первом триместре (1-12 недель), во втором триместре (13-28 недель) - 29,7% ( $n=122$ ), и большая часть (58,1% ( $n=238$ )) женщин находилась в сроке 29-40 недель.

Первородящих среди исследуемых основной группы было 18,5% ( $n=76$ ). Повторнородящих женщин – 81,5% ( $n=335$ ). Из повторнородящих женщин

имели 2 беременность – 15,1% (n=62) пациенток; 3-ю – 22,9% (n=94) женщин; 4-ю – 18,8% (n=77); 5-ую – 18,0% (n=74); 6-ю – 2,7% (n=11); 7-ю – 2,4% (n=10), 8-ю – 1,2% (n=5), 9-ую – 0,2% (n=1).

В эпидемиологическом анамнезе положительный ПЦР результат получен у 69,1% больных (n=284), а отрицательный однократный ПЦР результат – у 30,9% (n=127). Данная категория пациенток была обследована на повторный ПЦР-анализ мазка, бронхоальвеолярного лаважа. Имели контакт с COVID-19 больными 293 беременных, что составило 71,4% выборки; с больными коронавирусной инфекции не контактировали 28,6% пациенток (n=85).

Для изучения осложнений беременности при коронавирусной инфекции COVID-19 нами ретроспективно исследованы истории беременных с коронавирусной инфекцией и без COVID-19. Для определения объёма выборки использовалась формула Лера. Нами задана мощность исследования 80% и уровень значимости 0,05. Необходимое число исследуемых для проведения сравнения между двумя группами для выявления частоты осложнений использовались данные пилотного исследования с участием 14 пациенток (стандартное отклонение - 1,5). Минимальный объем каждой из сравниваемых групп составил 78 человек.

Все исследуемые разделены на 2 группы (рисунок 2):

1. Основная группа – беременные с коронавирусной инфекцией COVID-19 (n=410).
2. Контрольная группа – беременные без коронавирусной инфекции COVID-19 (n=362).

С целью выявления перинатальных исходов у женщин с COVID-19 нами исследованы 58,1% (238) женщин, находившиеся в третьем триместре беременности. Объем выборки, рассчитанный с помощью формулы Лера (стандартное отклонение - 1,5) составил 84 участника в каждой группе ходе исследования зарегистрировано 8 случаев антенатальной гибели плода. Следовательно, нами проанализированы выписки 230 новорожденных, родившихся в городском перинатальном центре города Шымкента, и оценены по следующим параметрам: вес, рост, доношенность, шкала Апгар, исход (выписан домой/перевод в отделение новорожденных).

Исследуемые были разделены на 2 группы: основную (n=230) – новорожденные от матерей с подтвержденным ПЦР на SARS-COV-2; контрольную (n=172) - от матерей без коронавирусной инфекции COVID-19 (рисунок 2).

Также изучены ближайшие отдаленные последствия коронавирусной инфекции путем выявления особенностей катамнеза беременных женщин, перенесших COVID-19. Данный вопрос был разрешен при помощи проведения опросника-анкеты среди пациентов (Приложение Г). Основными принципами создания опросника-анкеты были логичность, лаконичность и учет особенностей потенциальной аудитории, другими словами, вопросы должны соответствовать цели исследования. Они сформулированы таким образом,

чтобы вопросы были понятны потенциальным респондентам, которые в свою очередь дали адекватные ответы.

Количество вопросов варьировало от 6 до 14. Вопросы были открытыми, для удобства респондентов представлены 2-4 варианта ответов, что ускоряет процесс выбора ответа. Опросник-анкета имеет 4 обязательных вопроса и 10 необязательных, что дает свободу альтернативы беременной. Время заполнения анкеты длилось от 5 до 10 минут. Для создания опросника-анкеты использовалась программа Google-форма.

Опрос респондентов проходил в режиме онлайн, сопровождался телефонным звонком. Онлайн опрос осуществлялся при помощи мессенджера What'sApp, на который направлялась ссылка. По этой ссылке открывался опросник-анкета через Google-форму, которая является анонимной.

Для изучения оценки эффективности противовирусного препарата ремдесивир нами проведен ретроспективный анализ 120 историй беременных с тяжелой и крайне тяжелой формой коронавирусной инфекции. Женщины получали лечение согласно клиническому протоколу в Городском инфекционном центре города Шымкента в 2021-2022 гг.

Критерии включения: наличие у беременных подтвержденных и вероятных случаев коронавирусной инфекции, тяжелое и крайне тяжелое течение, применение препарата ремдесивир в качестве этиотропного лечения.

Критерии исключения из исследования: беременность без коронавирусной инфекции COVID-19, легкая и средняя степень тяжести заболевания у беременных.

С 5 августа 2021 года в нашей стране женщинам во время беременности, страдающим коронавирусной инфекцией COVID-19, по жизненным показаниям в качестве этиотропного препарата назначался Ремдесивир. Схема назначения, следующая: внутривенно 200 мг в 1-й день, затем 100 мг ежедневно, курс 5 дней. Рекомендация данного этиотропного препарата основана на данных международного опыта. Также учтены результаты, полученные на группе взрослых пациентов учеными Республики Казахстан (Giniyat A.G и соавт.) [144, p. 6-14; 155, p. 1-5]. Противовирусный препарат ремдесивир назначается решением врачебного консилиума, при условии, когда потенциальная польза препарата превышает потенциальные риски для пациента.

К показаниям для назначения ремдесивира относятся: тяжелая и крайне тяжелая форма коронавирусной инфекции COVID-19, сроки до 12-14 дней от начала заболевания, присутствие факторов риска прогрессирования (инсуффляция, НИВЛ, высокопоточная оксигенотерапия) [144, p. 6-14; 155, p. 1-5].

Были исследованы 2 группы пациенток (рисунок 2):

1. Основная – женщины, получавшие дополнительно к стандартной терапии в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц» препарат ремдесивир в дозе 200 мг внутривенно в 1-й день, затем 100 мг внутривенно ежедневно, курс 5 дней;

2. Контрольная (2-я группа) – пациентки, получавшие стандартную терапию в соответствии с вышеназванным протоколом.

Заданная мощность исследования - 80% и уровень значимости - 0,05 применены для определения объёма выборки. По формуле Лера выборка составила 45 человек. В нашем исследовании в каждой группе находились по 60 женщин.

В качестве критериев эффективности лечения ремдесивиром у беременных с COVID-19 нами оценивались: сроки нормализации температуры, улучшение показателя частоты дыхания, субъективное уменьшение одышки, кашля, головной боли, снижение ломоты в теле,

## **2.2 Методы исследования**

Клинические исследования проводились согласно клиническому протоколу диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц» от 5 августа 2021 года. Клиническая диагностика основывалась на данных субъективного и объективного методов обследования пациентов: анамнез, жалобы, анализ медицинских карт больных, находящихся на стационарном лечении по форме 003/у, 003–2/у.

Общепринятые клинические и лабораторные методы исследования (жалобы, сбор анамнеза, объективное исследование статуса пациента, определение показателей периферической крови, состояния системы свертывающей системы крови и основных биохимических тестов (ЛДГ, АЛТ, АСТ)) были приняты для постановки диагноза COVID-19.

Основные гематологические показатели такие как: подсчет количества эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, СОЭ и лейкоцитарной формулы, проводились лабораторными методами.

Состояние плазменного звена гемостаза оценивали рутинными стандартизированными тестами (время свертывания крови по Ли-Уайту (ВСК), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрация фибриногена (Фг)).

Для подготовки проб и проведения лабораторных исследований состояния гемостаза использовались коагуло-агрегометры Солар-2110 и LA230-2 (НПО БИОЛА), гематологический анализатор «Cobas Micros-18», электрофотометры КФК-2МЦ и КФК-3, термостат ТПС, микроскопы (бинокулярный и с цифровой фотокамерой для компьютерной визуализации изображения), гематологический счетчик, лабораторные клинические центрифуги ОПН-3 и ОПН-8, счетная камера Горяева.

Исследование биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени и почек (определение уровня мочевины, креатинина, общего белка, активности АСТ, АЛТ, билирубина), проводилось рутинными унифицированными методами при поступлении больного в стационар и далее ежедневно (1-3 раза в сутки) в динамике заболевания до выписки из лечебного учреждения.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – экспериментальный метод

молекулярной биологии, способ значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе).

В основе метода ПЦР лежит многократное удвоение определённого участка ДНК при помощи ферментов в искусственных условиях (*in vitro*). В результате нарабатываются количества ДНК, достаточные для визуальной детекции. При этом происходит копирование только того участка, который удовлетворяет заданным условиям, и только в том случае, если он присутствует в исследуемом образце.

ПЦР – метод молекулярной диагностики, ставший для ряда инфекций «золотым стандартом», проверен временем и тщательно апробирован клинически. Метод ПЦР позволяет определить наличие возбудителя заболевания, даже если в пробе присутствует всего несколько молекул ДНК возбудителя. Также, этим методом проводят диагностику вирусных инфекций. Чувствительность метода значительно превосходит таковую у иммунохимических и микробиологических методов, а принцип метода позволяет диагностировать наличие инфекций со значительной антигенной изменчивостью.

Также проводились инструментальные методы обследования, включающие электрокардиографию (ЭКГ) и компьютерную томографию.

При наличии сопутствующих заболеваний для уточнения диагноза и дальнейшего ведения пациентов подключались узкие специалисты.

Вирусную РНК выделяли с использованием коммерческого мини-набора Pure Link RNAMini (Life Technologies, США) в соответствии с инструкциями производителя. ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ/ПЦР) проводили с использованием праймеров Me V216, Me V214, Me V217, коммерческой одноэтапной системы набора для ОТ–ПЦР Superscript® III с ДНК-полимеразой Platinum® Taq (LifeTechnologies, США).

Исследование органов малого таза (матки) проводили ультразвуковым методом по стандартной методике Митькова В.В. на аппарате «Phillips HD11E» с абдоминальным конвексным датчиком с частотой 6,5 МГц.

Доплеровское исследование внутривагитального кровотока было проведено при объемной реконструкции изображения в центральном, двух парацентральных и двух краевых участках плаценты с расчетом индекса васкуляризации (VI), потокового индекса (FI) и васкуляризационно-потокового индекса (VFI). При анализе использовали средние значения указанных индексов из двух парацентральных и двух краевых участков плаценты. Ультразвуковые исследования проводили на ультразвуковом диагностическом приборе Voluson-730 Expert (General Electric, США), оснащённом доплеровским блоком, позволяющим осуществлять триплексное сканирование: ультразвуковое изображение в В-режиме, цветное доплеровское картирование кровотока в исследуемом сосуде и одновременную регистрацию доплерограммы. Использовали трансабдоминальный мультисекторный (5–9 МГц) конвексный датчик, работающий в импульсном режиме. Обработка

изображений для расчета индексов VI, FI и VFI проводилась с помощью программы VOCAL.

### 2.3 Статистический анализ полученных данных

При обработке данных применялись методы современной статистики (группировка данных по полу, возрасту, построение таблиц и графиков, расчет относительных величин, способы оценки достоверности разности полученных данных).

Для характеристики количественных переменных использовались показатели описательной статистики: количество (N), среднее значение (M), стандартная ошибка средней (t). Результаты для исследуемых показателей были представлены в виде  $M \pm t$ . Для проверки гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов использовался критерий Пирсона или Колмогорова-Смирнова. Статистическая обработка материала производилась помощью программной системы SPSS 26.0 for Windows. Все статистические исследования проводились для двусторонней гипотезы на уровне статистической значимости - 0,05.

Достоверность средних значений показателей, соответствующих нормальному закону распределения, определялась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. В случае невыполнения закона нормального распределения вместо t-критерия Стьюдента использовался, знаковый критерий Вилкоксона. При сравнении более двух независимых, выборок применялся ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

Для таблиц сопряженности с помощью критерия  $\chi^2$  оценивалась значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количественных или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Затем рассчитывалось значение критерия  $\chi^2$  по формуле (1):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (1)$$

где  $i$  – номер строки (от 1 до  $r$ );

$j$  – номер столбца (от 1 до  $c$ );

$O_{ij}$  – фактическое количество наблюдений в ячейке  $ij$ ;

$E_{ij}$  – ожидаемое число наблюдений в ячейке  $ij$ .

Для многопольных таблиц в целях оценки силы взаимосвязи между номинальными/категориальными переменными целесообразнее применять критерий V Крамера (Cramer's V). Значения обоих критериев варьируют от 0 до 1. Данный критерий может быть рассчитан по формуле (2):

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{n*(r-1)*(c-1)}} \quad (2)$$

Интерпретировать полученные значения критериев V Крамера можно согласно рекомендациям Rea & Parker (таблица 2).

Таблица 2 – Интерпретация значений критерия V Крамера согласно рекомендациям Rea & Parker

Значение критерия V Крамера	Сила взаимосвязи
<0,1	Несущественная
0,1 – <0,2	Слабая
0,2 – <0,4	Средняя
0,4 – <0,6	Относительно сильная
0,6 – <0,8	Сильная
0,8 – 1,0	Очень сильная

Коэффициент сопряженности представляет собой меру оценки силы взаимосвязи, основанной на критерии  $\chi^2$ . Расчет коэффициента сопряженности был выполнен по формуле (3):

$$C = \sqrt{\frac{\chi^2}{\chi^2+n}} \quad (3)$$

где n – объем выборки, а

$\chi^2$  – значение критерия хи-квадрат.

Коэффициенты сопряженности принимают значения от 0 (нет взаимосвязи) до значений, приближающихся к 1, но не достигающих ее (сильная взаимосвязь)

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 у исследуемых групп

С целью решения задач, поставленных в рамках научного исследования, мы проанализировали клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин, подтвержденной на основании клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Для постановки диагноза коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин были использованы рекомендации ВОЗ и клинический протокол диагностики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин МЗ РК «Коронавирусная инфекция у беременных, рожениц и родильниц» от «5» августа 2021 года, Протокол №158 [143]. Клиническими критериями диагностики коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин чаще всего выступают: повышение температуры тела, одышка при нагрузках, ЧДД 20-22 в мин, SpO<sub>2</sub> в покое ниже 95% при дыхании комнатным воздухом, признаки вирусного поражения легких, ЧСС 80-100 ударов в мин. В гемограмме часто выявляется лимфопения, признаки цитокинового шторма.

Как было предоставлено ранее, при анализе историй болезней госпитализированных больных, установлено следующее: 12,2% (n=50) женщин находились в первом триместре (1-12 недель), во втором триместре (13-28 недель) - 29,7% (n=122), и 58,1% (n=238) женщин находилась в сроке 29-40 недель. Следовательно, частота госпитализации пациентов с коронавирусной инфекции COVID-19 была выше среди беременных женщин в третьем триместре по сравнению с другими периодами беременности, что согласуется с данными, представленными в литературе [155, p. 1-5].

Среди обследованных беременных женщин первородящими были 18,5% (n=76) пациенток, а повторнородящими – 81,5% (n=335). При этом среди повторнородящих женщин вторая беременность отмечена у 15,1% (n=62) случаев, третья – у 22,9% (n=94), четвертая – у 18,8% (n=77), пятая – у 18,0% (n=74), шестая – у 2,7% (n=11), седьмая – у 2,4% (n=10), восьмая – у 1,2% (n=5) и девятая – у 0,2% (n=1) пациентки.

Для выявления клинических проявлений коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин нами проведено изучение основной (беременные женщины с COVID-19) и контрольной (небеременные женщины с COVID-19) групп. Согласно критериям включения в исследование, пациентки сравниваемых групп сопоставимы по возрасту (выборку составляли женщины репродуктивного возраста), сопутствующим заболеваниям (отсутствовали пациентки с онкологическими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями, тяжелой экстрагенитальной патологией). Медиана возраста пациенток основной группы составила 29 лет (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 28-32), контрольной группы – 28 лет (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 27-32).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика беременных и небеременных женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19

Показатель*		Основная группа n=410 абс.%	Контрольная группа n=361 абс.%	p-value
Степень тяжести	Легкое	13 (3,2)	17 (4,7)	0,001**
	Среднее	166 (40,5)	188 (52,0)	
	Тяжелое	208 (50,7)	146 (40,4)	
	Крайне тяжелое	23 (5,6)	10 (2,9)	
День болезни на момент поступления в стационар	1-7 дни	242 (59,0)	298 (80,4)	0,005**
	8 дней и больше	168 (41,0)	83 (19,6)	
Эпидемиологическое окружение	Имел контакт	293 (71,5)	148 (40,8)	0,001**
	Не имел контакт	117 (28,5)	213 (59,2)	
Количество койко-дней	1-7 дней	195 (47,6)	263 (72,9)	0,002**
	8-15 дней	180 (43,9)	90 (24,9)	
	16 и более	35 (8,5)	8 (2,2)	
* – использован критерий $\chi^2$ Пирсона				
** – различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Таблица 3 показывает сравнительную характеристику обеих групп по следующим параметрам: степень тяжести коронавирусной инфекции, день болезни на момент поступления в стационар, количество койко-дней. В группе небеременных пациенток репродуктивного возраста преобладало среднетяжелое течение коронавирусной инфекции (51,2%-185), в группе беременных женщин - тяжелое течение (50,7%-208) (p=0,001). 5,6% (n=23) пациенток в основной группе находились в крайне тяжелом состоянии, тем временем в контрольной группе – лишь 2,9% (n=10). Тяжелое течение COVID-19 у беременных связано с изменениями в иммунной системе: во время беременности иммунная система женщины меняется, чтобы поддерживать развитие плода. Эти изменения могут снижать способность организма бороться с инфекциями, делая беременных более уязвимыми к тяжелым формам COVID-19 [155, р. 1-5].

Физиологические изменения во время беременности утяжеляют течение коронавирусной инфекции COVID-19. У беременных женщин происходят изменения в дыхательной системе, такие как увеличение объема легких и снижение функции дыхания из-за роста размера матки. Это может затруднить борьбу организма с респираторными инфекциями, такими как COVID-19. Беременные женщины имеют повышенный риск развития осложнений, таких как преэклампсия, преждевременные роды и другие, которые могут усугубляться коронавирусной инфекцией COVID-19. Из-за этих факторов

беременные женщины могут иметь более высокий риск развития тяжелых симптомов, требующих госпитализации, интенсивной терапии [156].

Известно, что чем дольше пациент не получает необходимую медицинскую помощь, тем выше вероятность ухудшения его состояния. Некоторые заболевания требуют немедленного вмешательства [156, p. 255-258]. Если пациента не доставить в стационар вовремя, его состояние может быстро ухудшиться.

Раннее поступление в стационар позволяет быстро поставить диагноз и начать лечение, что может предотвратить развитие тяжелых осложнений. Задержка в диагностике и лечении может привести к ухудшению прогноза. Таким образом, чем дольше пациент не получает медицинскую помощь, тем выше вероятность того, что его состояние станет более тяжелым на момент поступления в стационар.

Так, 41,0% (n=168) пациентов основной группы поступили на 8 день и позже от начала заболевания, в контрольной группе-19,6% (n=83) (p=0,005). Шансы поступления в стационар позже 8 дня в контрольной группе были ниже в 2,843 раза, по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,352; 95% ДИ: 0,251 – 0,493).

Анализ количества койка – дней в исследуемых группах также выявил статистически достоверно значимые отличия (p=0,001). 47,6% (n=195) беременных получали медикаментозное лечение в инфекционных стационарах в течение 1-7 дней. Большинство пациенток контрольной группы (72,9% (n=263)) получили лечение на протяжении 1-7 дней. 43,9% (n=180) пациенток основной группы провели от 8 до 15 дней в медицинском учреждении с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19, 24,9% (n=90) – небеременные женщины. Более того, 8,5% (n=35) беременных женщин с COVID-19 получили лечение в стационарах 16 и более дней. Небеременные женщины с COVID-19 находились на госпитализации в 4 раза реже (2,2% (n=8)). на протяжении 16 и более дней (p=0,002). Из этого следует, что длительность госпитализации беременных женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 больше, чем небеременных с той же нозологией, что связано с утяжелением процесса во время беременности.

При изучении эпидемиологического анамнеза 71,5% (n=293) беременных женщин имели контакт с инфицированными с коронавирусной инфекцией COVID-19 (p=0,001). Напротив, у 59,2% (n=213) небеременных женщин отсутствовал положительный эпидемиологический анамнез. Шансы заболеть коронавирусной инфекцией COVID-19 были выше в 3,632 раза у пациентов с положительным эпидемиологическим анамнезом в основной группе, по сравнению с контрольной группой. При этом, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,667 – 4,947).

Таблица 4 – Распределение параметров у беременных и небеременных женщин

Показатель*		Основная группа n=410 абс. %	Контрольная группа n=361 абс. %	p-value
Уровень SpO <sub>2</sub> при поступлении	>95%	113 (28,2)	119 (33,1)	0,002**
	93-95%	203 (26,4)	131 (43,1)	
	<92%	175 (45,5)	111 (33,6)	
Частота дыхания при поступлении	<20	77 (18,9)	89 (24,6)	0,003**
	20-22	164 (39,7)	146 (40,5)	
	23-30	169 (41,4)	126 (34,9)	
Степень дыхательной недостаточности	0 степени	115 (28,0)	72 (19,9)	0,013**
	1 степени	76 (18,5)	114 (31,6)	
	2 степени	105 (25,6)	110 (30,5)	
	3 степени	114 (27,9)	65 (18,0)	
ЧСС	60-80	85 (20,9)	101 (28,1)	0,127
	80-100	158 (38,7)	149 (47,1)	
	100-120	167 (40,4)	111 (33,6)	
* – использован критерий $\chi^2$ Пирсона				
** – различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

В соответствии с таблицей 4, указаны анализы клинико-лабораторных данных пациентов, измеренные с помощью пульсоксиметра (анализатора газов крови). Сатурация является важным показателем при оценке состояния пациента с коронавирусной инфекцией COVID-19. При COVID-19 данный показатель может снижаться из-за повреждения легких и нарушения дыхательной функции. Уровень SpO<sub>2</sub> у 28,2% (113) в основной группе находился в пределах нормы (от 95% и выше), а в контрольной – 33,1% (119). 26,4% (203) беременных женщин имели уровень SpO<sub>2</sub> в пределах от 93-95%, что на 20,3% меньше, чем у небеременных женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 (43,1%-131). Показатель сатурации находился <92% в основной группе в 1,35 раза больше (45,5%-175), чем в контрольной (33,6%-111), что показывает тяжесть состояния у беременных женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 (p=0,002) и требовало немедленного вмешательства и часто интенсивной терапии.

Проявления дыхательной недостаточности в обеих группах были представлены таким образом: ДН 1 степени в 18,5% (n=76) и 31,8% (n=114) (p≤0,01), ДН 2 степени в 25,6% (n=105) и 31,6% (n=114) (p≤0,01), ДН 3 степени в 27,9% (n=114) и 18,0% (n=65) (p≤0,05) соответственно. Анализ полученных данных показывает, что выраженная дыхательная недостаточность преобладала в группе беременных женщин, что требует проведения оксигенации, интенсивной терапии и более тщательного мониторинга данной группы пациенток (таблица 4). Чаще всего изменения со стороны дыхательной системы в виде учащенного дыхания наблюдались в основной группе у 40,4% (n=167), в контрольной группе этот симптом регистрировался у 33,6% (n=111) (p≤0,001).



Рисунок 7 – Характеристика клинических симптомов COVID-19 у беременных и небеременных женщин

На рисунке 7 показаны клинические симптомы SARS-CoV-2-инфекции у женщин сравниваемых групп. У исследуемых женщин с равной частотой отмечены такие клинические симптомы коронавирусной инфекции COVID-19, как слабость (92,4% vs 96,9%;  $p=0,112$ ), сухой кашель (89,3% vs 93,8%;  $p=0,334$ ), повышение температуры тела (87,1% vs 85,7%;  $p=0,582$ ), боль в горле (80,4% vs 79,3%;  $p=0,763$ ), насморк (80,1% vs 82,3%;  $p=0,992$ ). Статистически значимо чаще у беременных встречались одышка в покое (76% vs 36,8%;  $p=0,001$ ; ОШ=3,556, 95% ДИ: 2,275 – 5,561), головокружение (57,6% vs 33,0%;  $p=0,001$ ; ОШ=2,751, 95% ДИ: 2,030 – 3,729), боль в груди (39,5% vs 17,11%;  $p=0,002$ ; ОШ=3,159, 95% ДИ: 2,223 – 4,489). Реже всего отмечались отсутствие вкуса и запаха в контрольной группе (36,3% vs 28,7%;  $p=0,028$ ; ОШ =1,41, 95% ДИ: 1,037 – 1,947), боль в груди в основной группе (39,5% vs 17,11%;  $p=0,002$ ). Остальные клинические симптомы встречались с одинаковой частотой (ломота в теле, головная боль, чувство нехватки воздуха, першение в горле). В основной

группе чаще всего наблюдались одышка в покое, головокружение и боль в груди в сравнении с контрольной группой, что связано с поражением легких.

Таким образом, при анализе общей и сравнительной характеристики беременных и небеременных женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 было выявлено, что тяжелое течение заболевания характерно для основной группы (50,7%;  $p=0,001$ ), что связано с физиологическими изменениями в организме во время беременности. Соответственно, снижение уровня сатурации, повышение частоты дыхания и степени дыхательной недостаточности были выше у беременных женщин. Пациенты в основной группе обращались позже за медицинской помощью (43,9%), чем в контрольной группе (24,9%-80), поэтому их состояние регистрировалось более тяжелым на момент поступления в стационар. В основной группе чаще всего наблюдались одышка в покое (76,0%), головокружение (57,6%) и боль в груди (39,5%) в сравнении с контрольной группой, что связано с поражением легких, частым развитием COVID-ассоциированной пневмонии.

### 3.1.1 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациенток с коронавирусной инфекцией COVID-19

Исследования маркеров острой воспалительной реакции для ранней диагностики COVID-19 представлены в таблице 5. Нами были изучены лабораторные изменения в показателях общего анализа крови: эритроцитах, лейкоцитах, лимфоцитах, лейкоцитах и скорости оседания эритроцитов, при этом установлены достоверно значимые изменения в исследуемых группах.

Таблица 5 – Сравнительный анализ результатов общего анализа крови у исследуемых групп

Показатель*		Основная группа n=410, абс., %	Контрольная группа n=361, абс., %	p-value
1		2	3	4
Эритроциты, г/л	3.5-4.00*10 <sup>12</sup>	326 (79,5)	270 (79,1)	0,322
	3.0-3.5*10 <sup>12</sup>	65 (15,8)	64 (9,0)	
	2.9-2.5*10 <sup>12</sup>	15 (3,7)	24 (1,9)	
	< 2,5*10 <sup>12</sup>	4 (1,0)	0 (0,0)	
Гемоглобин, г/л	< 70	77 (18,8)	18 (2,5)	0,003**
	90-70	43 (10,5)	56 (14,3)	
	110-90	107 (26,1)	170 (49,8)	
	>120	183 (44,6)	117 (33,3)	
Лейкопения, г/л	1,5x 10 <sup>9</sup> /л	118 (28,8)	57 (15,7)	0,624
	0,5-1 x 10 <sup>9</sup> /л	51 (12,4)	26 (7,2)	
	< 0,5x 10 <sup>9</sup> /л	42 (12,2)	21 (5,8)	
	нет	199 (57,6)	257 (71,2)	
Лейкоцитоз, г/л	11-15 x 10 <sup>9</sup> /л	76 (18,5)	36 (10,0)	0,002**
	>15 x 10 <sup>9</sup> /л	34 (10,5)	62 (17,2)	
	нет	300 (71,0)	263 (72,8)	
Лимфопения, %	>15%	168 (41,5)	174 (48,3)	0,675
	<10%	161 (39,5)	97 (26,7)	

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5
	нет	82 (20,0)	90 (25,0)	
СОЭ	0-15	195 (47,6)	243 (67,3)	0,001**
	> 16	215 (52,4)	118 (32,7)	
* – использован критерий $\chi^2$ Пирсона				
** – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )				

При изучении показателей гемоглобина установлено, что в основной группе в нормальных референтных значениях составила у 44,6% (183), т.е. в 1,3 раза чаще, чем в контрольной группе, где количество пациентов было 33,3% (117). Анемия легкой степени диагностирована у 26,1% (107) и 49,8% (170) в обеих группах соответственно. Гемоглобин находился в пределах 90-70 г/л в основной группе у 10,5% (43), в контрольной группе – 14,3% (56). Анемия тяжелой степени встречалась чаще в основной группе в 7,52 (18,8%-77) раза чаще, чем в контрольной группе (2,5%-18) ( $p \leq 0,003$ ). Снижение гемоглобина при беременности является довольно распространенным явлением и может указывать на развитие анемии. Во время беременности объем крови у женщины увеличивается, что приводит к естественному снижению концентрации гемоглобина. Однако если уровень гемоглобина снижается ниже нормы, это может быть связано с недостатком железа, витаминов (особенно В12 и фолиевой кислоты), а также других микроэлементов, необходимых для кроветворения [157].

Снижение количества лейкоцитов может указывать на ослабление иммунного ответа и повышенную уязвимость к инфекциям. При изучении показателей лейкопении установлено, что в обеих группах уровень лейкопении был в различных значениях (12,4 и 7,2%) и имеется статистическая значимость ( $p \leq 0,05$ ). Глубокая лейкопения ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) выявлена у 42 пациентов в основной группе, что сигнализирует о тяжести пациентов с коронавирусной инфекцией [157, р. e0302589]. При анализе лейкоцитоза выявлена статистическая значимость. Лейкоцитоз выявлен больше  $> 15 \times 10^9/\text{л}$  в основной группе у 10,5% (34) ( $p \leq 0,05$ ). Глубокая лимфопения, характеризующая тяжелое состояние пациентов, зарегистрирована у 39,5% (161) в основной группе, что в 2,8 раза больше, чем в контрольной группе (26,7%-97). При сопоставлении исследуемых показателей установлено, что в основной группе СОЭ в 1,36 раза (52,4%-215) ниже ( $p \leq 0,05$ ), что достоверно значимо в сравнении с контрольной группой – 32,7% (118).

Заметим, что полученные нами данные соответствует результатам других исследователей, которые описывают статистически достоверные результаты маркеров воспаления при коронавирусной инфекции COVID-19 [148, р. 1048-1056].

Таблица 6 описывает сравнительный анализ результатов биохимического анализа крови у исследуемых групп. Гипопротеинемия характерна при коронавирусной инфекции COVID-19, особенно в тяжелых случаях

заболевания. Белки крови, такие как альбумин и глобулины, играют важную роль в поддержании онкотического давления, иммунной функции и в транспортировке различных веществ по организму. Снижение их уровня может указывать на нарушение различных физиологических процессов. Так, гипопроотеинемия выявлена в основной группе в 50,2% (247) выборки, что меньше на 7,5%, чем в контрольной группе (57,3%-211).

Таблица 6 – Сравнительный анализ результатов биохимического анализа крови у исследуемых групп

Показатель*		Основная группа n=410 абс.%	Контрольная группа n=321 абс.%	p-value
Альбумин, г/л	35-53*10 <sup>12</sup>	325 (79,3)	288 (77,3)	0,146
	< 34*10 <sup>12</sup>	82 (20,0)	91 (22,1)	
Общий белок, г/л	64-83	163 (39,8)	150 (41,7)	0,081
	< 64	247 (50,2)	211 (57,3)	
АЛаТ, ед/л	< 35	290 (70,7)	313 (91,3)	0,052
	> 35	120 (29,3)	48 (8,7)	
АСаТ, ед/л	< 35	299 (72,9)	280 (81,0)	0,113
	> 35	111 (27,1)	81 (19,0)	
Мочевина, ммоль/л	2,5-8,3	361 (88,0)	281 (81,0)	0,104
	> 8,3	49 (12,0)	80 (19,0)	
Глюкоза, ммоль/л	3,30-5,50	132 (32,2)	207 (58,3)	0,001*
	> 5,50	278 (67,8)	154 (41,7)	
ЛДГ, ед/л	240-480	193 (47,2)	227 (62,8)	0,001*
	> 480	217 (52,8)	135 (37,2)	
СРБ, мг/л	0-1	184 (44,9)	223 (63,2)	0,001*
	> 1	226 (55,1)	138 (36,8)	
Тропонин, нг/мл	0,2 – 0,5	79 (19,3)	224 (65,4)	0,001*
	> 0,5	208 (50,7)	88 (23,3)	
	не исследован	123 (30,0)	49 (11,3)	
Д-димер, мкг/мл	не исследован	123 (30,0)	152 (42,1)	0,002*
	норма	246 (50,0)	139 (31,7)	
	повышение	123 (30,0)	103 (26,2)	
Интерлейкин-6, мкг/мл	норма	198 (38,0)	290 (50,0)	0,003*
	повышение	172 (42,0)	124 (30,0)	
	не исследован	82 (20,0)	46 (10,0)	
Прокальцитонин, мкг/мл	норма	164 (40,0)	164 (48,2)	0,004*
	Повышение	118 (29,0)	56 (15,0)	
	не исследован	127 (31,0)	131 (36,8)	
Ферритин, мкг/мл	норма	145 (35,4)	79 (41,7)	0,001*
	повышение	126 (30,7)	81 (20,0)	
	не исследован	132 (32,2)	201 (58,3)	
* – использован критерий $\chi^2$ Пирсона				
** – различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Гиперурикемия при коронавирусной инфекции (COVID-19) может быть признаком серьезных осложнений, связанных с нарушением работы почек и обмена веществ. Подробный анализ данных исследуемых пациенток выявил, что значение мочевины выше референтных значений был выше у беременных женщин в 1,16 раза (22%-89), чем в контрольной группе (19,0%-80) ( $p=0,104$ ; ОШ 0,340; 95% ДИ 0,251 – 0,461). Контроль уровня мочевины и других метаболитов в крови является важной частью мониторинга состояния пациента с COVID-19, особенно в случае тяжелого течения заболевания [158].

Цитокиновый шторм, также известный как гипервоспалительный синдром, представляет собой чрезмерную иммунную реакцию организма, при которой происходит массовое высвобождение цитокинов – молекул, регулирующих воспалительные процессы [156, с. 255-258; 157, р. e0302589; 158, р. 133-151]. Это состояние может привести к тяжелым осложнениям, включая полиорганную недостаточность. Цитокиновый шторм часто наблюдается при тяжелых формах COVID-19. К показателям цитокинового шторма относятся: интерлейкин-6, С-реактивный белок, ферритин, D-димер, лактатдегидрогеназа. Повышение ЛДГ связано с повреждением тканей и гемолизом. Высокий уровень ЛДГ может указывать на тяжелое воспаление и повреждение органов [157, р. e0302589]. Повышение ЛДГ отмечалось выше в основной группе у 52,8% (217) на 15,6%, в сравнении с контрольной группой (37,2%-135) ( $p=0,001$ ; ОШ 00,473; 95% ДИ 0,351 – 0,638).

Наряду с этим, подробный анализ данных исследуемых пациенток выявил, что показатель СРБ в группе беременных женщин составил выше референтных значений у 55,1% (226), что в 1,3 раза ( $p\leq 0,001$ ) был выше в сравнении с группой небеременных женщин с коронавирусной инфекцией (36,8%-118). СРБ является маркером системного воспаления [159].

Повышенные уровни D-димера могут свидетельствовать о повышенной свертываемости крови, что часто наблюдается при цитокиновом шторме, ассоциируется с риском тромбозов и других сосудистых осложнений. Как выяснилось в ходе клинических испытаний, повышенное содержание D-димера в основной группе отмечалось у 30% (123), что больше на 4,8%, чем в контрольной группе (26,2%-103) [159, р. 659-663]. Анализ уровня тропонина показал различные значения в основной и контрольной группах (50,7 и 23,3% соответственно) ( $p\leq 0,001$ ).

Интерлейкин 6- один из ключевых маркеров цитокинового шторма. Повышенные уровни IL-6 часто коррелируют с тяжестью воспаления и исходами заболевания [159, р. 659-663]. Так, анализ уровня интерлейкина-6 находился в пределах повышения в основной группе у 42% (172) пациенток, а в контрольной – у 30,0% (124).

Высокий уровень ферритина может быть связан с системным воспалением и активацией макрофагов [159, р. 659-663]. Уровень ферритина был выше у 30,7% (126), а в контрольной группе- 20,0% (81).

Коронавирусная инфекция (COVID-19) оказывает значительное влияние на систему гемостаза, что проявляется изменениями коагулограммы и связано с

высоким риском тромбообразования и развитием осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), венозные тромбозы и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) [160].

Фибриноген – это белок, участвующий в свертывании крови. У пациентов с COVID-19 уровень фибриногена часто повышен, что связано с воспалительным процессом и активацией системы свертывания. В комбинации с другими факторами это может привести к гиперкоагуляции – состоянию, при котором кровь свертывается быстрее, чем обычно [160, р. 139-141]. Так анализ уровня фибриногена показал, что основная группа (22,2%-87) преобладает по показателю выше референтных значений в 1,22 раза, чем контрольная (18,1%-66) (p=0,003) (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ результатов коагулограммы у исследуемых групп

Показатель*		Основная группа n=410 абс.%	Контрольная группа n=321 абс.%	p-value
Фибриноген, абс.%	нет	205 (50,0)	218 (60,5)	0,003**
	2 до 4 г/л	113 (27,8)	77 (21,4)	
	выше 4 г/л	87 (22,2)	66 (18,1)	
АЧТВ, абс.%	нет	166 (40,5)	193 (53,6)	0,003**
	21,1-36,5 сек	103 (25,3)	98 (27,1)	
	выше 37 сек	141 (33,2)	70 (19,3)	
МНО, абс.%	нет	241 (58,8)	173 (53,9)	0,013*
	0,85-1,15	41 (10,0)	108 (33,6)	
	выше 1,15	128 (31,2)	40 (12,5)	
Протромбиновое время, абс.%	нет	205 (50,0)	180 (50,0)	0,027*
	14,00 – 18,00 сек	82 (20,2)	105 (38,7)	
	выше 18,00 сек	123 (29,8)	36 (11,2)	
Тромбиновое время	нет	164 (40,0)	179 (49,8)	0,015**
	10,00 – 13,00 сек	115 (28,0)	109 (30,2)	
	выше 13,00 сек	131 (32,0)	73 (20,0)	
* – использован критерий $\chi^2$ Пирсона				
** – различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Удлинение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) может свидетельствовать о нарушении свертывания. Эти изменения могут быть связаны с развитием ДВС-синдрома, который проявляется как гиперкоагуляция на начальной стадии, а затем переход в гипокоагуляцию с риском кровотечений [160, р. 139-141]. АЧТВ выше референтных значений наблюдался в основной группе у 33,2% (141), в то время как в контрольной у 19,3 % (70) (p=0,003), что имеет статистическую значимость.

Учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, контроль за коагуляционными показателями, включая МНО, особенно важен. Изменения в этом показателе могут служить маркером

развития тяжелых осложнений, таких как ДВС-синдром или тромбозы, и требуют своевременного вмешательства. МНО при COVID-19 может изменяться как в сторону повышения (что указывает на риск кровотечений), так и в сторону снижения (что повышает риск тромбозов) [159, р. 659-663; 160, р. 139-141].

Вышеназванные изменения коагулограммы требуют регулярного мониторинга, особенно у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. В нашем исследовании МНО было выявлено выше в основной группе (31,2%-128) в сравнении с контрольной (12,5%-40) ( $p=0,013$ , использован критерий  $\chi^2$  Пирсона).

При сравнении основной (29,8%-123) и контрольной (11,2%-36) группы по уровню протромбинового времени были выявлены статистическая значимость ( $p=0,027$ , использован критерий  $\chi^2$  Пирсона). Удлинение протромбинового времени встречалось чаще у беременных женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2,6 раза, чем у небеременных. Это связано с тем, что поскольку беременность сама по себе представляет состояние, при котором повышен риск тромбообразования. В сочетании с COVID-19 этот риск значительно возрастает, что требует особого внимания к состоянию системы гемостаза у беременных.

Объем поражения легких по результатам компьютерной томографии (КТ) при COVID-19 оценивается по степени изменений в легочной ткани, таких как участки матового стекла, консолидации, фиброзные изменения и другие признаки воспалительного процесса. Анализ КТ у беременных и небеременных женщин показал, что пациенты в 24,9% (102) и 31,2% (112) имеют КТ 2 (объем поражения легких составляет от 25% до 50%) в основной и контрольной группе соответственно (рисунок 8). КТ 3, КТ 4 регистрировались в основной группе у 45,0% (184), а в контрольной - 26,7% (96). При сравнении КТ в зависимости от исследуемых групп не удалось выявить значимых различий ( $p=0,615$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

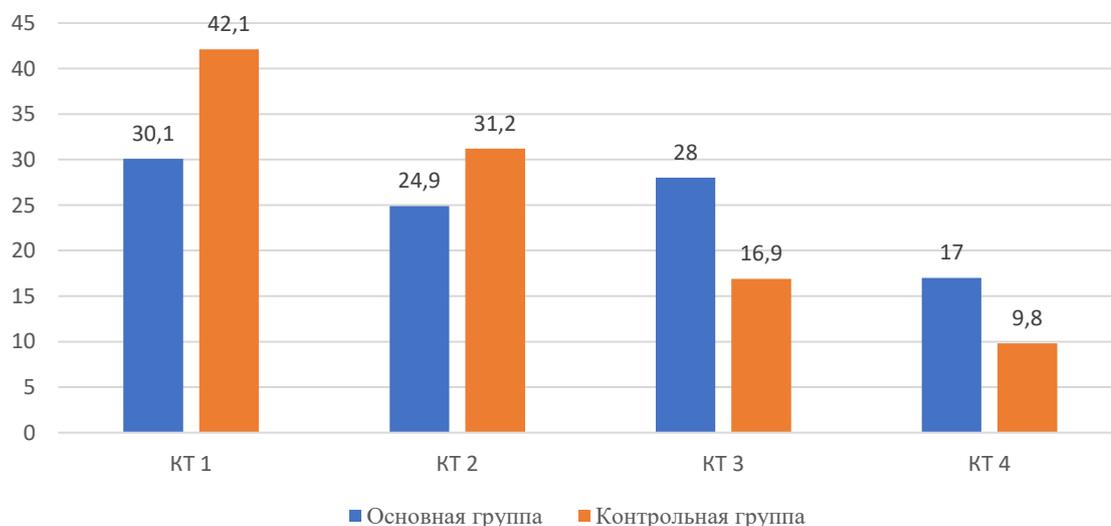


Рисунок 8 – Анализ КТ у беременных и небеременных женщин

Проведенное исследование показало значительные различия в лабораторно-инструментальных показателях у беременных женщин с COVID-19 по сравнению с контрольной группой. В основной группе были выявлены достоверные изменения в уровнях гемоглобина (44,6%), белков (50,2%), мочевины (22,0%), маркеров воспаления и показателей цитокинового шторма. Наблюдались учащенные случаи анемии, лейкоцитоза, гипопротеинемии, гиперурикемии, а также увеличенные уровни С-реактивного белка (55,1%), ферритина (30,7%) и D-димера (30,0%) у беременных. Особенно значимыми стали результаты по уровню интерлейкина-6 (42,0%), что свидетельствует о тяжести воспалительного процесса и активации иммунного ответа. У беременных в сочетании с COVID-19 риск коагулопатии значительно возрастает, что требует особого внимания к состоянию системы гемостаза у беременных. Эти данные подтверждают важность ранней диагностики и мониторинга состояния пациентов с COVID-19, особенно у беременных, для предотвращения осложнений и улучшения исходов заболевания.

### 3.1.2 Осложнения и исходы коронавирусной инфекции COVID-19 у исследуемых групп

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, может приводить к разнообразным осложнениям, которые зависят от тяжести болезни, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и общего состояния здоровья. Осложнения, связанные с коронавирусной инфекцией (COVID-19), изучены в большом количестве научных публикаций, что позволило более детально охарактеризовать их механизмы, частоту возникновения и клинические последствия.

По данным мета-анализов, приблизительно у 15-20% госпитализированных пациентов с COVID-19 развивается тяжёлая форма инфекции, приводящая к острой респираторной недостаточности. ОРДС связан с гипоксией, воспалительным поражением альвеол и накоплением экссудата в лёгочной ткани. В работе Grasselli et al., 2020, проведённой на пациентах в отделениях интенсивной терапии, было показано, что до 67% из них нуждались в искусственной вентиляции лёгких вследствие ОРДС [161]. Таблица 8 показывает осложнения у беременных и небеременных женщин при коронавирусной инфекции COVID-19. При сравнении групп было выявлено, что 12,4% (51) выборки в основной группе имели ОРДС, в контрольной - 2,8% (10) ( $p=0,001$ ).

SARS-CoV-2 способен напрямую инфицировать миокард, что было подтверждено в работе Puntmann et al., 2020, использовавшей магнитно-резонансную томографию для изучения повреждений сердечной ткани [162]. Острая сердечная недостаточность, аритмии и ишемические события наблюдались в исследованиях Guo et al., 2020 и Zheng et al., 2020, где было установлено, что поражение сердечно-сосудистой системы коррелирует с повышенной смертностью [163]. 3,7% (2) беременных имели острую сердечную недостаточность, тогда как небеременные – 0,6% (2) ( $p=0,003$ ).

Таблица 8 – Осложнения COVID-19 у исследуемых групп

Показатель*		Основная группа n=410 абс.%	Контрольная группа n=321 абс.%	p-value	ОШ; 95 % ДИ
ОРДС*	Да	51 (12,4)	10 (2,8)	< 0,001**	0,009- 0,162
	Нет	359 (87,6)	351 (97,2)		
ОССН#	Да	15 (3,7)	2 (0,6)	0,003**	0,033- 0,646
	Нет	395 (96,3)	359 (99,4)		
Отек мозга#	Да	15 (3,7)	2 (0,6)	0,013**	0,033- 0,646
	Нет	395 (96,3)	359 (99,4)		
ТЭЛА*	Да	24 (5,9)	2 (0,6)	0,007**	0,021- 0,382
	Нет	386 (94,1)	359 (99,4)		
ИТШ*	Да	20 (4,9)	0 (0,0)	0,001**	0,002- 0,437
	Нет	390 (95,1)	361 (100,0)		
Кома*	Да	8 (2,0)	2 (0,6)	0,114	0,059- 1,327
	Нет	402 (98,0)	359 (99,4)		
СПОН*	Да	14 (3,4)	7 (1,9)	0,001**	11,342- 35,651
	Нет	396 (96,6)	354 (98,1)		
Сепсис	Да	19 (4,6)	8 (2,2)	0,054	3,472- 9,886
	Нет	391 (95,4)	353 (97,8)		
ДВС- синдром*	Да	82 (20,0)	40 (12,5)	0,001**	3,026- 820,675
	Нет	328 (80,0)	321 (77,5)		
* – использован критерий $\chi^2$ Пирсона; ** – различия показателей статистически значимы (p<0,05) # – точный критерий Фишера					

По данным Всемирной организации здравоохранения и научных публикаций, таких как Zhou et al., 2020, около 28% тяжёлых пациентов с COVID-19 развивают сепсис Nou F. et al. (2020). [164]. В нашем исследовании сепсис явился осложнением коронавирусной инфекции в 19 случаях (4,6%) в основной группе, что в 2,1 раза меньше, чем в контрольной группе (2,2%-8) (p=0,054). Сепсис характеризуется системной воспалительной реакцией на инфекцию с последующим мультиорганным поражением, что приводит к шоку и летальному исходу в 20-40% случаев.

Исследования показывают, что коронавирусная инфекция существенно увеличивает риск развития тромбоэмболических событий, включая ТЭЛА, из-за комплексных изменений в свёртывающей системе крови, которые приводят к состоянию гиперкоагуляции [160, p. 139-141; 164, p. 1054-1061; 165]. 5,9% (24) беременных имели ТЭЛА вследствие коронавирусной инфекции, а небеременные – 0,6% (2) (p=0,001, 95% ДИ:0,021 – 0,382). Для исследуемых групп были характерны такие осложнения COVID-19 как ИТШ (4,9% vs 0%), ДВС-синдром (20,0% vs 12,5%), СПОН (3,4% vs 1,9%), отек мозга (3,7% vs 0,6%) соответственно

Таблица 9 – Анализ исходов болезни у исследуемых групп

Показатель	Категории	Основная группа абс., %	Контрольная группа абс., %	p
Исход	Выздоровление	110 (26,8)	111 (30,8)	< 0,001*
	Улучшение	241 (58,7)	247 (68,4)	
	Перевод	9 (2,19)	0 (0,0)	
	Отказ от лечения	20 (4,8)	0 (0,0)	
	Летальный исход	5(1,21)	3 (0,8)	
	Без перемен	25 (6,9)	0 (0,0)	
* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)				

Таблица 9 описывает исходы COVID-19 у беременных и небеременных женщин, госпитализированных в инфекционных стационарах города Шымкента с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19». В результате полученного лечения в основной группе состояние улучшилось у 58,7% (241) пациенток, а в контрольной – 68,4% (247). 26,8% (110) беременных после проведенной терапии выписаны с выздоровлением, что меньше на 4,0%, чем в контрольной группе (30,8%-111) (p <0,001, (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). В основной группе зарегистрировано 2,19% (9) переводов в другие медицинские учреждения: 8 из них переведены в перинатальные центры в связи с началом родов, 4,8% (20) отказов от лечения, без перемен - 6,9% (25).

Летальность среди беременных женщин, инфицированных COVID-19, значительно выше по сравнению с небеременными. Исследования показывают, что у беременных женщин с COVID-19 значительно возрастает риск серьезных осложнений, требующих необходимость в интенсивной терапии, вентиляции лёгких, а также летальных исходов. Например, исследование, проведенное Вашингтонским университетом, показало, что беременные женщины, инфицированные COVID-19, имели риск смерти, увеличенный в 13-20 раз по сравнению с неинфицированными женщинами [164, p. 1054-1061]. В нашем исследовании было 5 случаев летального исхода в основной группе (1,21%). Причиной смерти явились ТЭЛА (60%), острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность (40%), ДВС-синдром (60%), которые были вызваны коронавирусной инфекцией COVID-19. Также эти пациентки имели сопутствующие заболевания, которые отяготили течение COVID-19.

Анализ данных по COVID-19 среди беременных женщин показывает, что данная группа подвержена значительно более высокому риску тяжёлых осложнений по сравнению с небеременными пациентками. Осложнения, такие как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острая сердечная недостаточность и сепсис, встречаются у беременных чаще и протекают тяжелее. Повышенный риск летального исхода, выявленный как в нашем исследовании (1,1%), так и в других научных работах, обусловлен комплексом факторов, включая сопутствующие заболевания и тромбоэмболические события, такие как ТЭЛА.

### 3.2 Особенности течения COVID-19 у беременных в зависимости от триместров

В ходе исследования были изучены следующие показатели в зависимости от триместра беременности: паритет беременности, возрастная группа, степень тяжести, наличие сопутствующих заболеваний.

При сравнении паритета беременности в зависимости от триместра были получены следующие данные (таблица 10):

- 1) в первом триместре медиана показателя составила 3,00 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 1-5), Min =1, Max= 8;
- 2) во втором триместре медиана показателя составила 3,00 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2-4), Min =1, Max= 8;
- 3) в третьем триместре медиана показателя составила 3,00 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 2-5), Min =1, Max= 9.

Таблица 10 – Распределение показателей по триместрам беременности

Показатель		Триместры беременности			P
		1 триместр n=50	2 триместр n=122	3 триместр n=238	
Паритет беременности Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )		3 (1-5) Min=1 Max= 8	3 (2-4) Min=1 Max= 8	3 (2-5) Min=1 Max= 9	0,685
Возрастные группы, абс.%	18-20 лет	4 (8,0)	7 (5,7)	10 (4,2)	0,565
	21-25 лет	14 (28,0)	31 (25,4)	48 (20,2)	
	26-30 лет	18 (36,0)	35 (28,7)	61(25,6)	
	31-35 лет	7 (14,0)	29 (23,8)	73 (30,7)	
	36-40 лет	6 (12,0)	18 (14,8)	39 (16,4)	
	41-50 лет	1 (2,0)	2 (1,6)	7 (2,9)	
Степень тяжести абс.%	Легкое	1 (2,0)	5 (4,1)	7(2,9)	0,000*
	Среднее	32(64,0)	64(52,5)	51(41,8)	
	Тяжелое	7(2,9)	69(29,0)	141(59,2)	
	Крайне тяжелое	0	2(1,6)	21 (8,8)	
Наличие сопутствующих заболеваний абс.%	Да	27 (8,8)	82 (26,8)	196 (64,4)	0,005*
	Нет	23 (21,9)	40 (38,1)	42 (40)	
Количество койко-дней, абс.%	1-7 дней	27 (13,8)	59 (30,1)	110 (56,1)	0,208
	8-15 дней	18 (9,9)	49 (27,1)	114(63,0)	
	16 и более	5(15,2)	14(42,4)	14(42,4)	
* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)					

На рисунке 8, все пациенты разделены на возрастные группы: 18-20 лет, 21-25 лет, 26-30 лет, 31-35 лет, 36-40 лет, 41-50 лет. Из них преобладали женщины в возрасте от 26 до 35 лет - 223 (54,4%). 10 (2,4%) беременных составили женщины в возрасте от 41-50 лет, что явилось наименьшим количеством. Младшая возрастная группа от 18 до 20 лет встречалась в (21) 5,1% случаев.

Таким образом, в выборку входили все возрастные группы, как и раннего, так и позднего репродуктивного возраста.

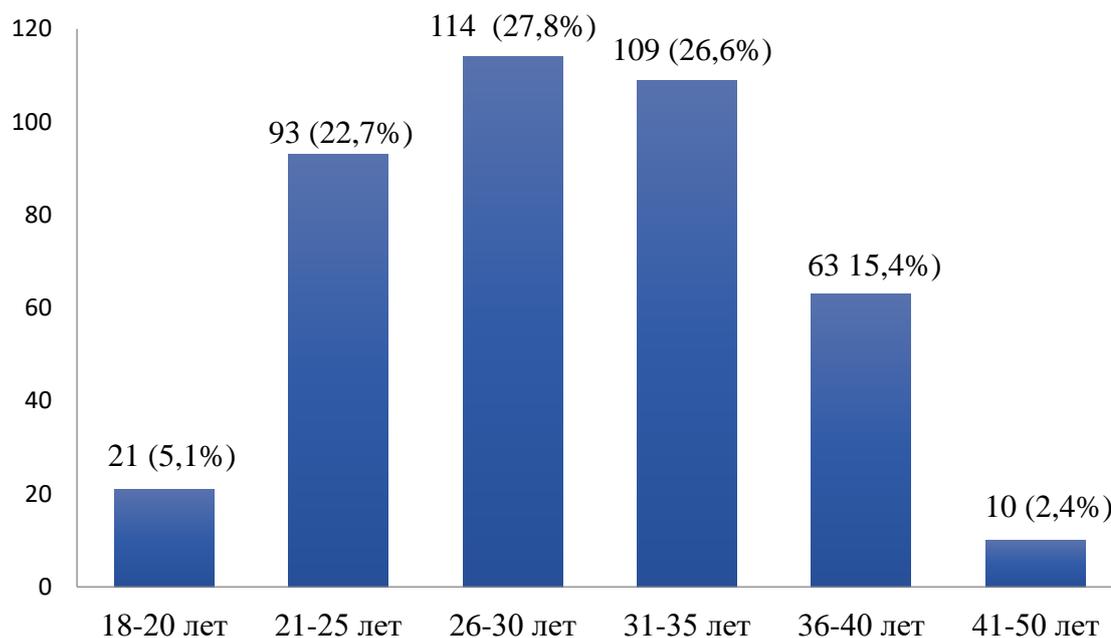


Рисунок 8 – Возрастные группы беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19

Таблица 10 показывает преобладание возрастной группы от 26 до 30 лет в течение большего периода гестации, то есть в I, II, триместрах (36,0 и 28,7% соответственно). 30,7% женщин, находящиеся в III триместре беременности, входят в возрастную группу от 31 до 35 лет.

Следующий показатель, изученный нами, была степень тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 у госпитализированных беременных. Как видно из рисунка 9, легкая степень тяжести COVID-19 составляет меньшую часть выборки (13-3,2%), что связано с получением лечения на дому либо в амбулаторных условиях. Больше половины госпитализированных женщин (209-51,0%) находились в тяжелом состоянии на момент поступления в стационары.

Анализ степеней тяжести COVID-19 в зависимости от триместра беременности показал статистическую значимость ( $p < 0,05$ ). Что означает, что чем позднее срок беременности или выше триместр, тем увеличивается степень тяжести.

■ Легкое течение ■ Среднее течение ■ Тяжелое течение ■ Крайне тяжелое

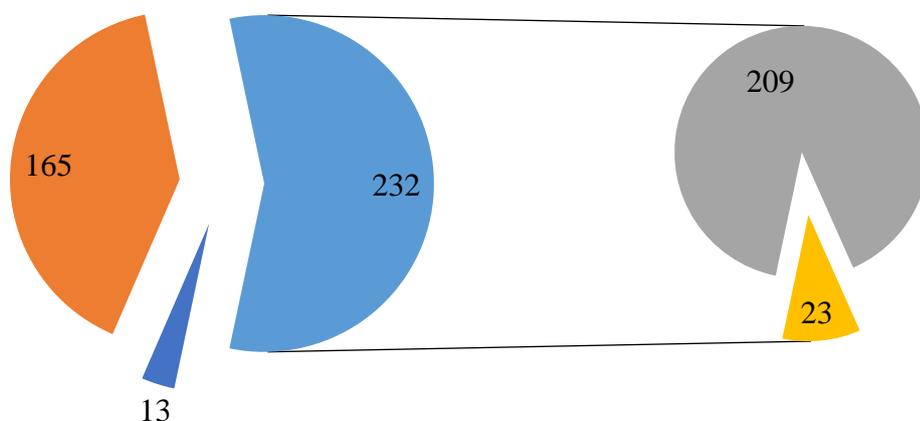


Рисунок 9 – Степень тяжести COVID-19 у госпитализированных беременных

Наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени и почек, а также сахарный диабет влияет на течение COVID-19 у беременных. Сопутствующие заболевания имели 306 пациенток, что составило 74,6% всех исследуемых. Нами выявлены статистически значимые различия при изучении сопутствующих заболеваний в зависимости от триместра беременности (рисунок 10).

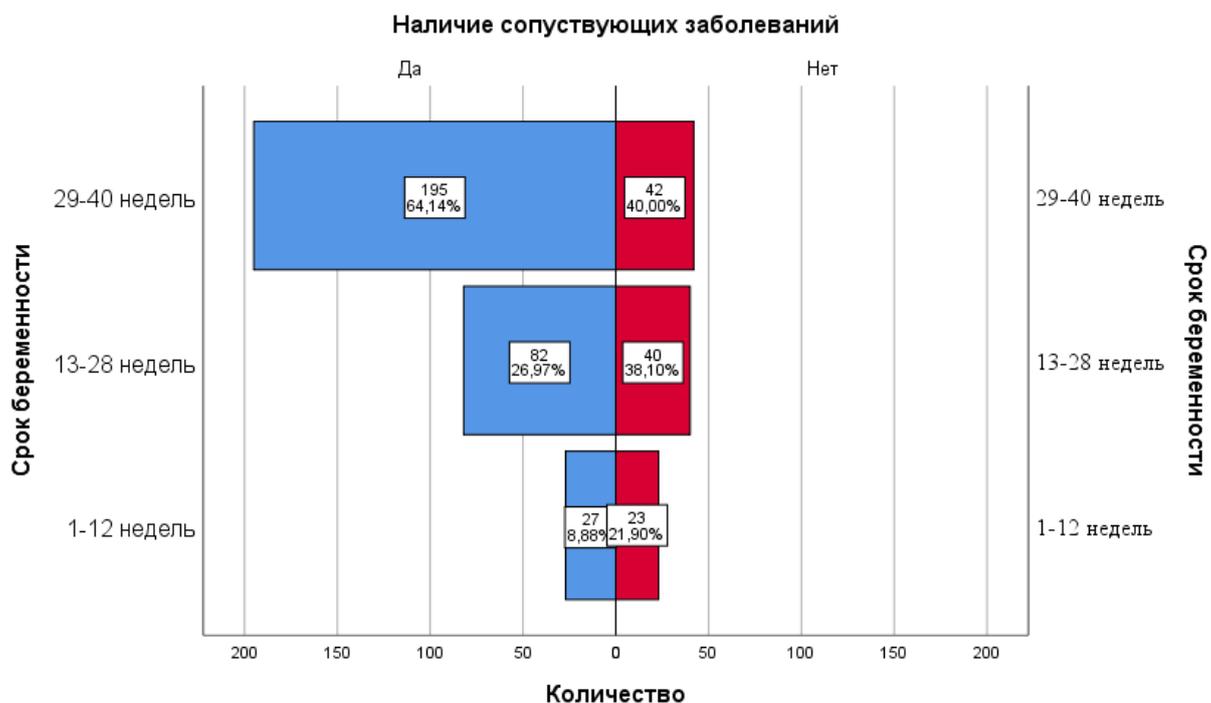


Рисунок 10 – Сопутствующие заболевания по триместрам

При сравнении групп попарно установлено, что чаще регистрируется коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных в сроке 28-40 недель с сопутствующими заболеваниями в анамнезе (рисунок 10).

Для удобства расчета продолжительности количества койко-дни были разделены на 3 категории:

- 1) 1-7 дней;
- 2) 8-15 дней;
- 3) 16 и более дней.

Из таблицы 2 видно, что 196 (47,8%) беременных получали медикаментозное лечение в инфекционных стационарах в течение 1-7 дней. Из них в первом триместре было 27 (13,8%) беременных, во втором – 59 (30,1%), в третьем – 110 (56,1%).

181 пациент (44,1%) провели от 8 до 15 дней в медицинском учреждении с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19. 18 (9,9%) беременных были в сроке от 1 до 12 недель, 49 (27,1%) – в сроке 13-28 недель, 114 (63,0%) – в сроке 29-40 недель.

16 и более дней пролежали в стационарах 33 беременных (8,1%). 5 (15,2%) были в первом триместре, 14 (42,4%) – во втором, 14 (42,4%) - в третьем.

Таблица 11 – Количество проведенных койко-дней по возрастным группам беременных с COVID-19

Количество койко-дней, абс.%	Возрастные группы						P
	18-20 лет	21-25 лет	26-30 лет	31-35 лет	36-40 лет	41-50 лет	
1-7 дней	9(4,6)	43(21,9)	55(28,1)	56(28,6)	29(14,8)	4(2,0)	p=0,04*
8-15 дней	12(6,6)	46(25,4)	53(29,3)	43(23,8)	24(13,3)	3(1,7)	p=0,007*
16 и более	0	4(12,1)	6(18,2)	10(30,3)	10(30,3)	3(9,1)	
* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)							

Нами был произведен анализ номинальных шкал с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. При сравнении возрастной группы в зависимости от количества койко-дней исследуемых были получены статистически значимые различия (p=0,04) (таблица 11). Выявленные различия были обусловлены нулевой встречаемостью количества койко-дней 16 и более дней в возрастной группе 18-20 лет (p=0,007). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно средняя связь (V = 0,216).

Резюмируя, можно сделать вывод о том, что чем ниже возраст, тем меньшее количество койко-дней пациенты проводят в стационарах.

Срок поступления в стационар для оказания специализированной помощи играет первостепенную роль в получении положительного результата проведенного лечения. А в нашем исследовании особое значение имеет как для матери, так и ребенка.

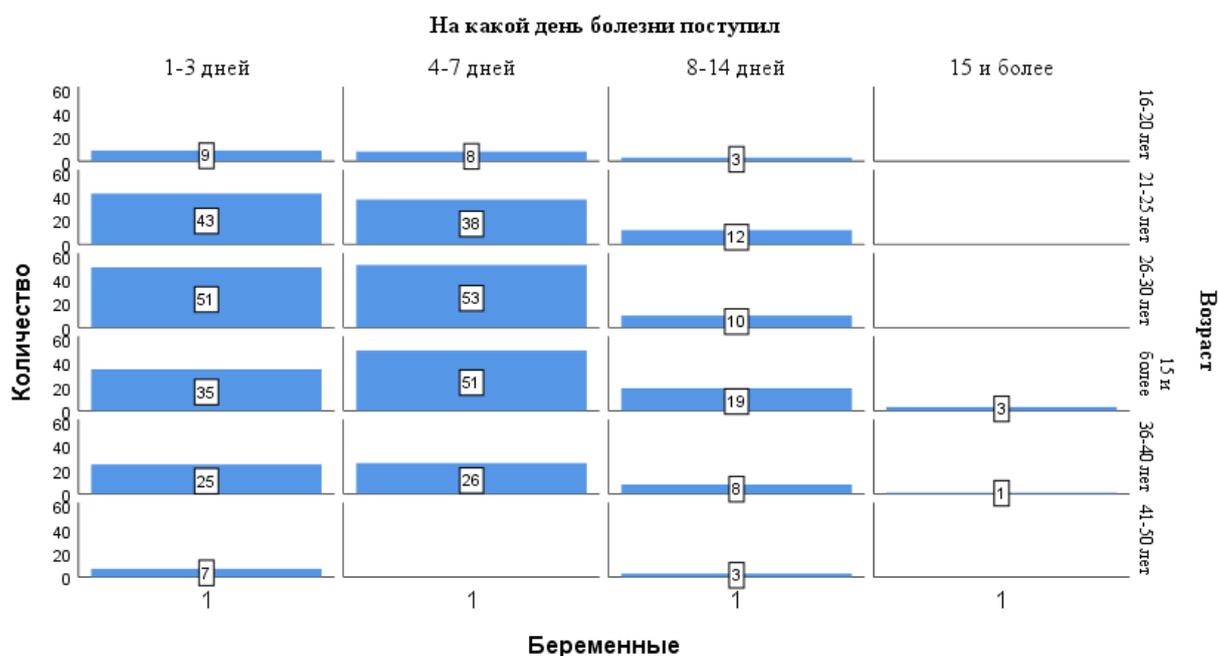


Рисунок 11 – Зависимость количества койка-дней от возраста беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19

Как видно из рисунка 11, 45% (9) беременных в возрастной группе от 16 до 20 лет поступали в стационар в течение первых трех дней от начала появления симптомов заболевания. Напротив, 3,9% (4) женщины старше 31 года обратились в медицинское учреждение через 15 дней после появления первых жалоб на самочувствие. В возрасте до 30 лет большинство беременных получили стационарную помощь в первые три дня от начала заболевания. Старшая возрастная группа (31 и старше) обратились в медицинские учреждения позже 4 дня болезни.

Выборку составили пациенты, имеющие легкую (13-3,17%), среднюю (165-40,24%), тяжелую (209-50,97%) и крайне тяжелую (23-5,6%) степень тяжести. По возрастной группе разделились следующим образом (таблица 12).

Таблица 12 – Степень тяжести заболевания в зависимости от возрастных групп у исследуемых

Степень тяжести заболевания, абс.%	Возрастные группы						P
	18-20 лет	21-25 лет	26-30 лет	31-35 лет	36-40 лет	41-50 лет	
Легкая	0	3(3,2)	4(3,5)	3(2,8)	2(3,2)	1(10,0)	p=0,04* p=0,02*
Средняя	14(66,7)	53(57,0)	53(46,5)	27(4,8)	15(23,8)	3(30,0)	
Тяжелая	7(33,3)	36(38,7)	53(46,5)	72(66,1)	38(60,3)	3(30,0)	
Крайне тяжелая	0	1(1,1)	4(3,5)	7(6,4)	8(12,7)	3(30,0)	

\* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

В ходе исследования был произведен анализ номинальных шкал с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. При сравнении возрастной

группы в зависимости от степени тяжести исследуемых были получены статистически значимые различия ( $p=0,000$ ). Выявленные различия были обусловлены тем, что средняя степень тяжести встречается чаще в возрасте от 16 до 30 лет, а тяжелая степень тяжести заболевания – старше 31 года. ( $p=0,02$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно высокая связь ( $V = 0,516$ ). При этом, у беременных раннего репродуктивного возраста (18-20 лет) не отмечались случаев крайне тяжелой степени тяжести заболевания.

Также внимание заслуживает индекс массы тела женщин, который был исследован нами. Анализ индекса массы тела показал, что ИМТ в пределах нормы (от 18,5 до 24,9) имели 20,7% беременных, напротив 79,3% с избыточной массой тела и ожирением. В нашей выборке ожирение (ИМТ>30) обнаружено у 29,3% беременных.

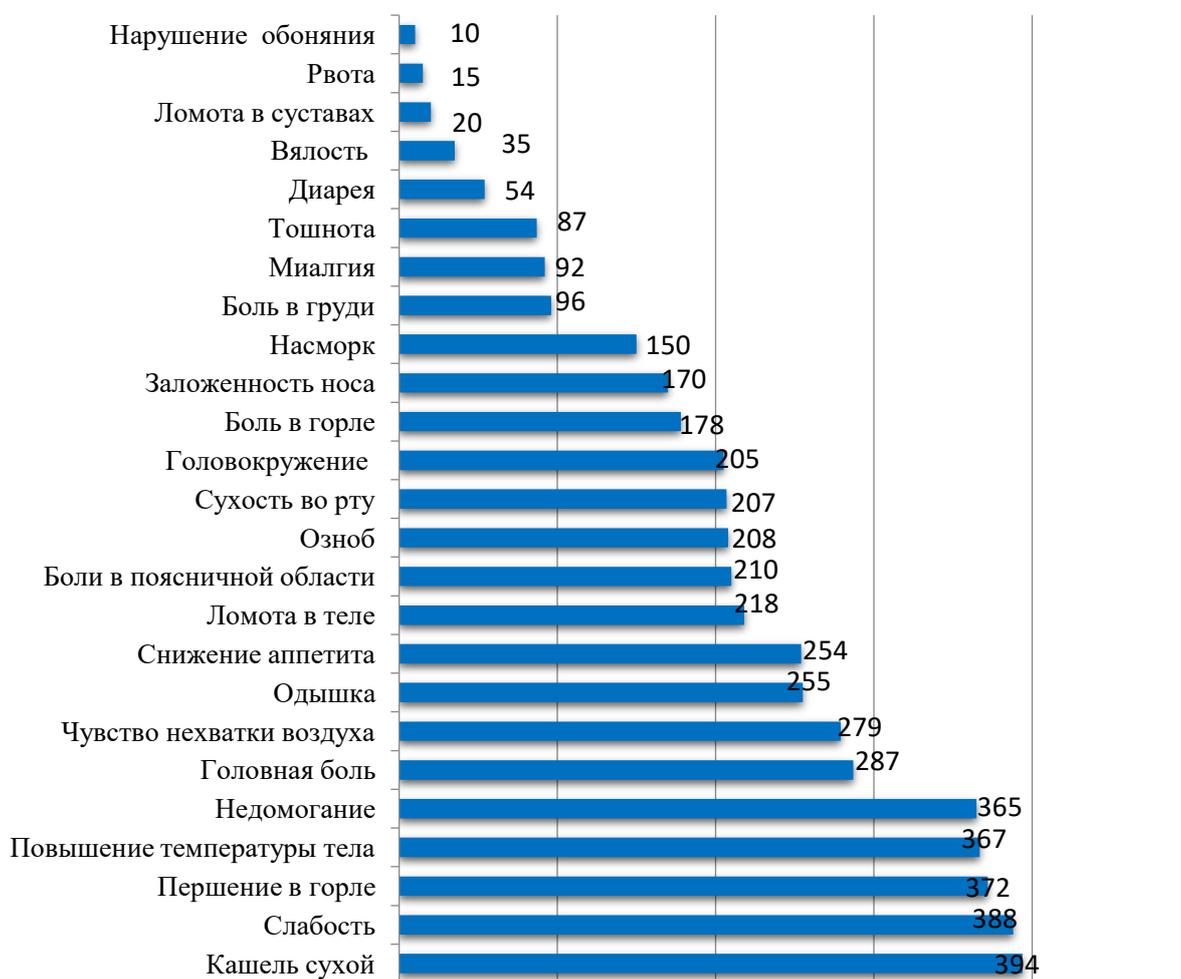


Рисунок 12 – Жалобы на момент осмотра у беременных с COVID-19

Рисунок 12 представляет клинические проявления, характерные для пациенток во время заболевания. Частыми жалобами были сухой кашель (394), слабость (388), першение в горле (372), повышение температуры тела (367), недомогание (365), головная боль (287). Наименьшими – нарушение обоняния (10), рвота (15), ломота в суставах (20), вялость (35), диарея (54). Почти у

половины беременных наблюдалось на момент осмотра головокружение, сухость во рту, озноб, боли в поясничной области, ломота в теле, снижение аппетита.

Таким образом, триместры беременности влияют на течение заболевания. Чаще всего инфицируются беременные в третьем триместре беременности, что связано с увеличением частоты диагностики женщин в данном периоде гестации. Сопутствующие заболевания являются триггерами утяжеления состояния больного. Заболевшие COVID-19 в сроке 1-12 недель (13-26,0%) выздоравливали чаще, чем в другие сроки беременности. Также при анализе данных было выяснено, что чем позднее срок беременности или выше триместр, тем увеличивается степень тяжести заболевания. Все заболевшие коронавирусной инфекцией COVID-19 были в третьем триместре в возрасте 26-35 лет. Количество койко-дней и степень тяжести заболевания зависели от возраста. Чем старше возраст, тем увеличивались вышеназванные показатели.

### 3.2.1 Инструментальные аспекты COVID-19 у беременных

К показаниям к проведению УЗИ у беременных в условиях пандемии COVID-19 относятся: плановое УЗИ, включает только проведение ультразвукового скрининга в сроки 11-13, 19-21 и 30-32 недели гестации, экстренное УЗИ проводится в случае кровотечения, угрозы самопроизвольного выкидыша и при наличии других экстренных ситуаций, наличие патологии плода, требующей динамического наблюдения (фето фетальный синдром, неиммунная водянка плода, пороки развития плода, синдром задержки роста плода и т.д.).

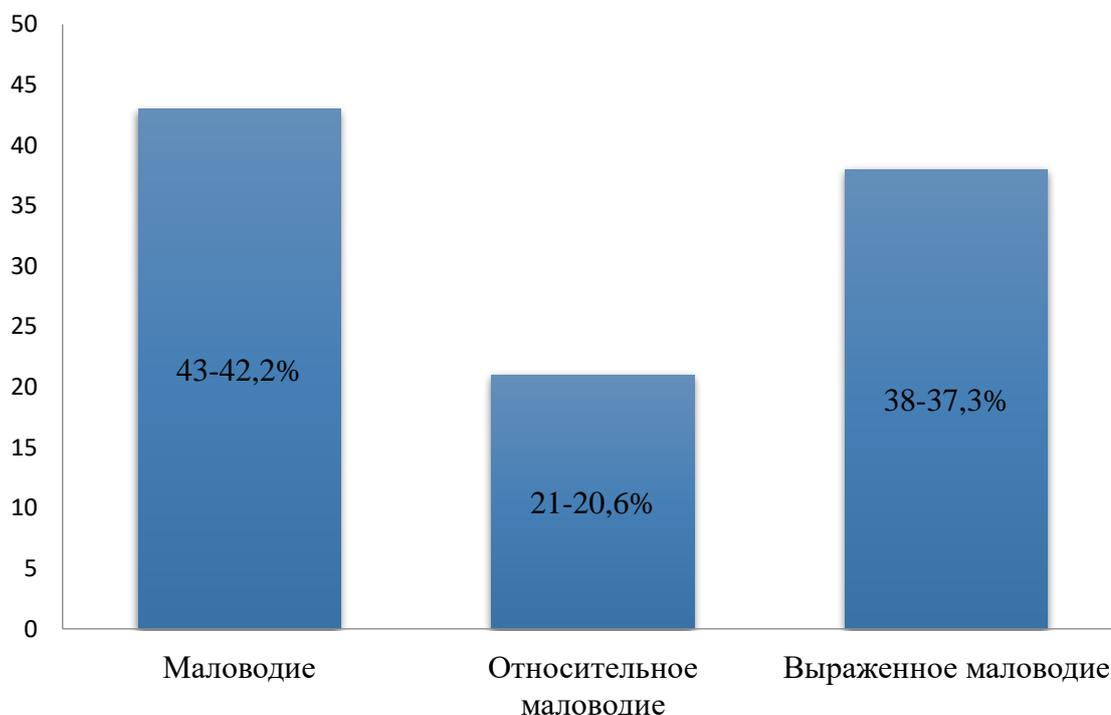


Рисунок 13– Состояние околоплодных вод по данным УЗИ-картины

В соответствии с рисунком 13, УЗИ органов малого таза для обследования состояния околоплодных вод проводилось 102 женщинам, что составляет 24,83% выборки. Согласно рисунку 13, маловодие встречалось в 42,2%, относительное маловодие -20,6%, а выраженное маловодие в 37,3%. В последующем маловодие у беременных с COVID-19 приводило к преждевременным родам (11,9%).

Таблица 13 – Результаты доплерометрии у беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19

Показатель n=122	Участок плаценты		
	краевой	парацентральный	центральный
VI	6,57 ± 1,17	8,46 ± 1,77	10,21 ± 2,07*
FI	33,68 ± 0,87	35,93 ± 1,43*	38,39 ± 1,56*
VFI	2,28 ± 0,42	3,40 ± 0,94	4,11 ± 0,88*
* – p < 0,05 относительно краевого участка плаценты			

В соответствии с таблицей 13, сопоставление полученных значений каждого доплерометрического показателя внутриплацентарного кровотока (VI, FI, VFI), измеренного в разных участках плаценты (центральном, парацентральных, краевых), между собой. Доплерометрия проводилась беременным с коронавирусной инфекцией COVID-19, находившиеся в сроке 30-32 недель. Как видно из таблицы 13, потоковый индекс (FI) был максимальным в центральном участке плаценты (38,39 ± 1,56, p < 0,05), значения васкуляризационного (VI) и васкуляризационно-потокового (VFI) индексов увеличивались (10,21 ± 2,07, 4,11 ± 0,88, p < 0,05) соответственно. Эти данные количественно характеризуют степень возрастания плацентарного кровообращения с увеличением срока беременности, соответственно возрастающим потребностям плода, о чем свидетельствовали и другие экспериментально-клинические исследования, проведенные в отдельные сроки беременности другими авторами [155, р. 1-5]. Считают, что в патогенезе усиления кровообращения, наблюдающегося с увеличением срока беременности, играет роль возрастание просвета сосудов ворсинок и роста капиллярной сети плаценты.

Анализ результатов доплерометрии показал, что у 24,5% (30) выявил нарушение маточно-плацентарного кровотока 1а степени, которое характеризуется расстройством гемодинамики между маткой и плацентой, при этом к плоду проникает достаточное количество питательных веществ. Нарушение маточно-плацентарного кровотока 1б степени выявлено у 36,06 % (44) выборки, у которых происходит в круге «плод-плацента». Нарушение маточно-плацентарного кровотока 2 степени наблюдается в круге «плод-плацента-мать», однако гипоксия выражена незначительно. Среди исследуемых наблюдается у 39,44% (48).

### 3.2.2 Осложнения беременности и исходы при коронавирусной инфекции COVID-19

Для анализа осложнений у беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19 нами были ретроспективно исследованы истории болезни беременных женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 и без. Все женщины были разделены на две группы:

1. Основная группа – беременные с коронавирусной инфекцией COVID-19 легкой (13-3,2%), среднетяжелой (165-41,5%), тяжелой (209-52,6%) и крайне тяжелой (23-5,9%) формами коронавирусной инфекции COVID-19, n=410.

2. Контрольная группа – беременные без коронавирусной инфекции COVID-19, n=362.

Таблица 15 – Осложнения беременности у женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 и без

Осложнение беременности	Основная n=410	Контрольная n=362	p
Угрожающее состояние плода	34 (8,2%)	30(8,2%)	0,868
Преэклампсия	54(13,1%)	45(12,4%)	0,594
Аntenатальная гибель плода	8(2,0%)	1(0,3%)	0,04*
Гестационная гипертензия	7(1,6%)	10(2,7%)	0,810
ПОНРП	7(1,6%)	5(1,8%)	0,112
Преждевременные роды	80(19,4%)	20(5%)	0,001*
* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)			

В таблице 15 приведены осложнения беременности у женщин в контрольной и основной группах. Осложнениями беременности явились: угрожающее состояние плода, преэклампсия, гестационная гипертензия, ПОНРП, антенатальная гибель плода, преждевременные роды. Антенатальная гибель плода произошла в 8 случаях в основной группе, а в контрольной – в 1 случае (p=0,04). Беременность у пациенток с коронавирусной инфекцией COVID-19 закончилась преждевременными родами у 19,4% женщин (80/410) и у 5% (20/362) беременных из группы сравнения (p=0,001). Частота развития преждевременных родов напрямую зависела от тяжести инфекции и срока беременности.

Осложнения родов и послеродового периода представлены в таблице 16. 33 (8,1%) случаев разрыва шейки матки зарегистрированы в основной группе, в контрольной - 29 (8,2%). 6,1% (25) пациенткам в основной группе проведено ручное выделение и отделение последа, 6,2% (23) - в контрольной. Роды осложнились кровотечением в основной группе у 28 рожениц (6,8%), в контрольной – у 20 (5,5%). HELPP –синдром зарегистрирован лишь у 4 пациенток, что составляет 1,1% основной группы. К осложнениям послеродового периода относились ДВС-синдром (6-1,6%) и ТЭЛА (11-2,73%), отмеченные только в основной группе. При этом при сравнении основной и контрольной группы статистически значимой разницы не выявлено (p>0,05).

Таблица 16 – Осложнения родов и послеродового периода в основной и контрольной группе

Осложнение родов и послеродового периода	Основная n=410	Контрольная n=362	p
<i>Осложнение родов</i> Разрыв шейки матки	33(8,1%)	29(8,2%)	0,743
Ручное выделение и отделение последа	25(6,1%)	23(6,2%)	0,374
Кровотечение	28(6,8%)	20(5,5%)	0,457
HELLP-синдром	4(1,1%)	0	0,810
<i>Осложнение послеродового периода</i> ДВС-синдром	6(1,6%)	0	0,112
ТЭЛА	11(2,73%)	0	0,632

Таким образом, у беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19 имеется риск преждевременных родов, антенатальной гибели плода в сравнении с женщинами не имевших данного заболевания.

Таблица 17 – Распределение исходов болезни по триместрам у пациенток

Исходы болезни, абс.%	1 триместр n=50	2 триместр n=121	3 триместр n=238	Всего
Выздоровление	27 (26,0)	44 (25,6)	39 (10,9)	110 (26,8)
Улучшение	36 (66,0)	68(53,7)	137(55,9)	241 (58,7)
Перевод в другое мед.учреждение	4(2,0)	0	5(2,1)	9 (2,19)
Отказ от лечения	0	15(4,1)	13(1,3)	20 (4,8)
Летальный исход	2(4,0)	1(2,0)	2(4,0)	5(1,21)
Без перемен	9(2,0)	10(1,7)	12(1,3)	25 (6,9)

Таблица 17 показывает распределение исходов болезни у пациенток с COVID-19 по триместрам беременности. Больше половины больных (58,7,5%-241) после получения стационарной помощи, согласно протоколу, были выписаны домой с улучшением состояния. При этом в первом триместре находились 66% (36) пациенток, во втором триместре -53,7% (68), в третьем – 55,9% (137). Летальных исходов было 5 случаев: в сроке 1-12 недель -2(4,0%), в сроке 13-28 - 1(2%), в сроке 29-40 - 2(2%). В ходе исследования было установлено, что заболевшие COVID-19 в сроке 1-12 недель (13-26,0%) выздоравливали чаще, чем в другие сроки беременности. Переводились в другие медицинские учреждения (в учреждения родовспоможения) в единичных случаях в первом и третьем триместрах. Отказов от лечения было в 20 случаях во втором (15) и третьем (13) триместре по собственному желанию под расписку. После полученного лечения в стационарах состояние 25 пациенток не изменялось.

### 3.3 Клинические случаи у беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19

Нами проведен ретроспективный анализ клинического случая беременной с COVID-19 и апластической анемией, завершившаяся летальным исходом. Пациентка получала медикаментозное лечение в инфекционном стационаре и городской больнице №2 в мае - июне 2020 года.

Пациентка А., повторно беременная, повторнородящая, 36 лет, госпитализирована в городскую инфекционную больницу на 2-й день болезни. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на повышение температуры до 37,8°C, першение в горле, редкий кашель и слабость.

Контакт с подтвержденным случаем COVID-19 не отрицает. В домашних условиях лечение не принимала. Со слов больной, готовилась на госпитализацию в плановом порядке на родоразрешение в г. Алматы. В ходе обследования были взяты мазки из зева и носа на ПЦР на коронавирусную инфекцию. В результате вирус был обнаружен. Скорой медицинской помощью доставлена в городскую инфекционную больницу. Учитывая тяжелое состояние, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (30.05.2020).

При сборе анамнеза пациентка отрицала туберкулез, кожно-венерологические заболевания. Перенесла вирусный гепатит в детстве. Пациентка с 2006 года состоит на учете у гематолога по поводу апластической анемии, тяжелая форма. Менструальная функция без особенностей. По счету 3-я беременность, предстоят третьи роды. В сроке 8 недель поставлена на учет по беременности. Первая беременность в 2015 г. закончилась срочными родами живым ребенком весом 3300, была произведена операция кесарево сечение в связи с тромбоцитопенией, послеоперационный период протекал без осложнений, гемотрансфузий не было. Вторая беременность была в 2018 году, родоразрешена путем операции кесарево сечение по поводу рубца на матке, рожден ребенок весом 3500 гр, послеоперационный период протекал со слов без осложнений, гемотрансфузии не было.

Из анамнеза известно, что I и II половина настоящей беременности протекала на фоне умеренной анемии. С 20 недель беспокоят появление гематом на нижних конечностях. Пациентка до беременности неоднократно принимала стационарное лечение в отделении областной клинической больницы с диагнозом: «Апластическая анемия, тяжелая форма». Также непрерывно получала лечение в гестационный период в городской больнице в отделении гематологии. Последняя госпитализация с 01.05.2020 по 13.05.2020г. в том же стационаре с диагнозом: Апластическая анемия, тяжелая форма. Беременность 33 недель 5 дней. Рубец на матке (2006, 2014). Рекомендовано: родоразрешить на 4 уровне Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии.

Учитывая выраженную тромбоцитопению ( $11 \times 10^9/\text{л}$ ) назначено переливание тромбомассы. Произведены 4 трансфузии. Пациентка получила антибактериальную, противовирусную и гормональную терапию.

После осмотра акушера – гинеколога в связи с появлением периодических тянущих болей внизу живота, которые усиливались непрерывно, пациентка была переведена в роддом городской больницы для дальнейшего наблюдения. После госпитализации спустя час клинически пациентку беспокоили внезапные кровянистые выделения из половых путей со сгустками в количестве 100 мл в течение 10 минут, общую слабость, резкие боли в животе, локальную болезненность по правой границе матки. Учитывая преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, было проведено экстренное оперативное родоразрешение. 31.05.2020г. родился ребенок мужского пола весом 2720 гр. ростом 48 см, по шкале Апгар 4/6.

Состояние роженицы средней тяжести, сознание ясное. 04.06.2020г. переведена в городскую инфекционную больницу, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения. На момент осмотра состояние было тяжелым, сознание ясным, на осмотр реагировала вяло. Роженица получала увлажненный кислород через назальную канюлю 4 л/мин. Присоединились отеки на конечностях и на лице, одышка при незначительной нагрузке и головная боль.

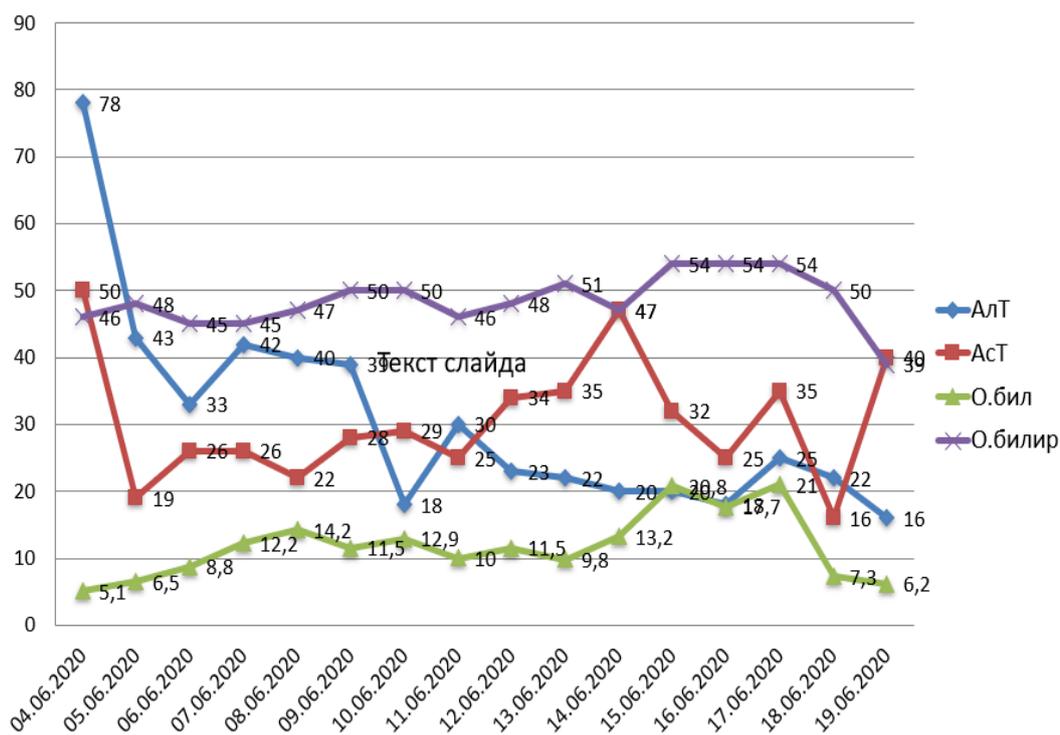


Рисунок 13 – Биохимические изменения в динамике беременной с COVID-19

Рисунок 13 показывает биохимические изменения (АЛТ, АСТ, Общий билирубин) в динамике беременной с COVID-19. На 04.06.2020г. уровень АЛТ наблюдалось 78 ммоль/л, затем через 3 дня снизился почти в 2 раза (42) и на 19.06.2020г. был 16. Это свидетельствует о снижении функции печени.

В это время АСТ за одни сутки понизился на 62% (50-38 ммоль/л). Но через 15 дней повысился до 40 ммоль/л. Общий билирубин изменялся незначительно.



Рисунок 14– Обзорная рентгенография грудной клетки беременной с COVID-19

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (рисунок 14) в прямой проекции от 03.05.2020г. сохраняются участки уплотнения легочной ткани с обеих сторон, более выражены слева, просветы бронхов не дифференцируются. Легочный рисунок усилен. Корни справа слабо структурные. Тень сердца несколько расширена. Синусы с обеих сторон не дифференцируются. Заключение: Рентген-признаки двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии. Двусторонний плевральный выпот больше справа. Объем поражения около 70-75%.

05.06.2020 г. артериальное давление пациентки повысилось до 143/90 мм.рт.ст., отмечалось умеренное носовое кровотечение. Лечение было дополнено гипотензивными препаратами, что имело впоследствии положительный эффект. Учитывая тромбоцитопению до  $29 \times 10^9/\text{л}$ , носовые кровотечения, анемию Hb - 85 г/л было произведено переливание тромбоцитарной массы.

10.06.2020 г. Родильница была подключена с 00:50 к аппарату НИВЛ «Dreger», маской для неинвазивной вентиляции, в режиме: CPAP, с параметрами: FiO<sub>2</sub>=0,7, PEEP=12. Показаниями являлись: дыхательная недостаточность II степени, тахипноэ, десатурация (85-86%), неэффективность оксигенотерапии. Периферические отеки в динамике увеличились. Состояние больной крайне тяжелое, нестабильное. Сознание глубокой оглушенности и медицинской седации. Обч 30 наблюдалась мелкоточечная геморрагическая сыпь в местах сдавления. В 21:00ч отмечено скудное мажущее кровянистое отделяемое по типу лохий из половых путей, провоцируемое кашлем. Аускультативно-влажные хрипы во всех отделах легких.

Учитывая двухстороннюю полисегментарную пневмонию, тяжелой степени тяжести, острую дыхательную недостаточность IV степени, неэффективность медикаментозной терапии и искусственной вентиляции пациенту по жизненным показаниям установлен периферический вено-венозный доступ ЭКМО.

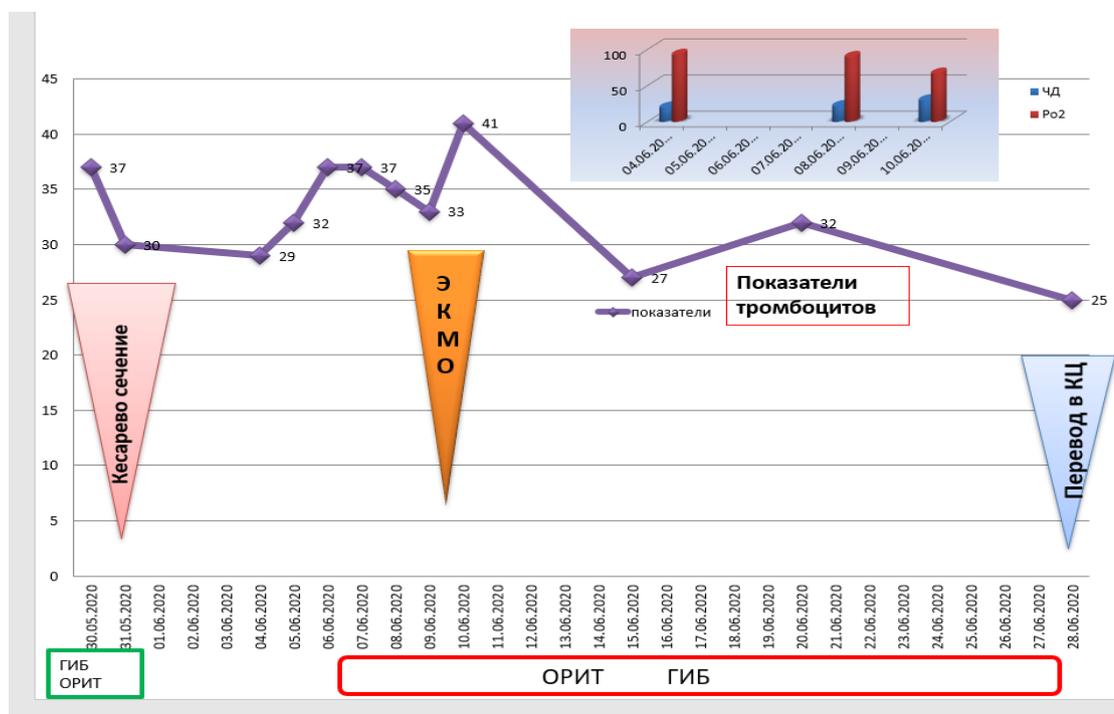


Рисунок 15– Изменения уровня тромбоцитов у беременной

Изменения уровня тромбоцитов представлены на рисунке 15. Как видно из графика минимальным значением тромбоцитов было  $11 \times 10^9/\text{л}$ , наибольшим  $49 \times 10^9/\text{л}$ , что является выраженной тромбоцитопенией.

15.07.2020г. 18:20 ч, несмотря на проводимую инфузионную, противовоспалительную, антибактериальную, мочегонную, метаболическую терапию, переливание компонентов крови, СЗП, самостоятельного дыхания не было в течение 12 суток, находилась на ИВЛ, произошла смерть беременной.

Основной диагноз: Коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденный случай (ПЦР РНК SARSCoV-2 назофарингиального мазка

положительный от №1546 от 29.05.2020г), сверхострое течение, крайне тяжелой степени. COVID-19 ассоциированная пневмония, тяжелой степени тяжести. Осложнение: ОДН 3 ст. ОРДС. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии. ДВС. Сопутствующий диагноз: Послеродовый период 45 сутки. Кесарево сечение по поводу преждевременной отслойки плаценты. Послеоперационный рубец матки. Апластическая анемия, тяжелая форма.

Причиной смерти была острая дыхательная и сердечно – сосудистая недостаточность. Смерть зарегистрирована на 47 сутки.

Таким образом, тяжелая фоновая патология (апластическая анемия, тяжелое течение) является серьезным риск-фактором неблагоприятного прогноза при развившейся COVID-инфекции. Ввиду регистрации случаев материнской смертности, связанных с инфекцией COVID-19, акушеры-гинекологи и другие медицинские работники нуждаются в проведении углубленных исследований и, следовательно, в получении дополнительных данных об особенностях течения и возможных неблагоприятных материнских и перинатальных исходах.

#### *Клинический случай №2*

Представляем клинический случай беременной в сроке 30-31 недель, поступившей в инфекционный стационар с диагнозом КВИ тяжелой степени, осложненная ОРДС. В терапии был успешно применен вено-венозный доступ ЭКМО.

Женщина, 29 лет, обратилась в инфекционный стационар с жалобами на першение в горле, озноб, повышение тела до 39°C, сухой кашель (27.12.2020). Больная отказалась от госпитализации. В связи с появлением новых симптомов (выраженная слабость, боль и ломота в суставах, недомогание) через 2 дня самостоятельно обратилась в поликлинику, откуда была направлена в инфекционный стационар.

В анамнезе хроническая железодефицитная анемия 2 степени, гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности. Наследственность не отягощена. Данная беременность -1. Состоит на учете по беременности с 12 недель. Контакт с COVID-19 не отрицает.

На 6-й день госпитализации пациентка переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии из-за ухудшения состояния за счет дыхательной недостаточности 3 степени, гипоксии смешанного генеза, выраженной эндогенной интоксикации вирусного генеза. Подключена к аппарату НИВЛ через маску (уровень сатурации 90%). На 7-сутки госпитализации беременной начато проведение пульс-терапии ГКС в связи с увеличением площади поражения легких (60-65%), нарастанием дыхательной недостаточности, развитием цитокинового шторма, острого респираторного дистресс-синдрома. Учитывая присоединение дистресса плода, отсутствие возможности быстрого родоразрешения через естественные родовые пути, 6.01.2021г. родоразрешена оперативным путем в экстренном порядке.

Родился живой доношенный плод, массой 2060 грамм, ростом 45 см, с

оценкой по шкале Апгар – 6-7 баллов. На 3 сутки послеродового периода положение больной вынужденное, имеется чувство страха смерти, паническая атака, родильница психоэмоционально неустойчивая.

В условиях инфекционного стационара был организован консилиум для определения дальнейшей тактики. Консилиумом решено, учитывая в динамике нарастание дыхательной недостаточности, снижение сатурации (до 70%), тахипноэ, неэффективность НИВЛ, большой объем зоны поражения легких по данным инструментальных методов исследования, психомоторное возбуждение на фоне гипоксии, нарастание гипоксемии по анализам артериальной крови в динамике, по жизненным показаниям установить вено-венозный доступ ЭКМО (11.01.2021).

После состояния улучшилось, клиника дыхательной недостаточности с регрессией, рентгенологически и лабораторно отмечалась положительная динамика, по газам компенсирована. На 18 сутки (29.01.21 г.) отключена от ЭКМО. В последующем состояние вновь ухудшилось в виде нарастания дыхательной недостаточности и нестабильной гемодинамики, нарастания дыхательного ацидоза, поэтому консилиумом было решено дыхание перевести на ИВЛ через интубационную трубку (31.01.21 г.), а 03.02.21 г. проведена экстубация.

На 28-е сутки после операции кесарево сечения отмечается умеренная положительная динамика в виде самостоятельного спонтанного дыхания с сохранением адекватной сатурации 98-100%, гемодинамика склонна к гипертензии до 130/80. 24.02.2021 общее состояние было средней степени тяжести, за счет гипоксии, высокого риска развития ТЭЛА, в динамике стабильное. Пациентка жаловалась на слабость, редкий кашель с мокротой. На 65 день лечения выписалась с клиническим улучшением.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация – это инвазивный метод оксигенации при острой респираторной недостаточности. ЭКМО обеспечивает газообмен и устраняет повреждение легких, в результате ИВЛ.

Таким образом, данный метод жизнеобеспечения является находкой для пациентов с COVID-19, осложненных ОРДС и не реагирующих на обычное лечение. Использование ЭКМО дает дополнительное время для устранения основной причины заболевания, тем самым предоставляет возможность спасти жизнь пациента. Ниже представлен алгоритм принятия решения о рассмотрении ЭКМО, одобренный рекомендациями ELSO (рисунок 16).

Пациенты, которые не реагируют на обычную искусственную вентиляцию легких, могут быть претендентами на лечение с экстракорпоральной мембранной оксигенацией в учреждениях с соответствующими ресурсами (оборудованием и персоналом). В том числе, описанная пациентка по жизненным показаниям, получила лечение ЭКМО.

Данный клинический случай демонстрирует, что применение ЭКМО для беременных с дыхательной недостаточностью имело положительной эффект в исходе лечения.

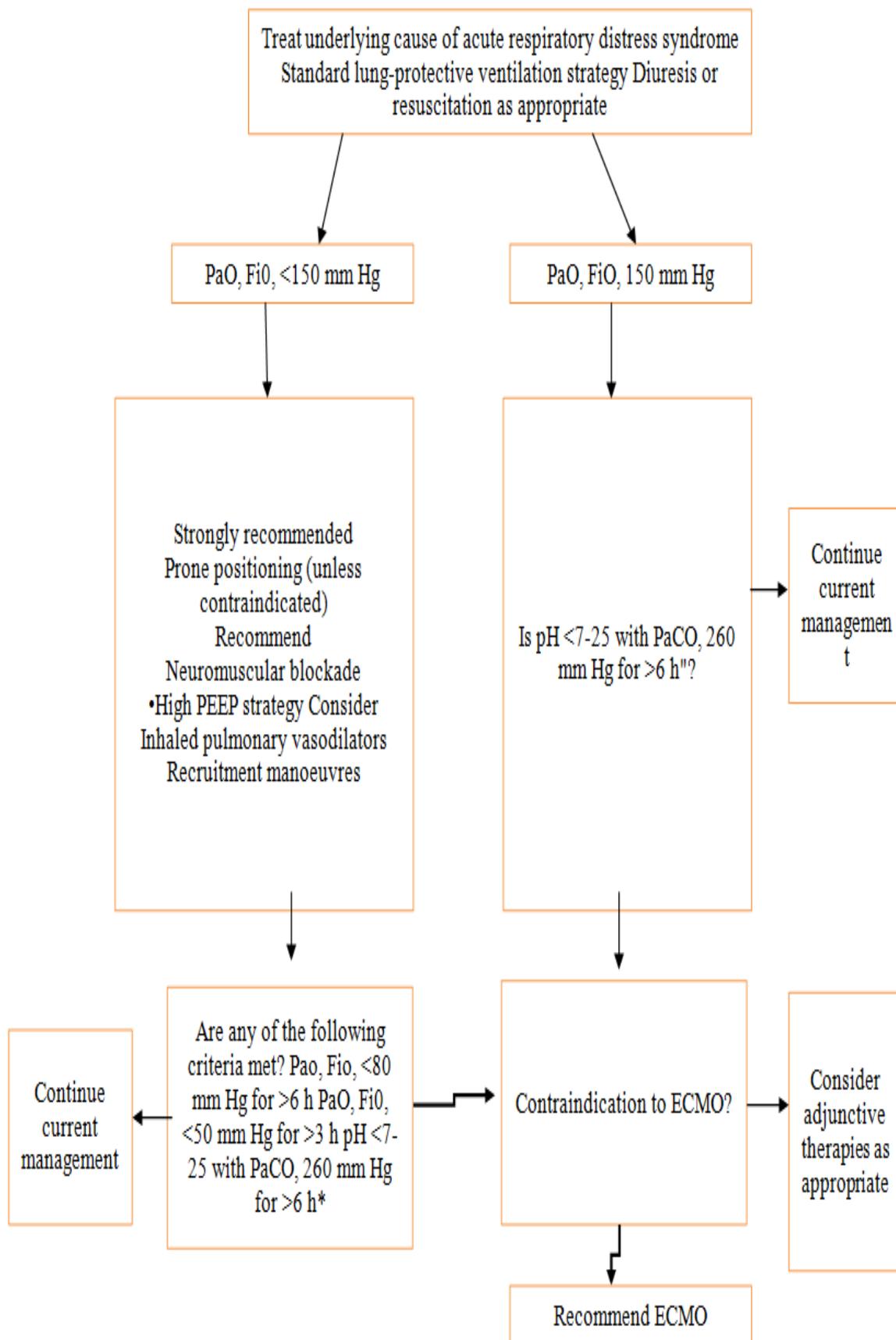


Рисунок 16 – Алгоритм лечения острого респираторного дистресс-синдрома

Примечание – Составлено по источнику [18, p. 101426]

Данные относительно использования ЭКМО у пациентов с дыхательной недостаточностью и COVID-19 невелики, поэтому медицинское сообщество нуждается в дальнейшем исследовании подобных случаев.

### 3.4 Перинатальные исходы у женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19

Для установления перинатальных исходов у женщин с COVID-19 нами были проанализированы карты их новорожденных по следующим параметрам: вес, рост, доношенность, оценка по шкале Апгар, исход (выписан в удовлетворительном состоянии домой/переведен для дальнейшего лечения в отделение неонатологии). Ранее было отмечено, что произошло 8 случаев антенатальной гибели плода.

Исследуемые были разделены на 2 группы: основную (n=230) – новорожденные от матерей с положительным ПЦР на SARS-COV-2 анализом; контрольную (n=172) - от матерей без коронавирусной инфекции COVID-19.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика веса и роста новорожденных в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа n=230		Контрольная группа n=172		p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Вес	3220	2626 – 3585	3300	2935– 3430	0,182
Рост	49	48 – 53	52	51-53	0,479

В таблице 18 представлена сравнительная характеристика веса новорожденных из основной и контрольной групп. Средний вес новорожденных в основной группе был ниже на 80 грамм, чем в контрольной (медианы составляли 3220 и 3330 грамм). При сравнении веса новорожденного в основной и контрольной группах статистически значимых различий установить не удалось (p=0,182) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Следующий показатель, оцененный нами был рост новорожденного при рождении. Медиана роста в основной группе составил 49 см, а в контрольной - 52 см.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика росто-весовых показателей новорожденных в основной и контрольной группах

Показатель		Основная группа n=230	Контрольная группа n=172	p
Вес	> 2500 гр.	48 (21,0)	18 (10,5)	0,051
	<2500 гр.	182 (79,0)	154 (89,5)	
Рост	>48 см	198 (86,2)	169 (98,3)	0,002*
	<48см	32 (13,8)	3(1,7)	
* – различия показателей статистически значимы (p< 0,05)				

Как видно из таблицы 19, в основной группе весом ниже 2500 грамм было 48 (21,0%) новорожденных, а в контрольной – 18 (10,5%). 79% (182) новорожденных в основной группе имели вес выше 2500 грамм. При сопоставлении веса новорожденного в зависимости от групп нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,051$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Количество детей из контрольной группы, рожденных весом более 2500 грамм, превышает таковых из основной группы в 2,26 раза (95% ДИ: 0,984 – 5,228).

У 86,2% (198) новорожденных в основной группе рост был более 48 см, а в контрольной – у 98,3% (84). Рост при рождении менее 48 см в контрольной группе было в 3 (1,7%) случаях, а в основной – у 32 новорожденных (13,8%).

При сравнении основной и контрольной группы по вышеназванному параметру были выявлены существенные различия ( $p = 0,002$ ) (используемый метод: Точный критерий Фишера). Шансы иметь рост более 48 см в контрольной группе были выше в 13,2 раза, по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,076; 95% ДИ: 0,010 – 0,588).

Таблица 20 – Анализ зрелости новорожденных в основной и контрольной группах

Категории	n=230	n=172	p
	основная группа	контрольная группа	
Недоношенные новорожденные	91 (39,4)	10 (5,8)	< 0,001*
Доношенные новорожденные	139 (60,6)	162 (94,2)	
* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

В таблице 20 приведены результаты оценки зрелости новорожденных. В основной группе (91-39,4%) в 8,2 раза было больше недоношенных новорожденных, по сравнению с контрольной (10-5,8%) группой. Исходя из полученных при оценке показателя зрелости новорожденного данных, были установлены существенные различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Шансы доношенных новорожденных из контрольной группы были выше в 10,5 раз, по сравнению основной группой, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 3,937 – 28,234).

Таблица 21 – Анализ показателя "Оценка по шкале Апгар на 1 минуте" в основной и контрольной группах

Категории	Оценка по шкале Апгар на 1 минуте			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Основная группа	7	5 – 8	230	< 0,001*
Контрольная группа	8	8 – 8	172	

В соответствии с таблицей 21, при анализе перинатальных исходов отмечено, что состояние новорожденных при рождении по шкале Апгар в основной группе оценено на 7-8 баллов, а в контрольной на 8 баллов у 75% исследуемых. Исходя из полученных данных при анализе показателя "Оценка по шкале Апгар на 1 минуте" в зависимости от групп были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

При изучении и сопоставлении показателя "Исходы новорожденных" были установлены существенные различия ( $p < 0,001$ ) между основной и контрольной группами (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), представленное ниже в таблице 22.

Таблица 22 – Исходы новорожденных в основной и контрольной группах

Категории	n=230	n=172	p
	основная группа	контрольная группа	
Выписан домой	110 (48,1)	164 (95,3)	< 0,001*
В отделении патологии новорожденных	120 (51,9)	8 (4,7)	
* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

В основной группе выписаны домой в удовлетворительном состоянии 48,1% (110) новорожденных, а в контрольной – 95,3% (164). В последующем в отделении патологии новорожденных находились 51,9% детей (120) из основной группы, из контрольной – 4,7% (8). Шансы нахождения в отделении патологии новорожденных в контрольной группе были ниже в 22,1 раза, по сравнению с основной группой. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,045; 95% ДИ: 0,015 – 0,132) [166-168].

Таким образом, анализ перинатальных исходов новорожденных выявил, что от женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 достоверно чаще рождаются дети с низким ростом, недоношенные, с более низкой оценкой по шкале Апгар, которые в последующем чаще находятся в отделении патологии новорожденных, чем рожденные от женщин без коронавирусной инфекции COVID-19.

Таблица 23 показывает результаты проведенного опросника по выявлению ближайших и отдаленных результатов. В опроснике участвовали 64 респондента.

Исход беременности был благоприятный у 85,7% (48) исследуемых. Неблагоприятных случаев было 4.

Естественным путем родоразрешились 57,1% (32), операцией кесарево сечения 42,9% (24). Гибель плода наблюдалось у 4 пациенток, в первом триместре – 2 случая, в третьем – 2 плода.

Таблица 23 – Результаты опросника перинатальных исходов у пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19

Вопросы		%	Абс.
Ваш возраст?	до 25	13,3	16
	26-35	60,0	36
	старше 36-ти	26,7	8
Были ли у Вас ранее беременности, закончившиеся родами	нет	50,0	28
	да, одна	1,5	4
	да, две	4,5	9
Какой исход беременности	Благоприятный (родился ребенок)	85,7	48
	Неблагоприятный	14,3	4
	Благоприятный (родился ребенок)	85,7	48
Ваш возраст?	до 25	13,3	16
	26-35	60,0	36
	старше 36-ти	26,7	8
Были ли у Вас ранее беременности, закончившиеся родами	нет	50,0	28
	да, одна	1,5	4
	да, две	4,5	9
Какой исход беременности	Благоприятный (родился ребенок)	85,7	48
	Неблагоприятный	14,3	4
	Благоприятный (родился ребенок)	85,7	48

Рождались новорожденные с весом 2500-3700 грамм у 57,1%(32) женщин, более 3750 – 35,7% (20), менее 2500 – 7,1% (4). 88,2% (46) женщина на момент опроса имеют удовлетворительное состояние, 17,8% (10) - неудовлетворительное.

### **3.5 Опыт применения противовирусного препарата Ремдесивир с оценкой его эффективности**

Возраст госпитализированных пациенток варьировал от 18 до 42 лет. Средний возраст составил 29,1 лет. При сравнении групп с терапией ремдесивир и без него, в зависимости от возраста пациенток были получены статистически значимые различия ( $p=0,019$ ). Возрастная группа от 33 до 42 лет в основной группе встречалась чаще по сравнению с контрольной ( $p=0,036$ ). Отмечалась связь средней тесноты ( $V=0,250$ ). Как видно из рисунка 15 большинство женщин в контрольной группе были в сроке беременности 21-30 недель (38,3%), 31-36 недель (33,3%), всего 71,6%. Также как и в группе сравнения: 70% приходится на срок 21-36 недель (рисунок 17).

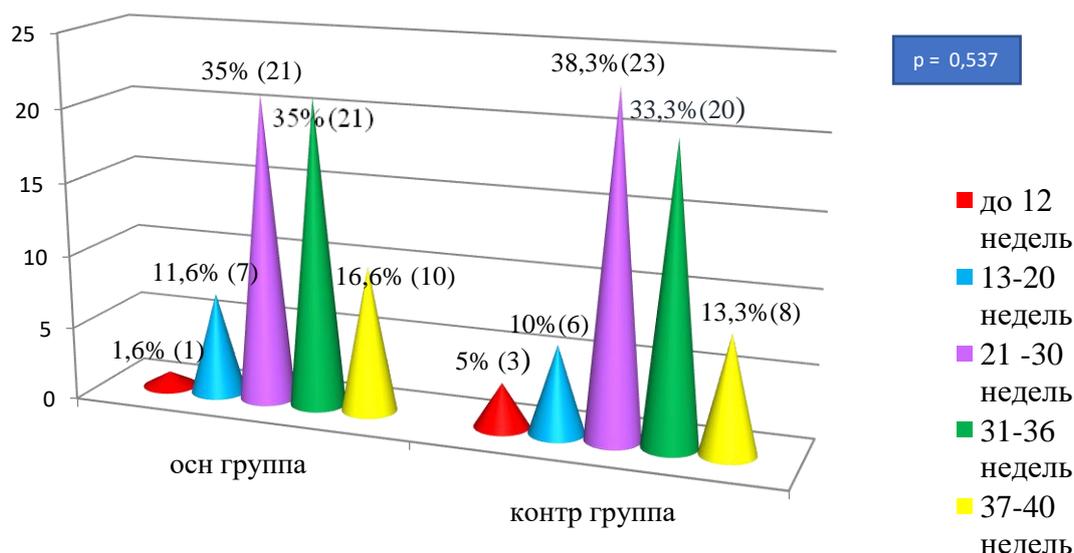


Рисунок 17 – Распределение госпитализированных женщин в зависимости от сроков гестации

Паритет беременности не был статистически значимым ( $p > 0,05$ ). Однако, было установлено, что наиболее часто возникают показания для назначения ремдесивир при наличии 5 и более беременностей (26,6%), а при наличии 4 и более беременностей – 43,2%, что подтверждает более тяжелое течение COVID-19 у многорожавших (таблица 24).

Таблица 24 – Паритет беременности у пациенток

Какая по счету беременность	Основная N=60		Контрольная N=60		p
	абс.	%	абс.	%	
1	7	11,6	16	26,6	0,111
2	15	25	8	13,3	
3	13	21,6	13	21,6	
4	10	16,6	8	13,3	
5 и более	16	26,6	15	25	

Структура экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Сопутствующие экстрагенитальные заболевания в исследуемых группах

Экстрагенитальные заболевания	Основная группа n=60		Контрольная группа n=60		p
	абс. число	M±m%	абс. число	M±m%	
1	2	3	4	5	6
Заболевания сердечно-сосудистой системы	6	20±1,3	4	13,3±1	0,892
Заболевания органов дыхания	1	3,3±0,5	7	23±1,4	0,041*

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5	6
Заболеванияжелудочно-кишечного тракта	6	20±1,3	1	3,3±0,5	0,036*
Заболевания мочевыделительной системы	16	53±1,5	12	40±1,4	0,753
Заболевания нервной системы	1	3,3±0,5	3	10±0,9	0,664
Анемия	40	70±1,2	42	76±1,9	0,243
* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)					

При сравнении основной и контрольной групп в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний получены статистически значимые различия у пациенток, имеющих в анамнезе заболевания органов дыхания и заболевания желудочно-кишечного тракта (p=0,041 и 0,036 соответственно). При этом, заболевания органов дыхания встречались чаще в контрольной группе, а заболевания желудочно-кишечного тракта в основной.

Таблица 26– Подтвержденные и вероятные случаи

Показатель		Терапия с ремдесивиром (n=60)		Терапия без ремдесивира (n=60)		p	ОШ; ДИ 95%
		абс.	%	абс.	%		
Диагноз	U07.1	48	80	54	90	0,02*	0,44; 0,15-1,28
	U07.2	12	20	6	10		
* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)							

В соответствии с таблицей 26, в исследование были включены беременные с подтвержденным (U07.1) и вероятным (U07.2) случаями коронавирусной инфекции. При сравнении частоты постановки диагноза по результату ПЦР в зависимости от назначения ремдесивира получены статистически значимые различия (p=0,02). Вероятность назначения ремдесивира увеличилась у беременных с подтвержденной коронавирусной инфекцией в 0,44 раза (95% ДИ: 0,15-1,28).

Одним из показателей, по которым изучались женщины в период гестации, эффективность ремдесивира у женщин было количество койко-дней, проведенных в стационаре, представленное на рисунке 18.

При сравнении основной и контрольной групп по количеству койко-дней установлены статистически значимые различия (p=0,001). Женщины основной группы (Me = 9,00; Q1-Q3 = 8,00-11,0) дольше находились в стационаре по сравнению с контрольной группой (Me = 8,00; Q1-Q3 = 7,00-10,0). Это связано с более тяжелым состоянием больных этой группы.

При анализе исходов и осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 у получавших и не получавших ремдесивир было установлено 14 случаев преждевременных родов (8 в основной группе, 6 в контрольной).

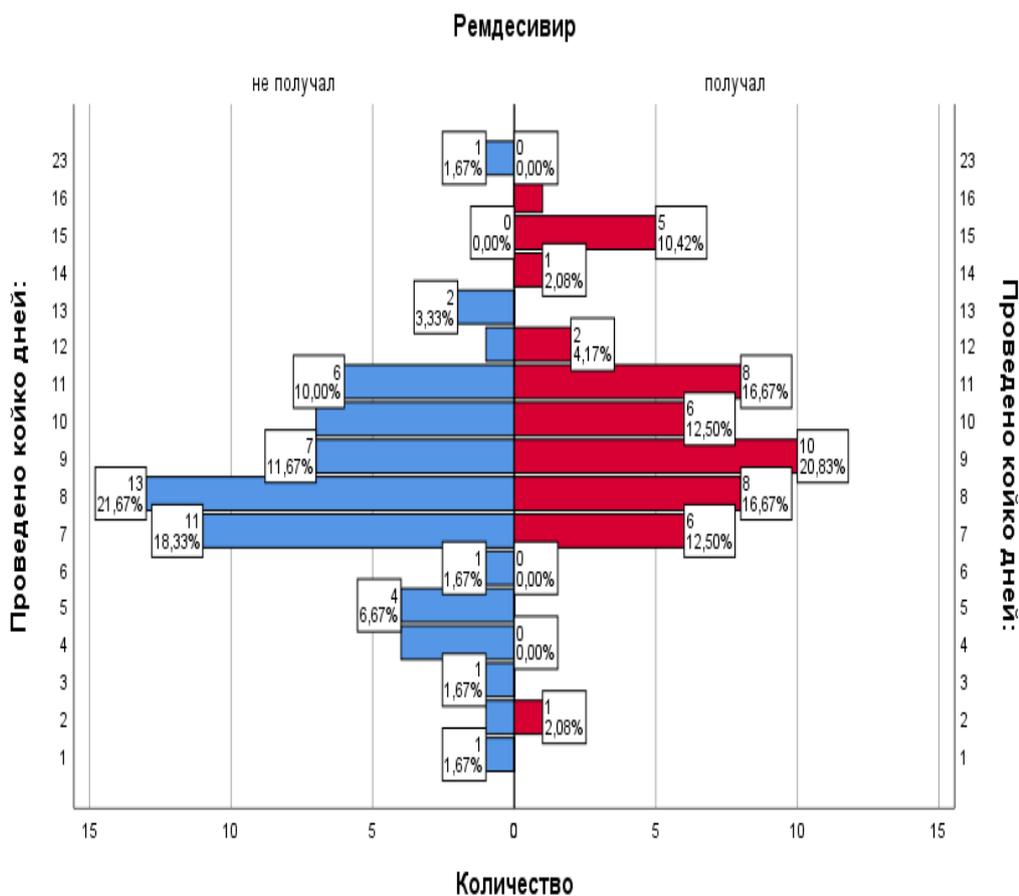


Рисунок 18– Количество койко-дней, проведенных в стационаре женщин с коронавирусной инфекцией

Таблица 27 – Сравнительная таблица исходов у беременных с коронавирусной инфекцией

Показатель		Абс.	%	Абс.	%	Р
Исходы беременности	Преждевременные роды	8	13,3	6	10,0	0,795
	Пролонгация	36	60,0	40	66,7	
	Срочные роды	15	25,0	14	23,3	
Осложнение беременности	Внутриутробная гибель плода	0	0	1	6,3	1,000
	Отслойка плаценты	8	53,3	8	50,0	
	Преэклампсия	7	46,7	6	37,5	
	Хориоамнионит	0	0	1	6,3	
Осложнение послеродового периода	Кровотечение	3	60,0	3	75,0	2,925
	Сепсис	0	0	1	25,0	
	Эндометрит	2	40,0	0	0	
Исходы лечения	Выздоровление	1	1,7	3	5,0	0,180
	Улучшение	59	98,3	56	93,3	
	Без изменений	0		1	1,7	
	Летальность	0		0	0	

Таблица 27 показывает, что более половины осложнений беременности обусловлено отслойкой плаценты: 53,3% - основная группа, 50% - контрольная группа. В контрольной группе был один случай внутриутробной гибели плода. За время исследования в послеродовом периоде было 6 случаев кровотечения (60% - первая группа, 75% - вторая), 1 случай сепсиса в контрольной группе. Летальный случай произошел в контрольной группе.

УЗИ органов малого таза для исследования околоплодных вод назначалось беременным по показаниям. Имеются статистически значимые различия изменений околоплодных вод по данным УЗИ в контрольной и основной группах ( $p=0,013$ ) (рисунок 19). При сравнении групп попарно было установлено, что маловодие чаще встречалось в группе женщин, получавших ремдесивир ( $p=0,316$ ), чем в контрольной группе.

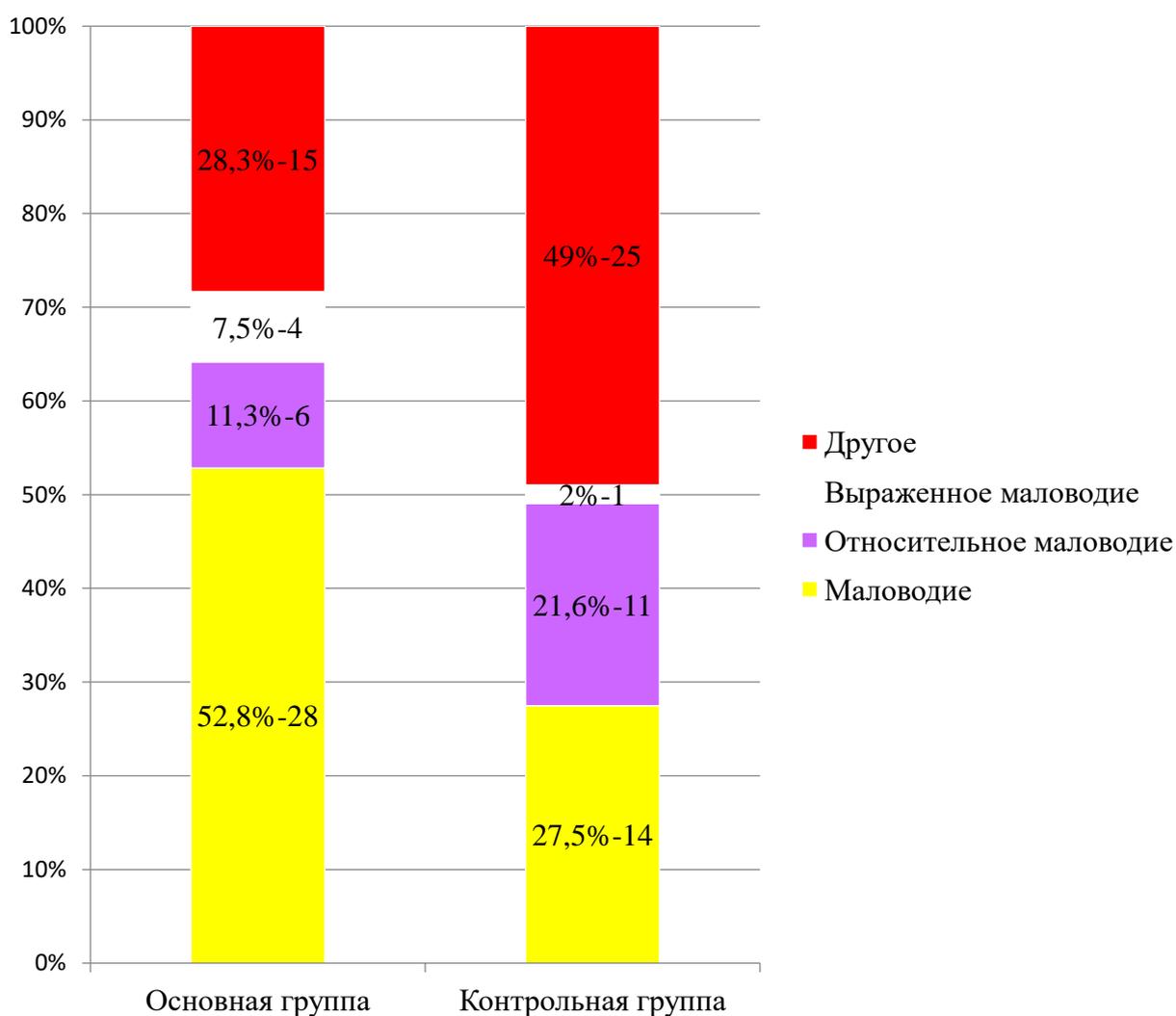


Рисунок 19 – Состояние околоплодных вод по данным УЗИ

В качестве критериев эффективности лечения ремдесивиром у беременных с COVID-19 нами оценивались: сроки нормализации температуры, улучшение показателя частоты дыхания, субъективное уменьшение одышки, кашля, головной боли, снижение ломоты в теле, снижение боли в груди.

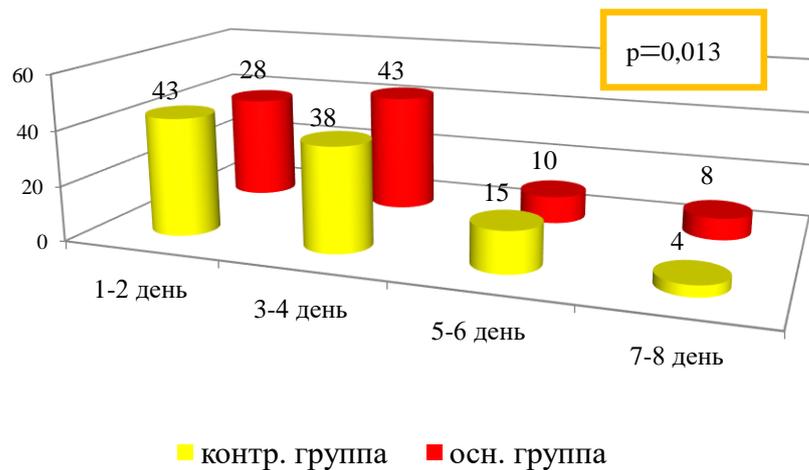


Рисунок 20 – Динамика нормализации температуры

Как видно из рисунка 20, нормализация температуры тела в контрольной группе в 1-2 дни произошла у 68% беременных, что связано с менее тяжелым течением COVID-19 у данной группы пациенток. В основной группе нормализация температуры происходила в более поздние сроки: у 28% исследуемых - позже 3 дня от начала терапии ремдесивиром, максимальный длительный срок лихорадки на фоне лечения ремдесивиром в основной группе - составил 6 дней, что в свою очередь демонстрирует тяжесть заболевания у исследуемой группы пациенток.

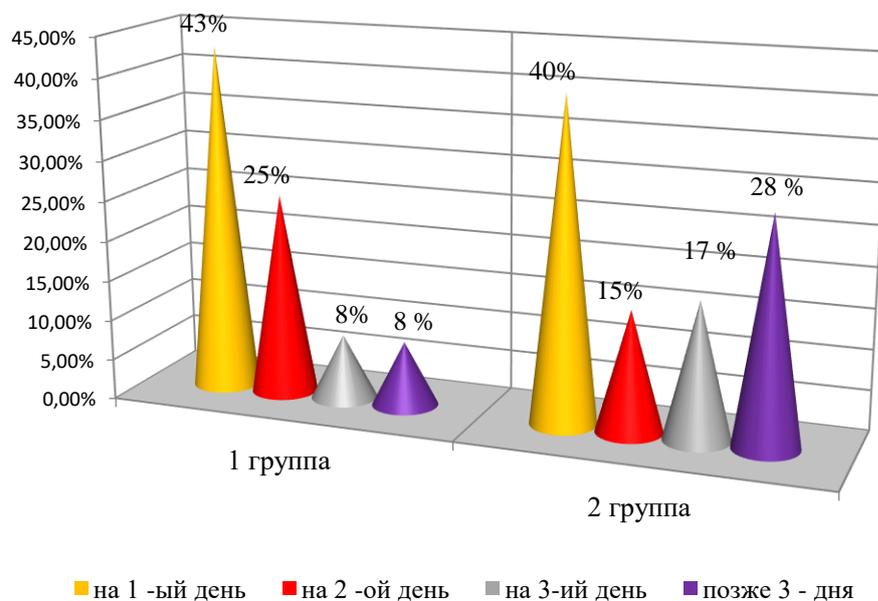


Рисунок 21 – Динамика повышения показателя SpO<sub>2</sub> более 95%

Рисунок 21 показывает повышение показателя SpO<sub>2</sub> более 95% на фоне проводимого лечения и отмену на 1-2 день оксигенотерапии в основной группе

в 71% происходило до 4 дня от начала этиотропной терапии ремдесивиром в 10% случаев, и только 68% случаев на 7-8 день после начала терапии. В контрольной группе необходимость назначения оксигенотерапии в связи с улучшением SpO<sub>2</sub> более 95% происходило в 43% случаев в 1-й день, в 38% на 3-4 день, в 15% - 5-6 день; 4% - на 7-8 день от начала терапии. Тогда как в контрольной группе их число не превышало 38 человек (63,3%).

При оценке динамики показателя частоты дыхания в исследуемых группах нами было установлено, что у 22 женщин (36,6%), нормализация ЧД происходило на 3 день от начала лечения ремдесивиром, у 25 женщин (41,6%) - позже 3 дня от начала терапии (рисунок 22).

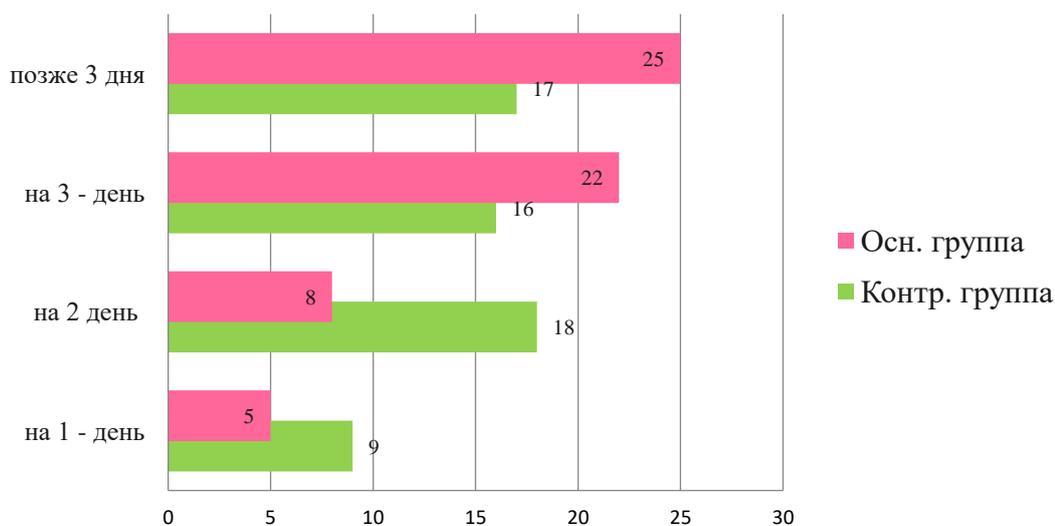


Рисунок 22 – Динамика улучшения показателя ЧД

В основной группе субъективное ощущение одышки прекратилось на 2 день у 4 беременных (6,6%), на 3 день – у 11 беременных (18,3%), позже 3 дня – у 40 беременных (66,6%) (рисунок 23).

Женщины в основной группе при лечении ремдесивиром не имели побочных эффектов, возможных согласно инструкции к препарату, такие как сыпь, острая почечная недостаточность, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, потливость, тремор. Также не были зарегистрированы нежелательные явления. В нашей практике не наблюдались случаи отмены препарата ремдесивир, беременные хорошо переносили препарат.

За основу критериев эффективности ремдесивира у женщин в период гестации с COVID-19 были взяты: динамика нормализации температуры, улучшение показателя частоты дыхания, субъективное уменьшение одышки, кашля. По результатам нашего исследования было выявлено, что снижение температуры до нормальных показателей происходило в ранние сроки в контрольной группе (68%), нежели в основной.

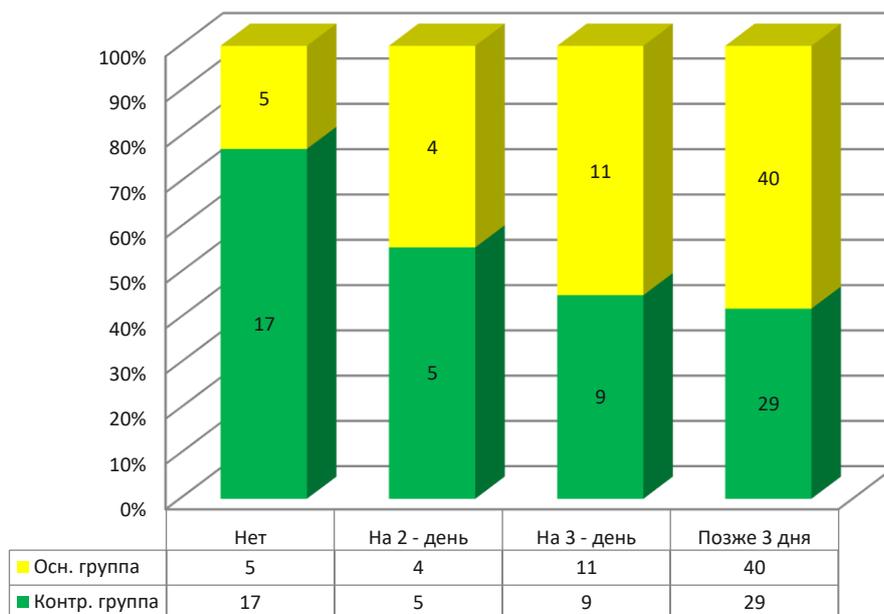


Рисунок 23– Динамика улучшения показателя одышки

Далее, повышение показателя SpO<sub>2</sub> более 95% большего количества пациенток наблюдалось на 3-4 день в основной группе (71%) и на 1-2 день в контрольной группе (43%). Показатель частоты дыхания (41,6%) и уменьшение субъективной одышки (66,6%) улучшались в основной группе позже 3– дня. Женщины в основной группе при лечении ремдесивиром не имели побочных эффектов, такие как сыпь, острая почечная недостаточность, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, потливость, тремор. Также не были зарегистрированы нежелательные реакции. В нашей практике не наблюдались случаев отмены. Беременные хорошо перенесли препарат.

Таким образом, возрастная группа от 33 до 42 лет и срок от 22-36 недель беременности являются факторами риска перехода в тяжелую форму заболевания. Явной эффективности препарата проследить не удалось.

Противовирусный препарат продемонстрировал хорошую переносимость, не было случаев отмены.

### 3.6 Рекомендации, отражающие принципы ранней диагностики, маршрутизации, профилактики COVID-19 у беременных

Завершающей задачей диссертационной работы явилась разработка и внедрение рекомендаций, отражающие принципы ранней диагностики, маршрутизации, профилактики коронавирусной инфекции COVID -19 у беременных.

Для решения вышеуказанной задачи нами были разработаны алгоритм тактики ведения беременных с коронавирусной инфекции COVID -19, оценка степени тяжести коронавирусной инфекции COVID -19 с применением подхода ВОЗ ABCDE и методические рекомендации «Принципы ранней диагностики,

маршрутизации, профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных»

По результатам исследовательской работы для снижения заболеваемости коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных предотвращения летальных исходов разработан пошаговый алгоритм тактики ведения беременных с коронавирусной инфекции COVID-19 (Приложение Д). Данный алгоритм создан на основании Клинического протокола диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц от 4 марта 2022 года». В алгоритме описана тактика ведения беременных с бессимптомным, легким, среднетяжелой, тяжелом и крайне тяжелом течении коронавирусной инфекции COVID-19. Пациентки, имеющие такие симптомы, как повышение температуры тела, общая слабость, недомогание, потеря аппетита, кашель (редкий сухой или с небольшим количеством трудноотделяемой мокроты, может быть мучительным, приступообразным), получают лечение на амбулаторном уровне.

Согласно алгоритму на амбулаторном уровне ведется наблюдение за следующими категориями пациентов: беременные с бессимптомным течением COVID-19, беременные и родильницы с легким течением COVID-19, беременные после выписки из стационара после перенесенного COVID-19.

Тактика лечения на амбулаторном уровне включает: полупостельный режим, обильное дробное питье (30-50 мл на кг массы тела), прием парацетамола 500 мг (не более 2 г в сутки), положение тела на боку не менее 1 часа 4 раза в день (при хорошей переносимости), диафрагмальное дыхание (по самочувствию), полоскание горла и носа солевыми растворами на основе морской воды, назальные деконгестанты.

Нами рекомендовано при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 у беременных рекомендуется госпитализация. Лечение включает: полупостельный режим, сбалансированное питание с учетом белков, жиров, углеводов и микроэлементов, учитывая сопутствующие патологии, обильное питье до 2,5 л в сутки, купирование лихорадки парацетамолом 500 мг до 4 раз в день (не более 2 г в сутки), отхаркивающая терапия ацетилцистеином по 200 мг 2-3 раза в сутки, оксигенотерапия через высокопоточные канюли или НИВЛ при SpO<sub>2</sub>, положение на боку – semipronposition.

Согласно алгоритму, низкомолекулярные гепарины в промежуточной дозе назначаются пациентам с COVID-19. Также рекомендуется назначение дексаметазона 6-8 мг/сут или преднизолона 1-1,5 мг/кг/сут перорально курсом 5-7 дней или метилпреднизолона.

Далее, в качестве этиотропного лечения ремдесивир назначается по жизненным показаниям на основании решения врачебного консилиума и с информированного согласия пациента в рамках ретроспективного клинического исследования. Дозировка ремдесивира: 200 мг в/в в первый день, затем 100 мг в/в ежедневно, курс 5 дней с ежедневным контролем уровней АЛТ, АСТ и функции почек. Другим препаратом, используемым в рамках ретроспективного клинического исследования, является тоцилизумаб, который

вводится внутривенно капельно медленно (в течение не менее 1 часа) в разовой дозе не более 400 мг.

Врач, придерживаясь алгоритма своевременно корректирует последовательность ведения пациенток в период гестации с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Разработанный алгоритм должен использоваться как стационарными, так и врачами ПМСП, которые оказывают медицинскую помощь беременным женщинам. Алгоритм ведения пациенток с коронавирусной инфекцией COVID-19 позволит снизить осложнения и летальность от данного заболевания.

Полученные результаты исследований внедрены в практическое здравоохранение «Алгоритм тактики ведения беременных с COVID-19» на базе ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкента от 25.11.2021 г. (Приложение А). Нами получено свидетельство о регистрации прав на объект авторского права «Алгоритм COVID-19 у беременных (тактика врача)» №36535 г. от 08.04.2023 г. (Приложения Б).

Нашей следующей разработкой была оценка степени тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 с применением подхода ВОЗ ABCDE (Приложение Е). Алгоритм ABCDE - эффективный метод оценки состояния больного, находящегося в тяжелом состоянии. Мероприятия вышеуказанного алгоритма ABCDE направлены на выявление и немедленную коррекцию жизнеугрожающих нарушений. Переход к следующему этапу алгоритма ABCDE возможен только после коррекции жизнеугрожающих нарушений на этом этапе. Данный метод применяется для систематического подхода к каждому пациенту, раннего распознавания жизнеугрожающих состояний.

Согласно нашей разработке, первое впечатление (A-airway) пациентки устанавливается при помощи сознания, положения, SpO<sub>2</sub> в покое. Легкая и среднетяжелая степень тяжести коронавирусной инфекции у беременных регистрируется при наличии ясного сознания, активного положения, SpO<sub>2</sub> > 95 %. Тем временем, среднетяжелая степень тяжести коронавирусной инфекции – ясного сознания, пассивного положения и SpO<sub>2</sub> <95%. Далее, тяжелая и критическая степень устанавливается при наличии спутанного сознания, ступора, сопора, кома, вынужденного положения, SpO<sub>2</sub> <90%.

Следующим оцениваемым параметром для оценки степени тяжести было дыхание (B-breathing). Тяжелая и крайне тяжелая степень устанавливается при наличии одышки незначительной нагрузке или в покое, ЧДД 30 в 1 минуту и более, SpO<sub>2</sub> <90 %, КТ признаки пневмонии, как правило > 50 % поражения легких. Третьим этапом оценки степени тяжести является циркуляция (C-circulation). Оценка циркуляции происходит при помощи ЧСС (60-80 уд/мин-легкая степень, 90-120-среднетяжелая степень, более 120 уд/мин-тяжелая и крайне тяжёлая степень), кожного покрова (бледно-розовые-легкая степень, бледно-розовые, бледной окраски, гиперемия, цианоз -среднетяжёлая степень, бледной окраски, гиперемия, цианоз-тяжелая и крайне тяжёлая степень) нарушения периферической перфузии (менее 3 секунд - легкая степень, 3-5

секунд - среднетяжёлая степень, более 5 секунд-тяжелая и крайне тяжёлая степень. Неврологический статус (D-Disability) оценивается при помощи сознания и AVPU/ GCS. Внешние факторы (E-Exposure) устанавливаются при наличии температуры, симптомов, доплерометрии.

Таким образом, разработанная нами оценка степени тяжести COVID-19 у беременных с применением подхода ВОЗ ABCDE поможет быстрому установлению степени тяжести и диагноза. В дальнейшем, поможет снижению заболеваемости коронавирусной инфекции среди беременных женщин. Нами внедрены в практическое здравоохранение «Оценка степени тяжести COVID-19 у беременных с применением подхода ВОЗ ABCDE» на базе ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкента и КГП на ПХВ «Городской родильный дом» от 15.10.2021 г. (Приложение А).

Методические рекомендации «Принципы ранней диагностики, маршрутизации, профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных» составлены для медицинских работников по специальностям «Акушерство-гинекология», «Врач общей практики», «Врач-инфекционист» и врачей ПСМП (Приложение В). Данная разработка включает вопросы особенностей ранней диагностики, маршрутизации, лечения и профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных. Особое внимание уделено влиянию коронавирусной инфекции COVID-19 на течение беременности. Методические рекомендации подготовлены на основании современных данных Всемирной Организации Здравоохранения, Клинических протоколов Министерства здравоохранения Республики Казахстан и результатах собственного исследования.

Методические рекомендации утверждены Методологическим советом от 22 октября 2024 года (протокол №3) АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» и разрешены к тиражированию и распространению среди студентов медицинских ВУЗов.

Согласно разработке, госпитализация беременных с COVID-19 показана при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания. При легкой форме беременные могут получать лечение дома под контролем участкового терапевта и акушера-гинеколога женской консультации, если это логистически возможно и мониторинг их состояния может быть обеспечен без ущерба для безопасности семьи.

Пациенток с вероятным или подтвержденным случаем COVID-19 рекомендуется направлять в медицинские организации третьего уровня, которые оборудованы для эффективной изоляции и имеют средства индивидуальной защиты, а также условия для родоразрешения (родильный зал, операционная, соответствующие приказу) и оказания помощи новорожденному.

Лечение беременных с предполагаемым или вероятным случаем COVID-19 рекомендуется проводить в изолированных одноместных палатах. Пациенток с подтвержденным COVID-19 в критическом состоянии следует

размещать в палате с отрицательным давлением. Однако такие помещения могут отсутствовать во многих медицинских учреждениях.

Нами предложены следующие рекомендации для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных: соблюдать дистанцию не менее 1 метра от других людей; избегать мест массового скопления людей и тесных физических контактов; регулярно обрабатывать руки спиртосодержащим средством или мыть их с мылом; при кашле или чихании прикрывайте рот и нос сгибом локтя или одноразовым носовым платком. Это помогает удалить вредные микроорганизмы с кожи рук, включая вирусы.

Риск заражения COVID-19 повышается в плохо проветриваемых помещениях с большим скоплением людей, особенно если они проводят длительное время в непосредственной близости друг к другу.

Алгоритмы тактики ведения беременных с коронавирусной инфекцией COVID -19 и оценка степени тяжести коронавирусной инфекции COVID -19 с применением подхода ВОЗ ABCDE были внедрены в обязательную программу тематического обучения «Тактика ведения и ранняя диагностика беременных с коронавирусной инфекцией COVID -19» для врачей инфекционистов, акушеров-гинекологов города Шымкента и Туркестанской области (ГККП «Городская инфекционная больница» Управления Здравоохранения города Шымкента, ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр №2» Управления Здравоохранения Туркестанской области, КГП на ПХВ «Городской родильный дом»), в том числе в формате дистанционного обучения (Приложение А). Более того они включены в программу обучения по инфекционным заболеваниям студентов 4,5 курсов и резидентов по специальностям «Инфекционные болезни», «Акушерство и гинекология», «Врач общей практики» в Южно-Казахстанской медицинской академии с ноября 2022 года. За семь месяцев прошли обучение 57 врачей из Шымкента и Туркестанской области, 15 резидентов по специальностям «Инфекционные болезни» и «Акушерство и гинекология», а также 89 студентов Южно-Казахстанской медицинской академии.

Для оценки эффективности алгоритма тактики ведения беременных и оценки степени тяжести по подходу ВОЗ ABCDE при COVID-19 нами проведен анализ 120 медицинской истории пациенток с коронавирусной инфекцией COVID -19 во время беременности, получавших лечение в инфекционных стационарах и перинатальных центрах города Шымкента за период с января по апрель 2022 года. Также изучили 80 беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19, которым при поступлении в стационар (городская инфекционная больница города Шымкента) проводили оценку состояния по шкале ABCDE. Для определения эффективности алгоритма «Оценка степени тяжести по подходу ВОЗ ABCDE» проведен сравнительный анализ между беременным с COVID-19, применявшим при поступлении COVID-19 (n=80) и не применявшим (n=83). У беременных с COVID-19, которым при поступлении в стационар проводили оценку состояния по шкале ABCDE, сократились сроки выявления жизнеугрожающих состояний (ОРДС, ОДН, ТЭЛА, сепсис, шок,

СПОН, ОСН) на 0,5 дня ( $p=0,003$ ). Нами было выявлено, что процент диагностических ошибок (гиподиагностики) значительно снизился с  $41,2\pm 6,9\%$  ( $n=51$ ) до  $11,6\pm 4,9$  ( $p<0,01$ ) ( $n=43$ ), что составило более чем в 3,6 раза меньше. Врачами были допущены ошибки диагностики в 15 случаях: 2 случая ошибочной диагностики степени ДН (4,7%) и по 2,3% (по 1 случаю) ошибочного назначения антикоагулянтной терапии, геморрагического осложнения и ОРДС (рисунок 24).

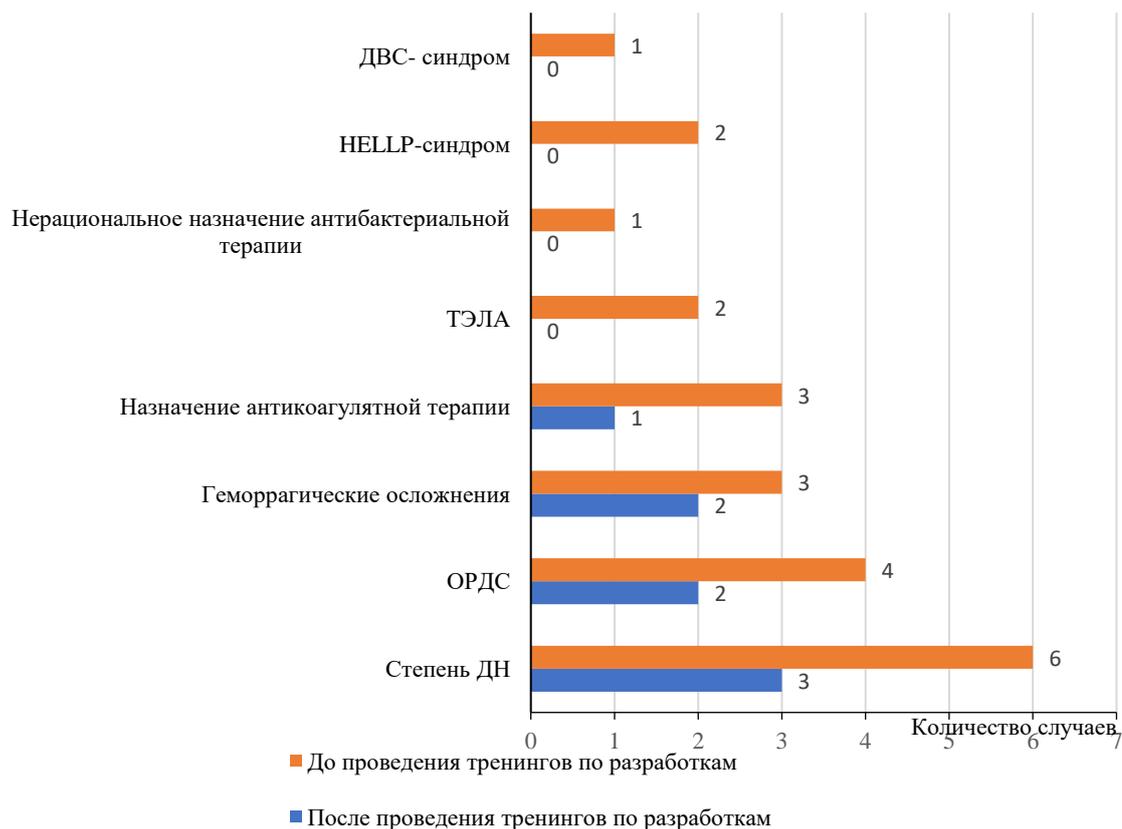


Рисунок 24 – Эффективность внедрения алгоритма тактики ведения и оценки степени тяжести по подходу ВОЗ ABCDE при COVID-19

Для изучения эффективности ошибочных диагнозов до и после проведения тренингов по разработкам изучено 120 историй беременных с коронавирусной инфекцией. Таблица 28 показывает спектр ошибочных диагнозов, поставленные врачами до проведения тренингов и после. Допущенные ошибки диагностики были произведены у 22, 5% выборки до проведения тренингов по разработкам. Далее, после проведения тренингов снизилось на 7,8%. Врачами установлены ошибки в следующих диагнозах: грипп-10,8% (11), острые кишечные инфекции-4,9% (5), острое нарушение мозгового кровообращения, корь и атипичная пневмония – 1,9% (2), острое нарушение мозгового кровообращения и болезнь Кавасаки - 0,9% (1). После проведения тренингов по разработке среди врачей наблюдается снижение постановки диагноза «Грипп» на 4,9%, «Острые кишечные инфекции» на 3%.

Таблица 28 – Сравнительная характеристика постановки ошибочных диагнозов среди врачей до и после тренингов

Ошибочные диагнозы	До проведения тренингов n=290		После проведения тренингов n=120	
	абс. число	%	абс. число	%
Грипп	11	10,8	6	5,9
Острые кишечные инфекции	5	4,9	2	1,9
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	0,9	0	0
Болезнь Kawasaki	1	0,9	0	0
Корь, катаральный период	2	1,9	1	0,9
Атипичная пневмония	2	1,9	1	0,9

Описанные нами дефекты в диагностике коронавирусной инфекции COVID-19 и ошибочные диагнозы согласуются с данными других авторов. Так, Khateeb J. et al с соавторами в своей работе отмечают, что особые трудности в диагностике вирусных заболеваний отмечаются в начальном периоде болезни, протекающем лихорадкой, миалгией, катаральным синдромом [169, 170] Авторы подчеркивают, что во всех случаях дифференциальной диагностики прежде всего надо исключить острые неврологические заболевания и кишечные инфекции.

В нашем исследовании врачи до проведения тренингов по разработкам допускали ошибку в диагнозе «Грипп» в 10,8%. Согласно протоколу «Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, родильниц и рожениц» критерием исключения данного диагноза являются выраженный катаральный синдром, склерит, ринорея, трахеит, относительный лимфоцитоз, отрицательный результат ПЦР-анализ на SARS-Cov-2 [143]. Для катарального периода кори характерна острое начало и лихорадка, что схоже с коронавирусной инфекцией. При этом, критерием для исключения кори являются выраженный катаральный синдром, склерит, конъюнктивит, с последующим этапным высыпанием, пятна Бельского-Филатова-Коплика и отрицательный результат в ИФА. Картину «острого живота» могут напоминать тошнота, рвота, боли в животе.

Авторы статьи подчеркивают большое значение правильно собранного эпидемиологического анамнеза при дифференциальной диагностике коронавирусной инфекции COVID-19 с другими заболеваниями [169, p. 14; 170, p. 31-34; 171-174].

Van den Berg P et al. в своей работе также подчеркивает, что применение стандартного определения случая при приеме больных с катаральным синдромом позволяет выявлять больного с коронавирусной инфекцией в первые дни болезни, своевременно его изолировать и начать необходимое лечение [175].

Описанные клинические случаи наглядно демонстрируют, что медицинским работникам необходимо быть настороженным к пациенткам во

время беременности с сопутствующими заболеваниями [174, р. 43-54]. Данный факт ведет к гиподиагностике коронавирусной инфекции, лечению на дому или нередкой госпитализации пациентов первоначально в соматические отделения. Это значительно повышает риски передачи инфекции в семейных очагах и непрофильных стационарах [176]. По всему миру крайне важно, чтобы врачи и медицинский персонал различных специальностей, проявляли бдительность, обладали актуальными знаниями и применяли современные методы диагностики, алгоритм тактики ведения для снижения вероятности диагностических ошибок при выявлении коронавирусной инфекции COVID-19.

Таким образом, анализ диагностических ошибок, связанных с гиподиагностикой коронавирусной инфекции COVID-19 и внедрение на его основе алгоритма тактики ведения и оценки степени тяжести по подходу ВОЗ ABCDE привело к уменьшению числа случаев запоздалой диагностики, постановки ошибочных диагнозов (гриппа, острых кишечных инфекций, кори), снижению нерационального назначения антибактериальной, антикоагулянтной терапии в 3,6 раза. Более того, в результате тренингов по разработкам установлено ранее выявление ОРДС и дыхательной недостаточности. Внедрение данных алгоритмов помогло избежать задержек с началом необходимой патогенетической и этиотропной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой одну из главных медико-социальных проблем в мире, в том числе и в Казахстане. В мире за период пандемии насчитывалось 697 641 437 случаев коронавирусной инфекции COVID-19, в Казахстане – 1 379 442 случаев. На город Шымкент приходилось 2,8% (38 149) случаев от численности всех заболевших в нашей стране. Зарегистрировано 1646 случаев коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных.

Средний коэффициент рождаемости в мире оценивается в 20,3 рождений на 1000 населения. В Казахстане данный коэффициент равен 18,5 рождений на 1000 населения, в Туркестанской области – 27,6, в городе Шымкенте -27,1. Беременные уязвимы к воздействию патогенных инфекционных агентов из-за физиологической иммуносупрессии, в связи с чем после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 имеют высокий риск развития таких осложнений, как самопроизвольные выкидыши в I и II триместрах беременности, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, преждевременные роды, развитие фетоплацентарной недостаточности, обострение хронической соматической патологии, послеродовые кровотечения [177-180].

В результате проведенного ретроспективного анализа историй беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19 выявлена зависимость срока стационарного лечения от возраста пациентки. Женщины в возрастной группе от 16-25 лет (26,5%-52) проводили в стационарах от 1 до 7 дней. 12,1% - 16 и более койко-дней. Больше половины больных (56,5%-231) после получения стационарной помощи согласно клинического протокола были выписаны домой с улучшением состояния.

Наличие сопутствующих заболеваний у исследуемых явилось триггером утяжеления коронавирусной инфекции COVID-19. 64,14% выборки (195 женщин) имели коморбидную патологию, которая чаще регистрировалась в третьем триместре. Фоновыми заболеваниями выявлены в 50% (205) заболевания крови, кроветворных органов, в 57,0% (289) встречались анемии различной степени.

Сатурация является ключевым критерием при оценке состояния пациентов с COVID-19, поскольку она может снижаться вследствие повреждения легких и нарушений дыхательной функции. У 28,2% (113) пациенток основной группы уровень SpO<sub>2</sub> находился в пределах нормы (95% и выше), в то время как в контрольной группе этот показатель был зафиксирован у 33,1% (119 человек). У 26,4% (203) беременных женщин уровень SpO<sub>2</sub> составлял 93-95%, что на 20,3% ниже, чем у небеременных женщин с COVID-19 (43,1% – 131 человек). Сатурация ниже 92% наблюдалась в основной группе у 45,5% (175 человек), что в 1,35 раза выше, чем в контрольной (33,6% – 111 человек). Это свидетельствует о более тяжелом состоянии беременных

пациенток с COVID-19 ( $p=0,002$ ) и часто требовало немедленного вмешательства и интенсивной терапии.

Проявления дыхательной недостаточности были следующими: ДН 1 степени наблюдалась у 18,5% ( $n=76$ ) в основной группе и у 31,8% ( $n=114$ ) в контрольной ( $p\leq 0,01$ ), ДН 2 степени – у 25,6% ( $n=105$ ) и 31,6% ( $n=114$ ) соответственно ( $p\leq 0,01$ ), а ДН 3 степени чаще встречалась у беременных пациенток – 27,9% ( $n=114$ ) против 18,0% ( $n=65$ ) в контрольной группе ( $p\leq 0,05$ ). Эти данные указывают на преобладание выраженной дыхательной недостаточности у беременных женщин, что требует проведения оксигенотерапии, интенсивного лечения и более тщательного наблюдения за данной группой.

Чаще всего нарушения дыхательной системы, такие как учащенное дыхание, фиксировались у 40,4% ( $n=167$ ) пациенток основной группы, тогда как в контрольной группе этот симптом был зарегистрирован у 33,6% ( $n=111$ ) ( $p\leq 0,001$ ).

При анализе общей и сравнительной характеристики беременных и небеременных женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 было установлено, что тяжелое течение заболевания чаще наблюдалось в основной группе (50,7%;  $p=0,001$ ), что связано с физиологическими изменениями, происходящими в организме во время беременности. У беременных женщин также чаще отмечалось снижение уровня сатурации, учащение дыхания и более выраженная дыхательная недостаточность. Пациентки основной группы обращались за медицинской помощью позднее (43,9%), чем пациентки контрольной группы (24,9%), в результате чего их состояние при поступлении в стационар было более тяжелым. В основной группе чаще фиксировались такие симптомы, как одышка в покое (76,0%), головокружение (57,6%) и боль в груди (39,5%), что связано с поражением легких и частым развитием COVID-ассоциированной пневмонии по сравнению с контрольной группой.

Цитокиновый шторм часто наблюдается при тяжелых формах COVID-19. К его основным показателям относятся: интерлейкин-6, С-реактивный белок (СРБ), ферритин, D-димер и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Повышение уровня ЛДГ связано с повреждением тканей и гемолизом, что может свидетельствовать о тяжелом воспалении и повреждении органов [157, р. e0302589]. В основной группе повышенный уровень ЛДГ наблюдался у 52,8% (217 человек), что было в 1,56 раза чаще, чем в контрольной группе (37,2% – 135 человек) ( $p=0,001$ ; ОШ 0,473; 95% ДИ 0,351 – 0,638).

Также детальный анализ данных показал, что уровень СРБ у беременных женщин был повышен у 55,1% (226 человек), что было в 1,3 раза чаще ( $p\leq 0,001$ ) по сравнению с небеременными женщинами с COVID-19 (36,8% – 118 человек). СРБ является маркером системного воспаления.

Исследование выявило существенные различия в лабораторных и инструментальных показателях у беременных женщин с COVID-19 по сравнению с контрольной группой. В основной группе отмечены значимые изменения в уровнях гемоглобина (44,6%), белков (50,2%), мочевины (22,0%), а

также в маркерах воспаления и признаках цитокинового шторма. Были зафиксированы повышенные случаи анемии, лейкоцитоза, гипопропротеинемии, гиперурикемии, а также увеличенные уровни С-реактивного белка (55,1%), ферритина (30,7%) и D-димера (30,0%). Особенно значимым оказался уровень интерлейкина-6 (42,0%), что указывает на тяжесть воспалительного процесса и активацию иммунной системы. При беременности в сочетании с COVID-19 значительно повышается риск развития коагулопатии, что требует особого контроля за состоянием системы гемостаза. Эти данные подчеркивают важность своевременной диагностики и мониторинга состояния пациентов с COVID-19, особенно у беременных, для предотвращения осложнений и улучшения исходов заболевания [181].

Перинатальные исходы у женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 были оценены по следующим параметрам: вес, рост, доношенность, оценка по шкале Апгар, исход (выписан в удовлетворительном состоянии домой/переведен для дальнейшего лечения в отделение неонатологии). При сравнении новорожденных, имевших вес ниже 2500 грамм, от женщин, переносивших коронавирусную инфекцию COVID-19 (48-21,0%) и не болевших (18-10,5%), не было установлено статистически достоверной разницы ( $p=0,051$ ). Однако, в основной группе чаще, по сравнению с контрольной группой наблюдались новорожденные с низким ростом. Шансы нахождения в отделении патологии новорожденных из основной группы были выше в 22,1 раза, по сравнению с контрольной группой. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,045; 95% ДИ: 0,015 – 0,132).

Нами проведен онлайн-опрос, распространенный посредством социальных сетей, для выявления ближайших и отдаленных последствий коронавирусной инфекции COVID-19 у женщин, переболевших коронавирусной инфекцией COVID-19. Состояние у женщин через 9 месяцев в 88,2% было удовлетворительным. Неудовлетворительное состояние наблюдалось в 17,8%. Живой ребенок был рожден у 85,7% пациенток. Исход беременности был неблагоприятным в 14,3% случаев в виде гибели плода.

В качестве этиотропного препарата по жизненным показаниям назначался ремдесивир беременным с коронавирусной инфекцией COVID-19. Нами оценивалась эффективность данного препарата. По таким критериям, как динамика нормализации температуры, улучшение показателя частоты дыхания, субъективное уменьшение одышки, кашля, - эффективность препарата в нашем исследовании не подтвердилась. Противовирусный препарат продемонстрировал хорошую переносимость (80%-48), не было случаев отмены (100% - 60).

Нами впервые был разработан алгоритм тактики ведения беременных с коронавирусной инфекцией, облегчающий деятельность специалистов практического здравоохранения в выявлении данной нозологии и проведении своевременных лечебных мероприятий, направленных на улучшение прогноза у этой категории больных. Следующей разработкой был адаптированный алгоритм оценки степени тяжести COVID-19 у беременных с применением

подхода ВОЗ ABCDE, необходимый для системного подхода к каждому пациенту и способствующий раннему распознаванию жизнеугрожающих состояний. Предложенные алгоритмы были внедрены в инфекционные стационары, перинатальные центры и родильные дома города Шымкента, их применение на практике дало положительный результат.

Для оценки эффективности сокращения ошибок в диагнозах до и после проведения тренингов было проанализировано 120 историй болезни беременных, инфицированных коронавирусом. До их проведения ошибки в диагностике наблюдались у 22,5% выборки, а после тренингов этот показатель снизился на 7,8%. Врачи допускали ошибки в следующих диагнозах: грипп – 10,8% (11 случаев), острые кишечные инфекции – 4,9% (5 случаев), острое нарушение мозгового кровообращения, корь и атипичная пневмония – по 1,9% (2 случая каждого диагноза), а также болезнь Кавасаки – 0,9% (1 случай). После тренингов было отмечено снижение ошибок в диагнозах: «грипп» – на 4,9% и «острые кишечные инфекции» – на 3%.

В нашем исследовании до проведения тренингов врачи допускали ошибки в диагнозе «Грипп» в 10,8% случаев. Согласно протоколу «Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, родильниц и рожениц», исключая факторами для диагноза гриппа являются выраженный катаральный синдром, склерит, ринорея, трахеит, относительный лимфоцитоз и отрицательный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 [143]. Для катарального периода кори характерны острое начало и лихорадка, что может напоминать коронавирусную инфекцию. Однако критериями для исключения кори являются выраженный катаральный синдром, склерит, конъюнктивит с последующим этапным высыпанием, пятна Бельского-Филатова-Коплика и отрицательный результат ИФА. Тошнота, рвота и боли в животе могут имитировать картину «острого живота» [182].

На основании проведенного исследования сделаны следующие **выводы**:

1. Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных пациенток из казахской популяции с COVID-19 показал более выраженные изменения в виде снижения уровня сатурации в 28,2%, нарастание дыхательной недостаточности в 72,0%, повышение уровней С-реактивного белка в 55,1%, ферритина в 30,7%, D-димера в 30,0% в группе беременных по сравнению с небеременными пациентами ( $p < 0,05$ ). Полное выздоровление в основной группе наступило в 2,1 раза реже, а летальные исходы в 1,6 раза чаще. Частыми осложнениями у беременных с COVID-19 являются: преждевременные роды (19,4%), антенатальная гибель плода (2,0%) ( $p < 0,05$ ).

2. Анализ перинатальных исходов новорожденных выявил, что от женщин с коронавирусной инфекцией COVID-19 достоверно чаще рождаются дети с низким ростом ( $p = 0,002$ ), недоношенные ( $p = 0,001$ ), с более низкой оценкой по шкале Апгар ( $p = 0,001$ ), которые в последующем чаще находятся в отделении патологии новорожденных ( $p = 0,001$ ), чем рожденные от женщин без коронавирусной инфекции COVID-19.

3. В группе риска развития тяжелой формы заболевания находились женщины в возрастной группе от 33 до 42 лет (55%-35) и со сроком беременности 22-36 недель (70%-42), у которых применялся этиотропный препарат ремдесивир. По рассмотренным клиническим критериям статистически значимая эффективность препарата в нашем исследовании не подтвердилась ( $p < 0,05$ ).

4. Разработанные алгоритм тактики ведения пациенток и оценка степени тяжести COVID-19 с применением подхода ВОЗ ABCDE позволили значительно снизить количество осложнений (7,8%), диагностических ошибок и сократить сроки выявления жизнеугрожающих состояний на 1,5 койко-дня ( $p < 0,05$ ). Внедрение данных рекомендаций и алгоритмов в практику медицинских учреждений повысило уровень подготовки специалистов, что способствовало улучшению результатов лечения беременных с COVID-19 и снижению летальности.

Практические рекомендации:

1. Беременным с COVID-19 при поступлении в стационар необходимо проводить оценку степени тяжести COVID-19 с применением подхода ВОЗ ABCDE, что позволяет сократить сроки выявления жизнеугрожающих состояний (ОРДС, ОДН, ТЭЛА, сепсис, шок, СПОН, ОСН) на 1,5 койко-дня.

2. При наблюдении беременных с COVID-19 следует придерживаться разработанного нами «Алгоритма тактики ведения беременных при коронавирусной инфекции», основанного на оценке ЧДД, SpO<sub>2</sub>, ЧСС и выбора тактики лечения в зависимости от степени тяжести.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Hui D.S., Azhar E., Madani T.A. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 91. – P. 264-266.
- 2 Novel Coronavirus (2019-nCoV):situation report 22 (2020) // <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports.22.04.2020>.
- 3 Данные комитета по санитарно-эпидемиологическому контролю города Шымкента, 2022 // <https://rk-ncph.kz/ru/sanepidem/ezhemesyachnaya.22.04.2020>.
- 4 Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* – 2020 – Vol. 395. – P. 507-513.
- 5 Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. // *Epidemiol. Health* – 2020 – Vol. 42. – P. e2020006.
- 6 Meo S.A., Al-Khlaiwi T., Usmani A.M. e tal. Biological and epidemiological trends in the prevalence and mortality due to outbreaks of novel coronavirus COVID-19 // *Journal of King Saud University – Science* – 2020 – Vol. 32. – P. 2495-2499.
- 7 Overton E.E., Goffman D., Friedman A.M. The Epidemiology of COVID-19 in Pregnancy // *Clin Obstet Gynecol.*– 2022. – Vol. 65, Issue 1. – P. 110-122.
- 8 Yang S., Cao P., Du P. et al. Early estimation of the case fatality rate of COVID-19 in mainland China: a data-driven analysis // *Ann Transl Med.* –2020. – Vol.8, Issue 4. – P. 128.
- 9 Giangreco G. Case fatality rate analysis of Italian COVID-19 outbreak // *J Med Virol.* – 2020. – Vol.92, Issue 7. – P. 919-923.
- 10 Stafford N. Covid-19: Why Germany’s case fatality rate seems so low // *BMJ.* – 2020. – Vol. 369. – P. m1395.
- 11 Malik Y.S. et al. Coronavirus Disease Pandemic (COVID-19): Challenges and a Global Perspective // *Pathogens.* – 2020 – Vol. 9, Issue 7. – P. 519.
- 12 Данилова И. Заболеваемость и смертность COVID-19. Проблема сопоставимости данных // *Демографическое обозрение.* – 2020 – Т. 7, №1. – С. 6-26.
- 13 Lazzerini M., Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties // *Lancet.* – 2020. – Vol. 8, Issue 5. – P. 641-642.
- 14 Carvalho T.A., Boschiero M.N., Marson F.A.L. COVID-19 in Brazil: 150,000 deaths and Brazilian underreporting // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* – 2020. – Vol. 99, Issue 3. – P. 115258-1-115258-4.
- 15 Restrepo M.I., Mortensen E.M., Pugh J.A. et al. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia // *Eur Respir J.* – 2006 – Vol. 28, Issue 2. – P. 346-351.
- 16 Oh T.K., Song I.-A. Impact of coronavirus disease-2019 on chronic respiratory disease in South Korea: an NHIS COVID-19 database cohort study. // *BMC Pulmonary Medicine* – 2021 – Vol. 21, Issue 1. – P. 12-1-12-9.
- 17 Coronavirus Information // <https://covidinfo.jhu.edu/>\_17.04.2023.

18 Lim M.J., Lakshminrusimha S., Hedriana H. et al. Pregnancy and Severe ARDS with COVID-19: Epidemiology, Diagnosis, Outcomes and Treatment // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2023 – Vol. 28, Issue 1. – P. 101426.

19 Kumar D., Verma S., Mysorekar I.U. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes; mechanisms, and vaccine efficacy // *Transl Res.* – 2023 – Vol. 251. – P. 84-95.

20 Акшулаков С.К., Менлибаева К.К., Махамбетов Е.Т. и др. Пандемия COVID-19 в Казахстане и ее влияние на нейрохирургическую практику. // *Нейрохирургия и неврология.* – 2020. – №3(60). – С. 11-20.

21 Маукаева С.Б., Токаева А.З., Исабекова Ж.Б. и др. COVID-19 в Казахстане и Восточно-Казахстанской области // *Наука и Здравоохранение.* – 2020. – №3(22). – С. 12-16.

22 Маукаева С.Б., Узбекова С.Е., Оразалина А.С. и др. COVID-19 в Казахстане: Эпидемиология и клиника // *Наука и Здравоохранение.* – 2020. – Т. 22, №3.– С. 17-21.

23 Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatr.* – 2020. – Vol. 109, Issue 6. – P. 1088-1095.

24 Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ.* – 2020. – Vol. 368. – P. m1091.

25 Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // *Инфекция и иммунитет.* – 2020. – Т. 10, №2. – С. 221-246.

26 Warner F.J., Guy J.L., Lambert D.W. et al. Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) and its possible roles in hypertension, diabetes and cardiac function // *Lett. Peptide Sci.* – 2003. – Vol. 10. – P. 377-385.

27 Liu Y., Yang Y., Zhang C. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury // *Sci. China Life Sci.* – 2020. – Vol. 63, Issue 3. – P. 364-374.

28 Chu H., Chan J.F., Wang Y. et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, Issue 6. – P. 1400-1409.

29 Karami P., Naghavi M., Feyzi A. et al. Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 101665.

30 Wu Y., Wang T. et al. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19 // *QJM.* – 2020. – Vol. 113, Issue 8. – P. 539-545.

31 Giani M., Seminati D., Lucchini A. et al. Exuberant plasmocytosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe // *J. Thorac. Oncol.* – 2020. – Vol. 15, Issue 5. – P. e65-e66.

32 Hong X., Xiong J., Feng Z. et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does it have a role in the treatment of severe COVID-19? // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 94. – P. 78-80.

33 Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, Issue 6. – P. 997-1001.

34 Song Y., Liu P. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, Issue 6. – P. 1143-1144.

35 Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis//*Gastroenterology.* –2020. – Vol. 159, Issue 1. – P. 81-95.

36 Xing Y.H., Ni W., Wu Q. et al. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019 // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2020. – Vol. 53, Issue 3. – P. 473-480.

37 Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ.* – 2020. – Vol. 368. – P. m1091.

38 Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade // *Nephron.* – 2020. – Vol. 144, Issue 5. – P. 213-221.

39 Adao R. Inside the heart of COVID-19 // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116, Issue 6. – P. e59-e61.

40 Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol, 92, Issue 6. – P. 552-555.

41 Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // *Radiology.* – 2020. – Vol. 296, Issue 2. – P. E119-E120.

42 Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – Vol. 87, P. 18-22.

43 Wang X., Xu W., Hu G. et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion // *Cell Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 554.

44 Zheng M., Gao Y., Wang G. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients // *Cell Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 17, Issue 5. – P. 533-535.

45 Lipworth B., Chan R., Lipworth S. et al. Weathering the cytokine storm in susceptible patients with severe SARSCoV-2 infection // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8, Issue 6. – P. 1798-1801.

46 Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19 // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80, Issue 6. – P. 607-613.

47 Chiappelli F., Khakshooy A., Greenberg G. CoViD-19 immunopathology and immunotherapy // *Bioinformation.* – 2020. – Vol. 16, Issue 3. – P. 219-222.

48 Журабекова Г.А., Мереке А.М., Оралхан Ж. Клинико-лабораторные наблюдения течения Sars-Cov-2 у беременных женщин города Алматы // АМЖ. – 2022. – №S1. – С. 243-251.

49 Elshafeey F., Magdi R., Hindi N. et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2020. – Vol. 150, Issue 1. – P. 47-52.

50 Fan C., Lei D., Fang C. et al. Perinatal transmission of 2019 coronavirus Disease–Associated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: should we worry? // Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 72, Issue 5. – P. 862-864.

51 Yan J, Guo J, Fan C. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases // American Journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 223, Issue 1. – P. 111e1-111.e14.

52 Шаймерденова Г.Г., Абуова Г.Н. Оценка эффективности применения препарата ремдесивир у беременных с COVID-19 // Фармация Казахстана. – 2022. – №5. – С. 47-53.

53 Moore C.A., Staples J.E., Dobyns W.B. et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians // JAMA Pediatr. – 2017. – Vol. 171, Issue 3. – P. 288-295.

54 Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases and review of the literature // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2019. – Vol. 52, Issue 3. – P. 501-503.

55 Zhu H., Wang L., Fang C. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019nCoV pneumonia // TranslPediatr.– 2020. – Vol. 9, Issue 1. – P. 51-60.

56 Gasmi A., Peana M., Pivina L. et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders // Clin Immunol. – 2021. – Vol. 224. – P. 108651.

57 Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with covid-19 in China: A nationwide analysis // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 55, Issue 5. – P. 2000547-1-2000547-14.

58 Laguna-Goya R., Utrero-Rico A., Talayero P. et al. Interleukin-6-based mortality risk model for hospitalised COVID-19 patients // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 146, Issue 4. – P. 799-807.

59 Noor F.M., Islam M.M. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis // Journal of Community Health. – 2020. – Vol. 45. – P. 1270-1282.

60 Tehrania S., Killandera A., Åstrand P. et al. Risk factors for death in adult COVID-19 patients: Frailty predicts fatal outcome in older patients // International Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 102. – P. 415-421.

61 Mohammad S., AzizvbR. et al. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? // Immunity & Ageing. – 2021. – Vol. 18, Issue 1. – P. 1-1-1-10.

62 Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”:

анализ 1000 пациентов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25(11). – С. 98-107.

63 Klok F.A., Kruip M.J.H.A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147.

64 Movahed M.R., Khoubyari R., Hashemzadeh M. et al. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism // *Respir Investig.* – 2019. – Vol. 57, Issue 4. – P. 376-379.

65 Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Бабенко А.Ю. и др. Ожирение и COVID-19 // *Артериальная гипертензия.* – 2020. – №26(4). – С. 439-445.

66 Sagatkali A.S., Tusupkaliyeva K.Sh., Urazayeva S.T. et al. Analysis of morbidity and risk factors for mortality from COVID-19 (literature review) COVID-19 Response Team // *Characteristics of Health Care.* – 2022. – Vol. 64, Issue 1. – P. 9-17.

67 Адамян Л.В., Вечорко В.И., Коньшева О.В. и др. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* – 2021. – №27(3). – С. 70-77.

68 Wenling Y., Junchao Q., Xiao Z. et al. Pregnancy and COVID-19: management and challenges // *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo.* 2020. – Vol. 62. – P. e62-1-e62-9.

69 Oshakbayev K., Zhankalova Z., Gazaliyeva M. et al. Association between COVID-19 morbidity, mortality, and gross domestic product, overweight/ obesity, non-communicable diseases, vaccination rate: A cross-sectional study // *J Infect Public Health.* – 2022. – Vol. 15, Issue 2. – P. 255-260.

70 Gasmi A., Peana M., Pivina L. et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders // *Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 224. – P. 108651.

71 Guo J. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *The lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 809-815.

72 Chen L., Li Q. et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. e100-1-e100-3.

73 Pierce-Williams R.A.M. et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2020. – Vol. 2. – P. 100134-1-100134-13.

74 Breslin N., Baptiste C., Gyamfi-Bannerman C. et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2020. – Vol. 2. – P. 100118-1-100118-8.

75 Collin J., Bystrom E., Carnahan A. et al. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020. – Vol. 99. – P. 819-822.

76 Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, Issue 18. – P. 1708-1720.

77 Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2004. – Vol. 191, Issue 1. – P. 292-297.

78 Abuova G., Ayazbekov A., Nurkhasimova R. et al. Asymptomatic forms of COVID-19 in pregnant women: long-term consequences // Int J Infect Dis. – 2022. – Vol. 116. – P. S46.

79 Адамян Л.В., Вечорко В.И., Кобышева О.В. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2021. – №27(3). – С. 70-77.

80 Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996 // J Matern Neonatal Med. – 2009. – Vol. 22, Issue 8. – P. 636-639.

81 Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Миляева Н.М. и др. Большие акушерские синдромы: «гордиев узел» генных сетей // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №13(168). – С. 40-47.

82 Wenling Y., Junchao Q., Xiao Z. et al. Pregnancy and COVID-19: management and challenges // Rev Inst Med Trop Sao Paulo. – 2020. – Vol. 62. – P. e62-1-e62-9.

83 Allotey J. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and metaanalysis // BMJ. – 2020. – Vol. 370. – P. m3320-1-m3320-17.

84 Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: версия 5: метод.реком. // <https://sudact.ru/law/metodicheskie>. 10.05.2021.

85 Narang K., Enninga E.A., Gunaratne M.D. et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review // Mayo Clin Proc. – 2020. – Vol. 95, Issue 8. – P. 1750-1765.

86 Lai J., Romero R., Tarca A.L. et al. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality // Am J Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 225, Issue 6. – P. 689-693.

87 Turpin C.A., Sakyi S.A., Owiredu W.K. et al. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia // BMC pregnancy childbirth. – 2015. – Vol. 15. – P. 189-1-189-10.

88 Адамян Л.В., Байбарина Е.Н., Филиппов О.С. и др. Восстановление репродуктивного здоровья женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Некоторые аспекты // Проблемы репродукции. – 2020. – №26(4). – С. 6-13.

89 Wastnedge E., Reynolds R.M., van Boeckel S.R. et al. Pregnancy and COVID-19 // Physiological Reviews. – 2021. – Vol. 101, Issue 1. – P. 303-318.

90 Della Gatta A.N., Rizzo R., Pilu G. et al. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 223, Issue 1. – P. 36-41.

91 Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednický J.A. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, Issue 5. – P. 415-426.

92 Cirelli J.F., Surita F.G. et al. The burden of indirect causes of maternal morbidity and mortality in the process of obstetric transition: A cross-sectional multicenter study // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2018. – Vol. 40. – P. 106-114.

93 Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S.A. et al. Vertical transmission of coronavirus Disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review // *Fetal Pediatr Pathol.* – 2020. – Vol. 39, Issue 3. – P. 246-250.

94 Оленев А.С., Сонголова Е.Н. Организация оказания медицинской помощи в Москве в условиях COVID-19 // *Матер. 15-го междунар. конгр. по репродуктивной медицине.* – М., 2021. – С. 29-35.

95 Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // *Nature Communications.* – 2020. – Vol. 11, Issue 1. – P. 3572-1-3572-7.

96 Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S. et al. Placental pathology in COVID-19 // *American Journal of Clinical Pathology.* – 2020. – Vol. 154, Issue 1. – P. 23-32.

97 Weatherbee B.A.T., Glover D.M., Zernicka-Goetz M. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester // *Open Biology.* – 2020. – Vol. 10, Issue 8. – P. 200162-1-200162-4.

98 Kreis N-N., Ritter A., Louwen F. et al. A message from the human placenta: structural and immunomodulatory defense against SARS-CoV-2 // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, Issue 8. – P. 1777-1-1777-24.

99 Jaimes J.A., Millet J.K., Whittaker G.R. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site // *iScience.* – 2020. – Vol. 23, Issue 6. – P. 101212-1-101212-8.

100 Liu H., Wang L.L., Zhao S.J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2020. – Vol. 139. – P. 103122-1-103122-5.

101 Zhu H., Wang L., Fang C. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // *Transl Pediatr.* – 2020. – Vol. 9, Issue 1. – P. 51-60.

102 Hong L., Smith N., Keerthy M. et al. Severe COVID-19 infection in Pregnancy Requiring Intubation without Preterm Delivery: a case report // *Case Reports in Womens Health.* – 2020. – Vol. 27. – P. e00217-1-e00217-3.

103 Della Gatta A.N., Rizzo R., Pilu G. et al. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 223, Issue 1. – P. 36-41.

104 Naccasha N., Gervasi M.T., Chaiworapongsa T. et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection // *Am J Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. – P. 1118-1123.

105 Cirelli J.F., Surita F.G., Costa M.L. et al. The burden of indirect causes of maternal morbidity and mortality in the process of obstetric transition: A cross-sectional multicenter study. A importância das causas indiretas da morbidade e mortalidade maternas no processo de transição obstétrica: um estudo multicêntrico transversal // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2018. – Vol. 40. – P. 106-114.

106 Zhou W.H. Perinatal and neonatal management plan for prevention and control of SARS-CoV-2 infection (2nd Edition) // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics.* – 2020. – Vol. 22, Issue 3. – P. 195-198.

107 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. – Vol. 2, Issue 2. – P. 100107.

108 Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy / Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. – London, 2020. – 61 p.

109 Bekarysova D., Joshi M., Gupta L. et al. Knowledge and Perceptions of Reactive Arthritis Diagnosis and Management Among Healthcare Workers During the COVID-19 Pandemic: Online Survey // *J Korean Med Sci.* – 2022. – Vol. 37, Issue 50. – P. e355-1-e355-11.

110 Pierce-Williams R.A.M., Burd J., Felder L. et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2020. – Vol. 2. – P. 100-134.

111 Статистика здравоохранения и социального обеспечения // <https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/stat-medicine/>. 10.08.2023.

112 Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 191. – P. 292-297.

113 Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A. et al. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases & review of the literature // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2019. – Vol. 52. – P. 501-503.

114 Rasmussen S.A., Jamieson D.J., Uyeki T.M. Effects of influenza on pregnant women and infants // *Am J Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 207, Suppl 3. – P. S3-S8.

115 Alserehi H., Wali G., Alshukairi A. et al. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 105-1-105-4.

116 Aagaard-Tillery K.M., Silver R., Dalton J. Immunology of normal pregnancy // *Semin Fetal Neonat Med.* – 2006. – Vol. 11. – P. 279-295.

117 Littauer E.Q., Skountzou I. Hormonal regulation of physiology, innate immunity and antibody response to H1N1 influenza virus infection during pregnancy // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2455-1-2455-11.

118 ACOG practice bulletin no. 211: critical care in pregnancy / American College of Obstetricians and Gynecologists// *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 133. – P. e303-e319.

119 Mosby L.G., Rasmussen S.A., Jamieson D.J. Pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 205. – P. 10-18.

120 Breslin N., Baptiste C., Gyamfi-Bannerman C. et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals // *Am J Obstet Gynecol* MFM. – 2020. – Vol. 2, Issue 2. – P. 100118-1-100118-8.

121 Dong L., Tian J., He S. et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her Newborn // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, Issue 18. – P. 1846-1848.

122 Yu N., Li W., Kang Q. et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20, Issue 5. – P. 559-564.

123 Wen R., Sun Y., Xing Q.S. A patient with SARS-CoV-2 infection during pregnancy in Qingdao, China // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2020. – Vol. 53, Issue 3. – P. 499-500.

124 Zeng L., Xia S., Yuan W. et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Pediatr.* – 2020. – Vol. 174, Issue 7. – P. 722-725.

125 Wang X., Zhou Z., Zhang J. et al. A case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71, Issue 15. – P. 844-846.

126 Lei D., Wang C., Li C. et al. Clinical characteristics of pregnancy with the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) infection // *Chin J Perinat Med.* – 2020. – Vol. 23. – P. 226-231.

127 Chen H., Guo J., Wang C. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 809-815.

128 Gambato M., Burra P. Clinical implications of COVID-19 in patients with chronic liver disease and liver tumor // *Updates Surg.* – 2020. – Vol. 72, Issue 2. – P. 237-239.

129 Avouac J., Drumez E., Hachulla E. et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study // *Lancet Rheumatol.* – 2021. – Vol. 3, Issue 6. – P. e419-e426.

130 Chattopadhyay A., Mishra D., Sharma V. et al. Coronavirus disease-19 and rheumatological disorders: a narrative review // *Indian J Rheumatol.* – 2020. – Vol. 15, Issue 2. – P. 122-129.

131 Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 2327-2336.

132 Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 428-430.

133 Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q. et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies // *J Clin Transl Hepatol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 18-24.

134 Collins F., Hahn S.M. Coalition to Advance Maternal Therapeutics // <https://www.google.com/url>. 10.05.2023.

135 Society for Maternal-Fetal Medicine. Letter to S.J.Ubl, S. Whitaker, 2020. // <https://docviewer.yandex.kz/view/0>. 10.05.2023.

136 LaCourse S.M., John-Stewart G. et al. Importance of inclusion of pregnant and breastfeeding women in COVID-19 therapeutic trials // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71. – P. 879-881.

137 Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell Res.* – 2020. – Vol. 30. – P. 269-271.

138 Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Woolner E. et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency // *J Biol Chem.* – 2020. – Vol. 295. – P. 6785-6797.

139 Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B. et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 // *Nature.* – 2020. – Vol. 585. – P. 273-276.

140 Beigel J.H. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report // *Reply. N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 992-994.

141 Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S. et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383, Issue 19. – P. 1827-1837.

142 Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus // *Epidemiol. Health.* – 2020. – Vol. 42. – P. e2020006-1-e2020006-4.

143 Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц: клинический протокол: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 5 августа 2021 года // <https://diseases.medelement.com/disease.06.07.2022>.

144 Giniyat A.G., Kulzhanova Sh.A., Tuleshova G.T. et al. Clinical efficacy of the antiviral drug remdesivir in the comprehensive treatment of patients with COVID-19 // *NaukaiZdravookhranenie.* – 2021. – Vol. 23, Issue 3. – P. 6-15.

145 Mulangu S., Dodd L.E., Davey R.T.Jr. et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, Issue 24. – P. 2293-2303.

146 Hariyanto T.I., Kwenandar K.V. et al. The effectiveness and safety of remdesivir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Anti-Infective Agents.* – 2021. – Vol. 19, Issue 3. – P. 333-340.

- 147 Maldarelli G.A. et al. Remdesivir treatment for severe COVID-19 in third-trimester pregnancy: case report and management discussion // *Open Forum Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 7, Issue 9. – P. ofaa345-1-ofaa345-4.
- 148 Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J. et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, Issue 11. – P. 1048-1057.
- 149 Shaimerdenova G., Abuova G., Yelshibek G. et al. The use of Remdesivir in pregnant women with COVID-19 // *J Clin Med Kaz.* – 2023. – Vol. 20. Issue 1. – P. 31-34.
- 150 Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, Issue 8. – P. 693-704.
- 151 Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies // *Biosci. Trends.* – 2020. – Vol. 14, Issue 1. – P. 72-73.
- 152 Щелканов М.Ю., Колобухин В.Л. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // *Инфекция и иммунитет.* – 2020. – Т. 10, №3. – С. 421-445.
- 153 Gautret P., Lagier J-C. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial // *Int J Antimicrob Agents.* – 2020. – Vol. 56, Issue 1. – P. 105949-1-105949-7.
- 154 Coronavirus (COVID-19), pregnancy and breastfeeding: a message for patients // <https://www.cuyunamed.org/wellness/coronavirus>. 10.05.2023.
- 155 Shaimerdenova G., Narkenovna A.G., Nalibekkyzy K.S. Features of the course of severe and critical COVID-19 in pregnant women: A prospective cross-sectional study // *Int J Reprod BioMed.* – 2024. – Vol. 22. – P. 1-6.
- 156 Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Шаповалов К.Г., COVID-19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста // *Гинекология.* – 2021. – №23(3). – С. 255-259.
- 157 Asumadu O.D.K., Boah M., Chirawurah D. et al. Pregnancy outcomes before and during COVID-19 pandemic in Tamale Metropolis, Ghana: A retrospective cohort study // *PLoS One.* – 2024. – №19(4). – P. e0302589.
- 158 van Baar J.A.C., Kostova E.B., Allotey J. PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. COVID-19 in pregnant women: a systematic review and meta-analysis on the risk and prevalence of pregnancy loss // *Hum Reprod Update.* – 2024. – Vol. 30, Issue 2. – P. 133-152.
- 159 Amin R., Sohrabi M.R., Zali A.R. et al. COVID-19 in pregnancy: A cross-sectional study on clinical features, disease severity, and health outcome // *Biomol Biomed.* – 2024. – Vol. 24, Issue 3. – P. 659-664.
- 160 Bruno A.M., Horns J.J., Metz T.D. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Venous Thromboembolism During Pregnancy and Postpartum // *Obstet Gynecol.* – 2024. – Vol. 143, Issue 1. – P. 139-142.
- 161 Grasselli G. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, Issue 16. – P. 1574-1581.

162 Puntmann V.O. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, Issue 11. – P. 1265-1273.

163 Guo T. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, Issue 7. – P. 811-818.

164 Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, Issue 10229. – P. 1054-1062.

166 Estimated cumulative excess deaths per 100,000 people during COVID-19 // <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. 07.16.2022.

167 Khateeb J. et al. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches // *Crit Care*. – 2021. – Vol. 25, Issue 1. – P. 244.

168 Kurmanova A., Urazbayeva G., Terlikbayeva A. et al. Diagnostic significance of blood lymphocyte activation markers in pre-eclampsia // *Clin Exp Immunol*. – 2024. – Vol. 215. – P. 94-103.

169 Rodriguez-Morales A.J., León-Figueroa D.A. et al. Vaccination of children against COVID-19: the experience in Latin America // *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. – 2022. – Vol. 21, Issue 1. – P. 14.

170 Garazhayeva L., Gaipov A., Kauysheva A. Assessing the impact of COVID-19 on renal health in recovered patients: a multi-center longitudinal study // *J CLIN MED KAZ*. – 2024. – Vol. 21, Issue 2. – P. 31-35.

171 Shaimerdenova G. ‘Patterns’ of COVID-19 Coronavirus Infection in Pregnant Women in Physician Practice // *J CLIN MED KAZ*. – 2024. – Vol. 21, Issue 4. – P. 66-70.

172 Ismail N.F., Rahman A.E., Kulkarni D. et al. Incidence and outcome of SARS-CoV-2 reinfection in the pre-Omicron era: A global systematic review and meta-analysis. // *J Glob Health*. – 2023. – Vol. 13. – P. 06051.

173 Bayakhmetova M., Abuova G.N., Biniyazova A.A. et al. Knowledge and perceptions of infectious disease physicians about epidemiology, causes, diagnosis, treatment and prevention of Q fever in the Republic of Kazakhstan: results of online survey // *J CLIN MED KAZ*. – 2024. – Vol. 21, Issue 2. – P. 36-40.

174 Misra D.P., Zimba O., Gasparyan A.Y. Statistical data presentation: A primer for rheumatology researchers // *Rheumatol Int*. – 2021. – Vol. 41. – P. 43-55.

175 Van den Berg P., Schechter-Perkins E.M., Jack R.S. et al. Effectiveness of 3 Versus 6 ft of Physical Distancing for Controlling Spread of Coronavirus Disease 2019 Among Primary and Secondary Students and Staff: A Retrospective, Statewide Cohort Study // *Clin Infect Dis*. – 2021. – Vol. 73, Issue 10. – P. 1871-1878.

176 Karakoyun A. et al. Relationship between coronavirus anxiety, resilience, and attitudes toward complementary and alternative treatment among patients admitted to the COVID-19 Outpatient Clinic // *J Clin Med Kaz*. – 2024. – Vol. 21, Issue 1. – P. 61-66.

178 Abuova G.N., Khangeldy K.Zh., Shaimerdenova G.G. et al. Efficacy of the antiviral drug enisamy iodide in severe adult acute respiratory infections in the

COVID-19 era // Nauka i Zdravookhran. – 2024. – Vol. 26, Issue 1. – P. 125-131.

179 Rodriguez-Morales A.J., Lopez-Echeverri M.C., Perez-Raga M.F. et al. The global challenges of the long COVID-19 in adults and children // Travel Med Infect Dis. – 2023. – Vol. 54. – P. 102606.

180 Bonilla-Aldana D.K., Holguin-Rivera Y., Cortes-Bonilla I. et al. Coronavirus infections reported by ProMED, February 2000-January 2020 // Travel Med Infect Dis. – 2020. – Vol. 35. – P. 101575.

181 Bonilla-Aldana D.K., Quintero-Rada K., Montoya-Posada J.P. et al. SARS-CoV, MERS-CoV and now the 2019-novel CoV: Have we investigated enough about coronaviruses? - A bibliometric analysis // Travel Med Infect Dis. – 2020. – Vol. 33. – P. 101566.

182 Godríguez-Morales A.J., MacGregor K., Kanagarajah S. et al. Going global - Travel and the 2019 novel coronavirus // Travel Med Infect Dis. – 2020. – Vol. 33. – P. 101578.

# ПРИЛОЖЕНИЕ А

## Акты внедрения

### Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. **Название предложения или внедрения:** «Оценка степени тяжести COVID-19 у беременных с применением подхода ВОЗ ABCDE»
2. **Автор предложения (Ф.И.О., должность, место):** PhD докторант кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии АО «ЮКМА» Шаймерденова Г.Г., заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии, к.м.н. профессор Абуова Г.Н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, PhD, ассоциированный профессор Кулбаева С.Н.
3. **Название темы, при выполнении которой выдвинуто предложение:** «Влияние COVID-19 на течение беременности»
4. **Предложение реализует** (новое лекарство, препарат, изделие, устройство, метод диагностики и лечения, реабилитации)
5. **Форма внедрения** (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, препарата, обучение специалистов, научные публикации и т.д.)
6. **Предложение реализовано в сфере здравоохранения, медицинской науки, учебный процесс в медицинских ВУЗах, и отрасли природного хозяйства (подчеркнуть).**
7. **Уровень внедрения:** республиканский, региональный, местный (подчеркнуть).
8. **Наименование учреждения и его подразделения:** Шымкентская городская инфекционная больница
9. **Количество наблюдений, в котором применено предложение:** 410
10. **Краткое заключение об эффективности и пользе предложения:** Алгоритм оценки степени тяжести COVID-19 у беременных с применением подхода ВОЗ ABCDE необходим для систематического подхода к каждому пациенту, способствует раннему распознаванию жизнеугрожающих состояний. Следовательно, улучшит прогноз у беременных при COVID-19.

Главный врач КТП «Городской родильный дом»



Кенжебаева М.У.

Исполнители темы:  
PhD докторант кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии АО «ЮКМА»

Шаймерденова Г.Г.

Заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии, к.м.н. профессор

Абуова Г.Н.

### Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. **Название предложения или внедрения:** «Оценка степени тяжести COVID-19 у беременных с применением подхода ВОЗ ABCDE»
2. **Автор предложения (Ф.И.О., должность, место):** PhD докторант кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии АО «ЮКМА» Шаймерденова Г.Г., заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии, к.м.н., профессор Абуова Г.Н.
3. **Название темы, при выполнении которой выдвинуто предложение:** «Влияние COVID-19 на течение беременности»
4. **Предложение реализует** (новое лекарство, препарат, изделие, устройство, метод диагностики и лечения, реабилитации)
5. **Форма внедрения** (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, препарата, обучение специалистов, научные публикации и т.д.)
6. **Предложение реализовано в сфере здравоохранения, медицинской науки, учебный процесс в медицинских ВУЗах, и отрасли природного хозяйства** (подчеркнуть).
7. **Уровень внедрения:** республиканский, регионарный, местный (подчеркнуть).
8. **Наименование учреждения и его подразделения:** кафедра инфекционных болезней и дерматовенерологии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
9. **Количество наблюдений, в котором применено предложение:** 410
10. **Краткое заключение об эффективности и пользе предложения:** Алгоритм ABCDE - эффективный метод оценки состояния больного, находящегося в тяжелом состоянии. Мероприятия вышеуказанного алгоритма ABCDE направлены на выявление и немедленную коррекцию жизнеугрожающих нарушений. Переход к следующему этапу алгоритма ABCDE возможен только после коррекции жизнеугрожающих нарушений на этом этапе. Данный метод применяется для систематического подхода к каждому пациенту, раннего распознавания жизнеугрожающих состояний. Разработанная нами алгоритм оценки степени тяжести COVID-19 у беременных с применением подхода ВОЗ ABCDE поможет быстрому установлению степени тяжести и диагноза. В дальнейшем, поможет снижению заболеваемости коронавирусной инфекции среди беременных женщин.

Ректор АО «Южно-Казахстанская  
медицинская академия»



Рысбеков М.М.

**Исполнители темы:**  
PhD докторант  
инфекционных болезней и  
дерматовенерологии АО «ЮКМА»

Шаймерденова Г.Г.

Заведующая кафедрой инфекционных  
болезней и дерматовенерологии,  
к.м.н., профессор

*Абуова* Абуова Г.Н

## Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. **Название предложения или внедрения:** «Оценка степени тяжести COVID-19 у беременных с применением подхода ВОЗ ABCDE»
2. **Автор предложения (Ф.И.О., должность, место):** PhD докторант кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии АО «ЮКМА» Шаймерденова Г.Г., заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии, к.м.н. профессор Абуова Г.Н.
3. **Название темы, при выполнении которой выдвинуто предложение:** «Влияние COVID-19 на течение беременности»
4. **Предложение реализует** (новое лекарство, препарат, изделие, устройство, метод диагностики и лечения, реабилитации)
5. **Форма внедрения** (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, препарата, обучение специалистов, научные публикации и т.д.)
6. **Предложение реализовано** в сфере здравоохранения, медицинской науки, учебный процесс в медицинских ВУЗах, и отрасли природного хозяйства (подчеркнуть).
7. **Уровень внедрения:** республиканский, регионарный, местный (подчеркнуть).
8. **Наименование учреждения и его подразделения:** Шымкентская городская инфекционная больница
9. **Количество наблюдений, в котором применено предложение:** 410
10. **Краткое заключение об эффективности и пользе предложения:** Алгоритм оценки степени тяжести COVID-19 у беременных с применением подхода ВОЗ ABCDE необходим для систематического подхода к каждому пациенту, способствует раннему распознаванию жизнеугрожающих состояний. Следовательно, улучшит прогноз у беременных при COVID-19.

Главный врач ГККП «Городская инфекционная больница»  
Управления Здравоохранения  
города Шымкент»

 Ережепов Б.А.

Исполнители темы:  
PhD докторант кафедры  
инфекционных болезней и  
дерматовенерологии АО «ЮКМА»

 Шаймерденова Г.Г.

Заведующая кафедрой инфекционных  
болезней и дерматовенерологии,  
к.м.н. профессор

 Абуова Г.Н.

Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

1. Название предложения или внедрения: «Ранняя диагностика, маршрутизация и профилактика коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных»
2. Автор предложения (Ф.И.О., должность, место): PhD докторант кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии АО «ЮКМА» Шаймерденова Г.Г., заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии, к.м.н. профессор Абуова Г.Н.
3. Название темы, при выполнении которой выдвинуто предложение: «Клинические проявления, осложнения, исходы и эффективность этиотропной терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных»
4. Предложение реализует (новое лекарство, препарат, изделие, устройство, метод диагностики и лечения, реабилитация)
5. Форма внедрения (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, препарата, обучение специалистов, научные публикации и т.д.)
6. Предложение реализовано в сфере здравоохранения, медицинской науки, учебный процесс в медицинских ВУЗах, и отрасли природного хозяйства (подчеркнуть).
7. Уровень внедрения: республиканский, районный, местный (подчеркнуть).
8. Наименование учреждения и его подразделения: Областной перинатальный центр № 2 Туркестанской области
9. Количество наблюдений, в котором применено предложение: 410
10. Краткое заключение об эффективности и пользе предложения: Методические рекомендации составлены для акушеров и гинекологов, врачей общей практики, инфекционистов и других, и включают вопросы особенностей ранней диагностики, маршрутизации, лечения и профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных. Особое внимание уделено влиянию коронавирусной инфекции COVID-19 на течение беременности.

Главный врач ГКП на ПХВ  
«Областной перинатальный центр  
№2»  
Управления Здравоохранения  
Туркестанской области

Кожаметова Э.А.

Шаймерденова Г.Г.

Исполнитель темы:  
PhD докторант кафедры  
инфекционных болезней и  
дерматовенерологии АО «ЮКМА»

Заведующая кафедрой инфекционных  
болезней и дерматовенерологии,  
к.м.н. профессор

Абуова Г.Н.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Свидетельства об авторском праве

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

**ҚУӘЛІК**  
2021 жылғы «20» сәуір № 16775

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басым куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
**ШӘЙМЕРЛЕНОВА ГҮЛБАНУ ҒАНИҚЫЗЫ**

Авторлық құқық объектісі: **деректер базасы**

Объектінің атауы: **COVID-19 и беременность**

Объектіні жасаған күні: **02.04.2021**

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АРНАУЛЫҚ ЗАТТӨМЕРЛІК МЕНШІК ІЛІСІ АГЕНТТІГІ

Ақпараттың электрондығы: [www.kazpatent.gov.kz](http://www.kazpatent.gov.kz) және [www.kazpatent.gov.kz](http://www.kazpatent.gov.kz)  
Ақпараттың құпия: берілмеген, тексерушілерге берілген. [www.kazpatent.gov.kz](http://www.kazpatent.gov.kz)

Подлинность документа и достоверность сведений на нем подтверждены  
в соответствии с законодательством Республики Казахстан.

ӘЗІҚ нө. 1 қойылды

Оспанов Е.К.



КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

**ҚУӘЛІК**

2023 жылғы «1» маусым № 36535

Автордың (лардың) жөні, аты, әжесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
**ШӘЙМЕРДЕНОВА ГҮЛБАНУ ҒАНИҚЫЗЫ, Абуова Гульжан Наркеновна**

Авторлық құқық объектісі: **адеби туынды.**

Объектінің атауы: **АЛГОРИТМ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ (ТАКТИКА ВРАЧА)**

Объектіні жасаған күні: **08.04.2023**



Ақпарат алу үшін: [www.kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz) немесе [www.kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
Авторлық құқық: [www.kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz) немесе [www.kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)

Патенттік құқықтарды қорғау және қолдау қызметінің қолданушысы  
я. республика Алматы қаласы, Нұрлы жол көшесі, 100

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Оспанов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІПЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

**ҚУӘЛІК**

2023 жылғы «30» мамыр № 36414

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басым куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
**ШӘЙМЕРДЕНОВА ГҮЛБАНУ ҒАНИҚЫЗЫ, Абуова Гульжан Наркеновна**

Авторлық құқық объектісі: **адеби туынды.**

Объектінің атауы: **Опросник для беременных, переболевших COVID-19, как инструмент изучения перинатальных исходов**

Объектіні жасаған күні: **05.02.2023**



Агенттің веб-сайты: <http://www.kazpatent.kz> (батысқа)  
Авторлық құқық: [www.kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz) (солға) | [www.kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz) (оңға)

Патенттік құқықтарды қорғауға арналған қызметтерді қолданушыларға  
қосымша «Алғашқы қадам» патенттік агенттігіне қарауға

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Оспанов

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

Методическая рекомендация «Ранняя диагностика, маршрутизация, лечение, профилактика коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных»

АО «ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

Шаймерденова Г.Г., Абуова Г.Н.

**Ранняя диагностика, маршрутизация и профилактика коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных**

Методические рекомендации

(Первое издание)



ШЫМКЕНТ

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

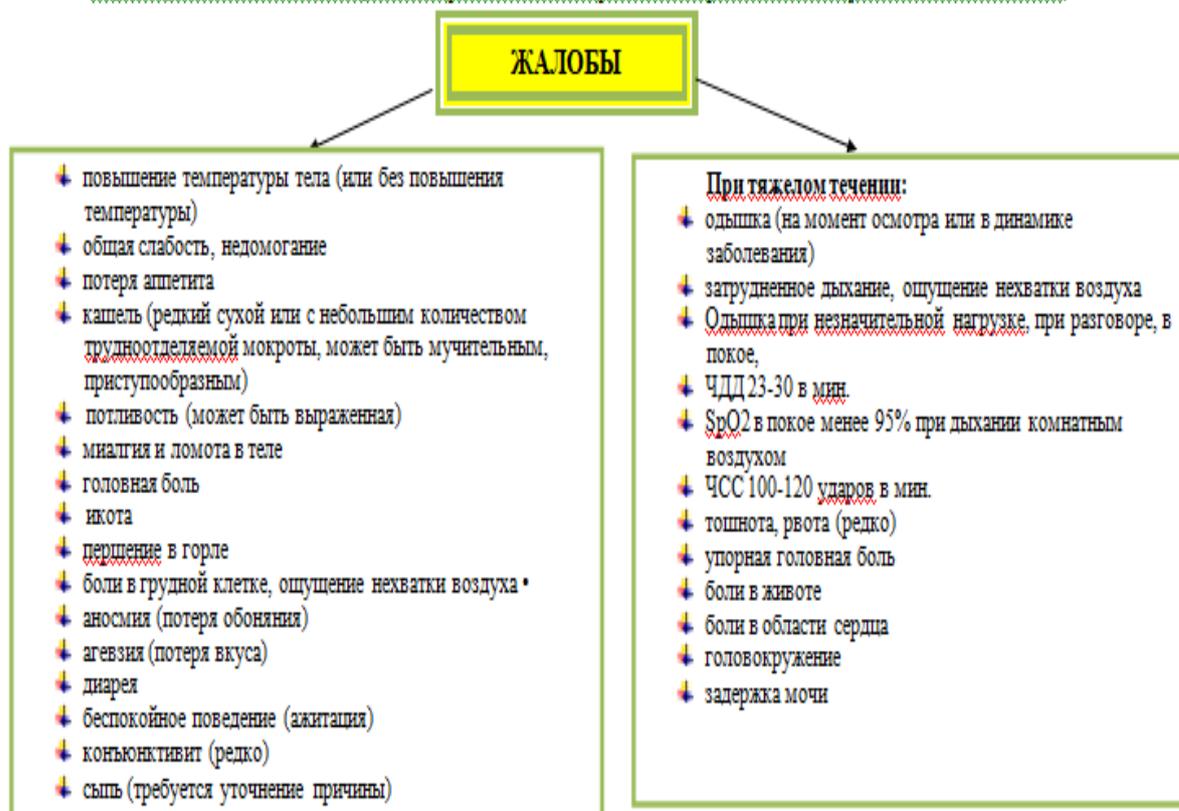
Таблица Г.1 – Опросник отдаленного катамнеза у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19

Вопросы		Ответы
Ваш возраст?	до 25	Да
		Нет
	26-35	Да
		Нет
	старше 36-ти	Да
		Нет
Были ли у Вас ранее беременности, закончившиеся родами	нет	Да
		Нет
	да, одна	Да
		Нет
	да, две	Да
		Нет
Какой исход беременности	Благоприятный (родился ребенок)	Да
		Нет
	Неблагоприятный	Да
		Нет
Какие были роды	Естественные роды	Да
		Нет
	Операция кесарево сечение	Да
		Нет
Если неблагоприятный исход, то на каком сроке произошла гибель плода	До 12 недель	Да
		Нет
	28-более	Да
		Нет
	До 12 недель	Да
		Нет
Выберите рост ребенка	Менее 48 см	Да
		Нет
	48-51см	Да
		Нет
	Более 52см	Да
		Нет
Менее 48 см	Да	
	Нет	
Срок Вашей беременности в акушерских неделях на момент болезни коронавирусной инфекцией	до 12	Да
		Нет
	13-27	Да
		Нет
	28 и более	Да
		Нет
Ваше состояние на настоящий момент?	Удовлетворительное	Да
		Нет
	Неудовлетворительное	Да
		Нет

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

### АЛГОРИТМ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19

Коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARS CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи. Патогенетически COVID-19 характеризуется вирусемией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией, гипоксией, что приводит к развитию микро- и макротромбозов; протекает от бессимптомных до клинически выраженных форм с интоксикацией, лихорадкой, поражением эндотелия сосудов, легких, сердца, почек, ЖКТ, центральной и периферической нервной систем с риском развития осложнений: ОДН, ОРДС, ТЭЛА, сепсис, шок, СПОН, приводящих к материнской и перинатальной смертности и заболеваемости.



Клинический протокол диагностики и лечения Коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц от 4 марта 2022 года. <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-50-44/press-reliz/2365-press-reliz->

1

Рисунок В.1 – Алгоритмы ведения беременных с коронавирусной инфекцией COVID-19, лист 1

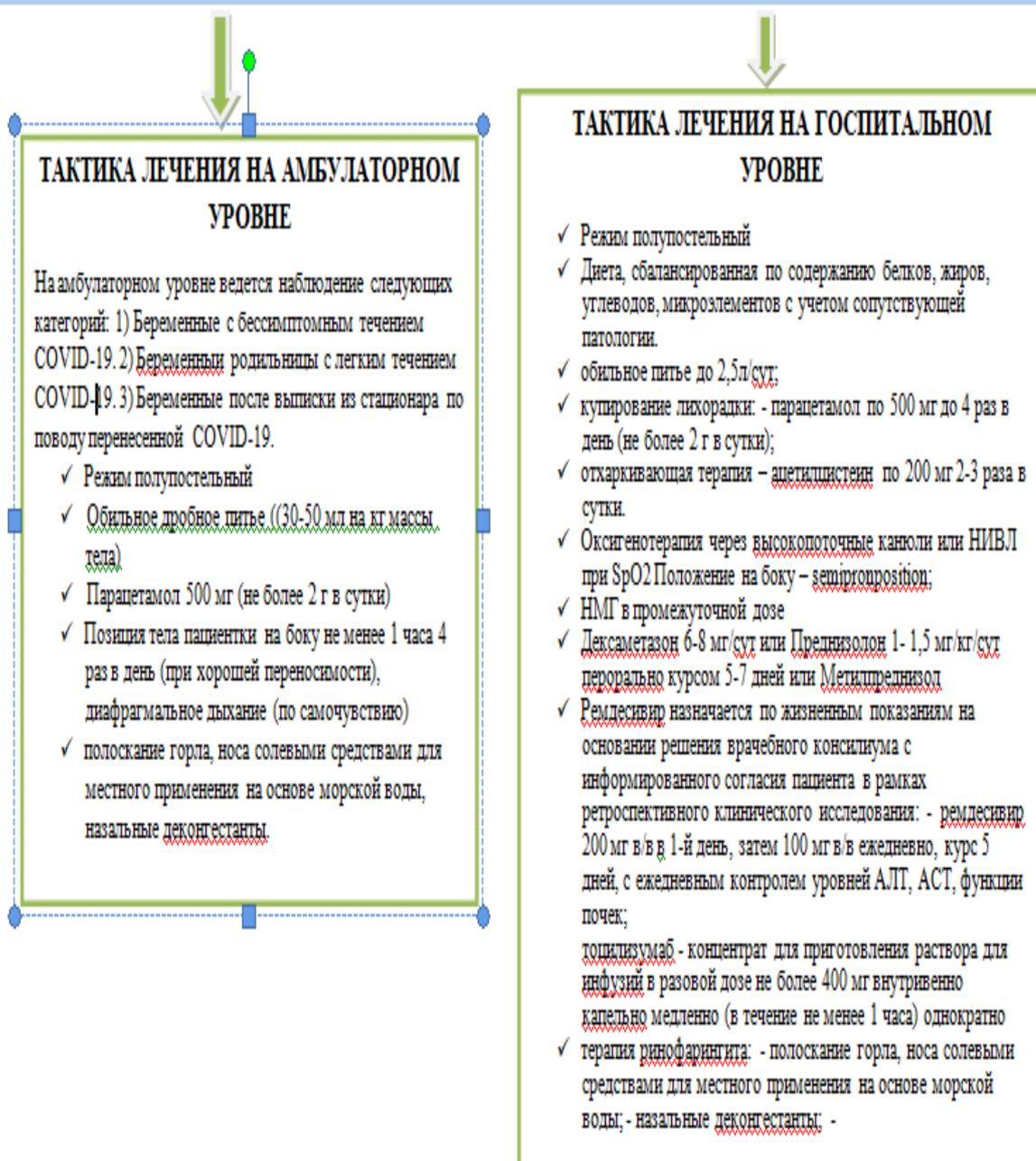


Рисунок В.1, лист 2

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Алгоритм ABCDE - эффективный метод оценки состояния больного, находящегося в тяжелом состоянии. Мероприятия данного алгоритма ABCDE направлены на выявление и немедленную коррекцию жизнеугрожающих нарушений. Переход к следующему этапу алгоритма ABCDE возможен только после коррекции жизнеугрожающих нарушений на данном этапе. Данный метод применяется для систематического подхода к каждому пациенту, раннего распознавания жизнеугрожающих состояний

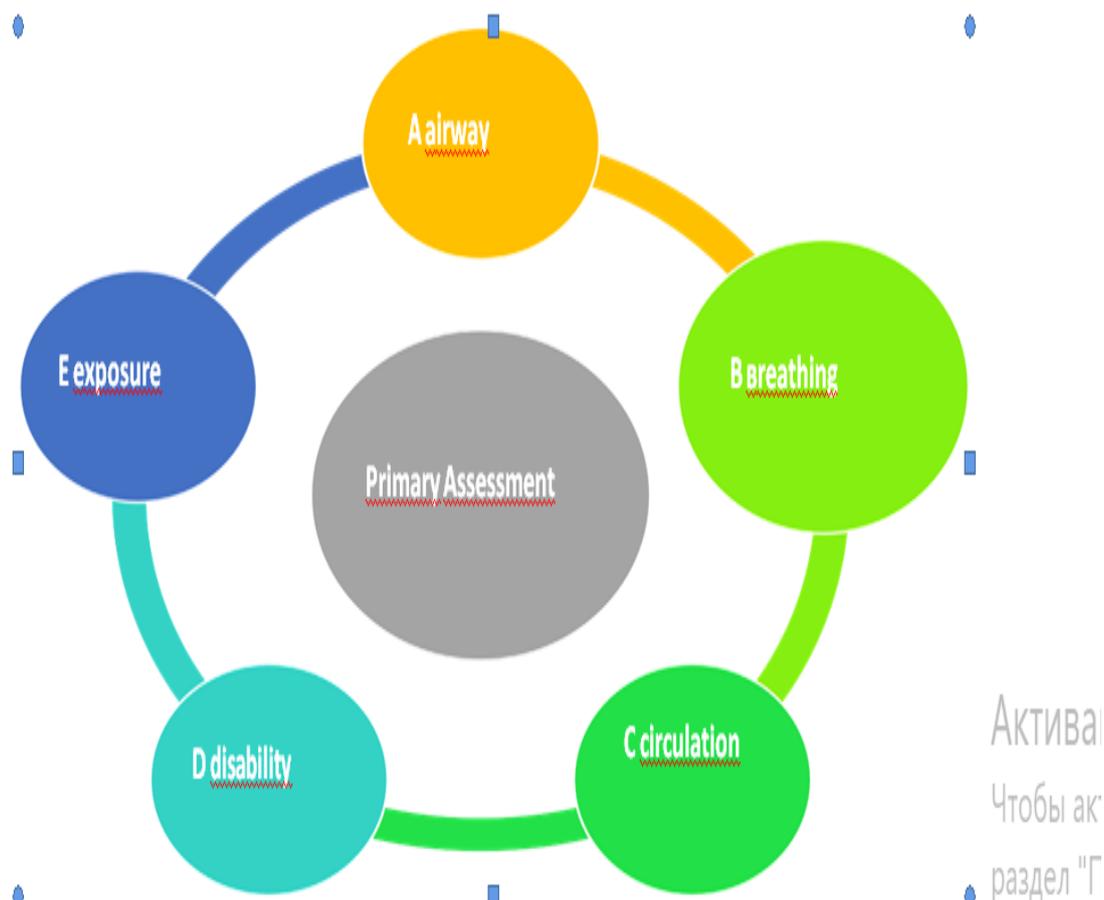


Рисунок Е.1 – Оценка степени тяжести коронавирусной тяжести COVID-19 с применением подхода ВОЗ ABCDE