

Эндотелиальная дисфункция в системе мать–плацента–плод после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

И.В. Медяникова^{✉1}, Ю.Ч. Куклис^{1,2}, И.В. Савельева¹, Г.Б. Безнощенко¹, Е.Г. Гальянская¹,
О.Ю. Цыганкова¹, Е.Г. Проданчук¹, Е.А. Бухарова¹, Н.В. Носова¹, П.В. Давыдов¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Генерализованная эндотелиопатия при SARS-CoV-2 сопровождается выбросом вазоактивного пептида эндотелина-1, стимулирующего активацию как плазменного, так и тромбоцитарного пути свертывания крови. В настоящее время считается, что эндотелин-1 является одним из самых мощных вазопрессоров сердечно-сосудистой системы человека и способен оказывать сильное прессорное и тромбогенное действие на широкий спектр сосудов, в том числе в системе мать–плацента–плод.

Цель. Изучить эндотелиальную дисфункцию у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Открытое проспективное сплошное поперечное исследование, в котором обследованы 96 пациенток, перенесших COVID-19 на различных сроках гестации. В зависимости от степени тяжести основного заболевания пациентки разделены на группы: 1-я группа (n=18) – пациентки с легким течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, 2-я группа (n=56) – женщины со средней степенью тяжести, 3-я группа (n=22) – пациентки с тяжелым течением. Контрольную группу составили 100 беременных, не заболевших COVID-19 и не имевших признаков острой респираторной вирусной инфекции. Во всех группах определяли уровень эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У беременных, не болевших SARS-CoV-2, и у пациенток после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в легкой форме уровень эндотелина-1 соответствует референсным значениям; у беременных со средней и тяжелой степенью тяжести основного заболевания уровень эндотелина-1 регистрируется в пределах 2,0–4,0 пмоль/л. Это отражает повышение активности эндотелиальной выстилки кровеносного русла матки и сосудов в системе мать–плацента–плод. Плацентарная недостаточность у женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 обусловлена эндотелиальной дисфункцией, инициирующей вазоспастические процессы и рост сосудистого сопротивления в маточных артериях ($r=0,8$; $p<0,01$).

Заключение. Ранняя диагностика эндотелиальной дисфункции в системе мать–плацента–плод после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 может использоваться в прогнозировании и профилактике сосудистых осложнений, как плацентарных, ассоциированных с большими акушерскими синдромами (преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода, преэклампсия, антенатальная гибель плода), так и внеплацентарных (артериальные и венозные тромбозы).

Ключевые слова: беременность, SARS-CoV-2, COVID-19, эндотелиальная дисфункция, тромботические осложнения, эндотелин-1

Для цитирования: Медяникова И.В., Куклис Ю.Ч., Савельева И.В., Безнощенко Г.Б., Гальянская Е.Г., Цыганкова О.Ю., Проданчук Е.Г., Бухарова Е.А., Носова Н.В., Давыдов П.В. Эндотелиальная дисфункция в системе мать–плацента–плод после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Гинекология. 2023;25(2):189–194. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202123

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Медяникова Ирина Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mediren@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6892-2800

Куклис Юлия Чеславовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ИКБ №2». E-mail: miss.kuklis@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4155-0597

Савельева Ирина Вячеславовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9342-7342

Безнощенко Галина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: akusheromsk@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6795-1607

Гальянская Елена Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: galaynskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9603-7363

Цыганкова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: olts74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3553-055X

Проданчук Евгений Гариславович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ompeg@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4498-5836

Бухарова Елена Анатольевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: buharova88@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6093-3721

Носова Наталья Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: Natalya-nosova-85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2362-5367

Давыдов Павел Васильевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: pavada2@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6867-7024

[✉]Irina V. Medyannikova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mediren@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6892-2800

Yuliya Ch. Kuklis – Graduate Student, Omsk State Medical University, Infectious Disease Clinical Hospital №2. E-mail: miss.kuklis@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4155-0597

Irina V. Saveljeva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9342-7342

Galina B. Beznooshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: akusheromsk@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6795-1607

Elena G. Galyanskaya – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: galaynskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9603-7363

Olga Yu. Tsygankova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: olts74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3553-055X

Evgeny G. Prodanchuk – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: ompeg@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4498-5836

Elena A. Bukharova – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: buharova88@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6093-3721

Natalya V. Nosova – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: Natalya-nosova-85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2362-5367

Pavel V. Davidov – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: pavada2@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6867-7024

Endothelial dysfunction in the mother–placenta–fetus system after a new coronavirus infection SARS-CoV-2: An open prospective cross-sectional study

Irina V. Medyannikova^{✉1}, Yuliya C. Kuklis^{1,2}, Irina V. Saveljeva¹, Galina B. Beznoshchenko¹, Elena G. Galyanskaya¹, Olga Yu. Tsygankova¹, Evgeny G. Prodanchuk¹, Elena A. Bukharova¹, Natalya V. Nosova¹, Pavel V. Davidov¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Infectious Disease Clinical Hospital №2, Moscow, Russia

Abstract

Background. Generalized endotheliopathy in SARS-CoV-2 is associated with the release of the vasoactive peptide endothelin-1, which stimulates the activation of both the plasma and platelet clotting pathways. It is believed that endothelin-1 is one of the most potent vasopressors of the human cardiovascular system and has a strong pressor and thrombogenic effect on many vessels, including in the mother–placenta–fetus system.

Aim. To study endothelial dysfunction in pregnant women with new coronavirus infection SARS-CoV-2.

Materials and methods. An open-label prospective continuous cross-sectional study enrolled 96 patients who survived COVID-19 at various gestational ages. Depending on the severity of the underlying disease, patients were divided into groups: Group 1 (n=18) included patients with mild SARS-CoV-2 coronavirus infection, Group 2 (n=56) included women with moderate severity, Group 3 (n=22) included patients with severe COVID-19. The control group consisted of 100 pregnant women who had no COVID-19 or signs of acute respiratory viral infection. In all groups, endothelin-1 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In pregnant women with no COVID-19 and patients after mild COVID-19, the level of endothelin-1 corresponds to the reference values; in pregnant women with moderate and severe underlying disease, the level of endothelin-1 was 2.0–4.0 pmol/L. It reflects the increased activity of the endothelium in the uterine bloodstream and blood vessels in the mother–placenta–fetus system. Placental insufficiency in women after COVID-19 is caused by endothelial dysfunction that triggers vasospasm and increased vascular resistance in the uterine arteries ($r=0.8$; $p<0.01$).

Conclusion. The diagnosis of endothelial dysfunction in the mother–placenta–fetus system after COVID-19 can be helpful in the prediction and prevention of vascular complications, both placental, associated with great obstetrical syndromes (premature birth, intrauterine growth retardation, preeclampsia, antenatal fetal death), and extraplacental ones (arterial and venous thrombosis).

Keywords: pregnancy, SARS-CoV-2, COVID-19, endothelial dysfunction, thrombotic complications, endothelin-1

For citation: Medyannikova IV, Kuklis YuC, Saveljeva IV, Beznoshchenko GB, Galyanskaya EG, Tsygankova OYu, Prodanchuk EG, Bukharova EA, Nosova NV, Davidov PV. Endothelial dysfunction in the mother–placenta–fetus system after a new coronavirus infection SARS-CoV-2: An open prospective cross-sectional study. *Gynecology*. 2023;25(2):189–194. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202123

Введение

Коронавирусная инфекция 2019 г., или COVID-19, – инфекционно-опосредованное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, протекающее в различных вариантах (от бессимптомного носительства вируса до терминальных состояний), характеризующееся развитием клинической картины не только острой респираторной инфекции, но и поражением легких, нервной системы, включая структуры головного мозга, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, эндокринных органов, органов репродуктивной системы, кожи, интоксикацией, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозами различной локализации, полиорганной недостаточностью [1].

Персистирующий воспалительный статус у пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19 действует как триггер для активации каскада свертывания крови [2]. Одним из важных звеньев в развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при SARS-CoV-2 является генерализованная эндотелиопатия. Данный процесс сопровождается выбросом vasoактивного пептида эндотелина-1, стимулирующего активацию как плазменного, так и тромбоцитарного пути свертывания крови [3]. В настоящее время считается, что основным источником эндотелина-1 являются эндотелиальные клетки сосудов различных типов, от кондуитов и резистивных артерий до крупных вен и венул. Тем не менее другие типы клеток, такие как эпителиальные клетки в легких, толстой кишке, почках, периферические иммунные клетки, а также нейроны и глиальные клетки в центральной нервной системе, в определенной степени продуцируют эндотелин-1 [4]. Сегодня общепризнанным считается, что эндотелин-1 является одним из самых мощных вазопрессоров сердечно-

сосудистой системы человека и способен оказывать сильное прессорное и тромбогенное действие на широкий спектр сосудов, в том числе в системе мать–плацента–плод [3, 5].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что беременные являются группой риска тяжелой заболеваемости, неблагоприятных гестационных исходов и смертности после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [6–9]. Группу высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 составляют пациентки, имеющие сопутствующую соматическую патологию: хронические заболевания легких, заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальную гипертензию, сахарный диабет, онкологические заболевания, ожирение, хроническую болезнь почек, заболевания печени [1]. У этих пациенток выше частота прерывания беременности на различных сроках, преждевременных родов, преэклампсии, кесарева сечения, рождения детей с низкой массой тела.

Цель исследования – изучение эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное сплошное поперечное исследование на базе родильного дома в составе многопрофильного инфекционного стационара ГБУЗ «ИКБ №2» в период 2020–2021 гг. Клиническое исследование одобрено этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол №10 от 13.10.2021). В исследование включены 96 беременных, перенесших COVID-19 на различных сроках гестации. В зависимости от степени тяжести основного заболевания пациентки разделены на группы: 1-я группа (n=18) – пациентки с легким течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, 2-я группа (n=56) – женщины со средней степенью тяжести, 3-я группа (n=22) – пациентки

с тяжелым течением. Контрольную группу составили 100 беременных, не заболевших COVID-19 и не имевших признаков острой респираторной вирусной инфекции. Критериями включения в исследование явились пациентки с COVID-19, подтвержденным методом молекулярно-генетического анализа, давшие добровольное информированное согласие на обследование. Критерии исключения: пациентки, имеющие заболевания, влияющие на иммунный статус (ВИЧ, хронические гепатиты), и пациентки с онкологическими заболеваниями. Всем беременным проводилось обследование и динамическое наблюдение в соответствии с Приказом Минздрава России №1130 и действующими клиническими рекомендациями Минздрава России «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» от 05.07.2021. Всем пациенткам проводилось исследование уровня эндотелина-1 на 1 и 3-и сутки пребывания в стационаре в образцах супернатантной плазмы методом иммуноферментного анализа с применением наборов Quantikine ELISA Endotelin-1 Immunoassay (ЗАО «БиоХим-Мак», Новосибирск). Ультразвуковое исследование с доплерометрией проводилось на аппаратах класса GE Voluson S10, GE Logiq E. Для оценки сосудистого сопротивления в бассейне маточных артерий измеряли систоло-диастолическое отношение (СДО).

Статистический анализ данных проводился по общепринятым методам вариационной статистики при помощи пакетов Statistica 8 и StatTech. Распределение значений основной массы переменных в сравниваемых группах отличалось от нормального. Материал представлен как $M \pm SD$ (M – среднее значение, SD – стандартное отклонение), Me [$Q1$ – $Q3$] (Me – медиана, $Q1$ – верхний квартиль, $Q3$ – нижний квартиль), а также в абсолютных значениях и процентах (доли). Для множественного сравнения групп использовался критерий Краскела–Уоллиса, для последующего парного сравнения вариационных рядов применялся критерий Уилкоксона–Манна–Уитни, χ^2 Пирсона, критерий Фишера, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$. Для оценки разницы между истинно положительными результатами и ложноположительными результатами использовался индекс Юдена.

Результаты

За исследуемый период в родильном доме находились на лечении 1230 пациенток с COVID-19 в разные сроки гестации, произошло 193 родов (21,8% от всей структуры родов родильного дома). Проведено 76 операций кесарева сечения у пациенток с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (34,3% из всей структуры операций). Нами проанализированы исходные характеристики изучаемого контингента женщин в зависимости от тяжести течения основного заболевания (табл. 1).

Возраст пациенток, перенесших COVID-19, составил от 22 до 45 лет. Средний возраст в группах варьировал: в 1-й группе – 25 ± 3 года, во 2-й группе – 31 ± 4 года, в 3-й группе – 38 ± 4 года. При этом пациентки с тяжелым течением основного заболевания оказались значимо старше женщин с легким течением COVID-19 ($p=0,045$). В то же время между пациентками со средней и тяжелой степенью тяжести течения инфекции SARSCoV-2 значимых различий по возрасту не получено ($p=0,011$).

При оценке антропометрических данных у пациенток, перенесших COVID-19, и беременных контрольной группы статистически значимых различий по росту выявить не уда-

Таблица 1. Характеристика беременных в исследованных группах

Table 1. Characteristics of pregnant women in the studied groups

| Показатель | Пациентки после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 | | | Контрольная группа (n=100) | p |
|-------------------------------------|---|-------------------|-------------------|----------------------------|-------|
| | 1-я группа (n=18) | 2-я группа (n=56) | 3-я группа (n=22) | | |
| Возраст, лет (M±SD) | 25±3 | 31±4 | 38±4 | 24±3 | 0,045 |
| 22–25, абс. (%) | 5 (27,8) | 8 (14,2) | 0 (0,0) | 17 (17,0) | |
| 26–30, абс. (%) | 6 (33,3) | 11 (19,6) | 2 (9,1) | 37 (37,0) | |
| 30–35, абс. (%) | 5 (27,8) | 22 (39,3) | 7 (31,8) | 40 (40,0) | |
| 36–40, абс. (%) | 2 (11,1) | 9 (16,1) | 11 (50,0) | 6 (6,0) | |
| 41–45, абс. (%) | 0 (0,0) | 6 (10,7) | 2 (9,1) | 0 (0,0) | |
| ИМТ, кг/м² (M±SD) | 27±3 | 29±5 | 32±4 | 23±4 | 0,007 |
| Рост, см (M±SD) | 166±4 | 164±3 | 164±5 | 167±5 | 0,121 |
| ВРТ, абс. (%) | 2 (9,1) | 6 (10,7) | 9 (40,9) | 5 (5,0) | 0,032 |

лось ($p=0,121$). У пациенток с тяжелым течением основного заболевания индекс массы тела – ИМТ (32 ± 4 кг/м²) значимо превышал анализируемый показатель контрольной группы (23 ± 4 кг/м²), 1-й группы с легким течением (27 ± 3 кг/м²) и у пациенток со средней степенью тяжести COVID-19 (29 ± 5 кг/м²).

По паритету обследуемые являлись сопоставимыми. Женщины 3-й группы чаще имели вторичное бесплодие ($p=0,032$). В контрольной группе – 5,0% женщин, беременность которых наступила после вспомогательных репродуктивных технологии (ВРТ). Среди пациенток, беременность которых наступила в результате ВРТ, тяжелое течение новой коронавирусной инфекции имели 40,9% пациенток, течение средней степени тяжести – 9,1% исследуемых, легкое течение – 10,7% беременных.

Оценивая данные экстрагенитального анамнеза в исследуемых группах, отметим, что у пациенток 2 и 3-й групп значимо чаще встречались заболевания эндокринной системы и органов дыхания. Сахарный диабет имели 42,8% женщин во 2-й группе исследования, 81,8% исследуемых 3-й группы, что значимо отличало их от результатов 1-й и контрольной групп – соответственно 5,5 и 7,0% ($p=0,007$). Ожирение во 2 и 3-й группах диагностировано у 41,07 и 77,2% женщин соответственно, а в контрольной группе – у 5,0% пациенток ($p=0,008$). Заболевания органов дыхания в 3-й группе встречались в 27,3% случаях, что значимо отличалось от результатов пациенток с легким течением и контрольной группы – соответственно 11,4 и 5% ($p=0,006$). В контрольной группе выявлено 23,0% соматически здоровых пациенток, таковых не наблюдалось среди беременных со средней и тяжелой степенью тяжести основного заболевания ($p=0,01$).

При проведении сравнительного анализа осложнений и исходов гестационного периода у пациенток исследуемых групп отмечено, что беременность во 2 и 3-й группах чаще сопровождалась нарушениями в системе мать–плацента–плод ($p=0,031$) по сравнению с пациентками контрольной группы (табл. 2). Клинические критерии плацентарной недостаточности следующие: степень несоответствия данных ультразвуковой фетометрии гестационному возрасту плода; оценка по балльной диагностической шкале хронической плацентарной недостаточности – ультразвуковое и лабораторное тестирование; степень нарушения крово-

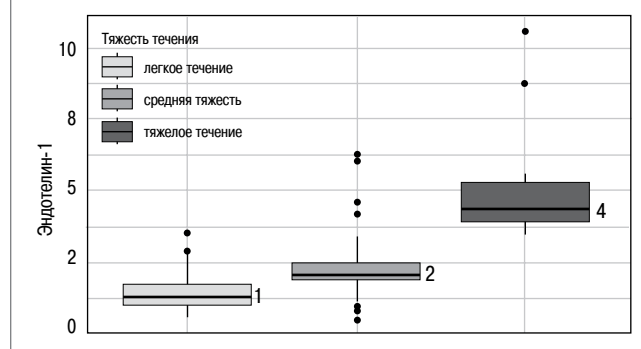
Таблица 2. Осложнения и исходы гестационного периода в исследуемых группах, абс. (%)**Table 2. Gestational complications and outcomes in study groups, abs. (%)**

| Показатель | Пациентки после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 | | | Контрольная группа (n=100) | p |
|--------------------------------|---|-------------------|-------------------|----------------------------|-------|
| | 1-я группа (n=18) | 2-я группа (n=56) | 3-я группа (n=22) | | |
| Осложнения беременности | | | | | |
| Плацентарная недостаточность | 2 (11,1) | 9 (16,1) | 9 (40,9) | 5 (5,0) | 0,031 |
| Задержка роста плода | 0 | 6 (10,7) | 4 (18,2) | 3 (3) | |
| Аntenатальная гибель плода | 0 | 2 (3,6) | 2 (9,1) | 0 | |
| Срок родов, нед | | | | | |
| Роды в 22,0–31,6 | 0 | 0 | 5 (22,7) | 0 | 0,001 |
| Роды в 32,0–33,6 | 0 | 5 (8,9) | 11 (50,0) | 0 | |
| Роды в 34,0–36,6 | 2 (11,1) | 9 (16,1) | 6 (27,2) | 6 (6,0) | |
| Роды в 37,0–41,6 | 16 (88,9) | 42 (75,0) | 0 | 94 (94,0) | |
| Метод родоразрешения | | | | | |
| Индукцированные роды | 0 | 27 (48,2) | 0 | 17 (17,0) | 0,01 |
| Роды самопроизвольные | 15 (83,3) | 33 (58,9) | 0 | 89 (89,0) | |
| Кесарево сечение | 3 (16,7) | 23 (41,0) | 22 (100) | 11 (11,0) | |

токов в маточных и пуповинной артериях; интегральный показатель состояния плода; реакция сердечно-сосудистой системы плода. Декомпенсация плацентарной недостаточности – антенатальная гибель плода произошла у 4 пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением основного заболевания.

При доплерометрии в контрольной группе величина СДО в правой и левой маточных артериях составляла 1,7 (1,6–2,2) и 1,7 (1,6–2,1) соответственно. В 1-й группе СДО в правой и левой маточной артерии оказалось выше значений контрольной группы – 2,4 (2,1–2,5) и 2,4 (1,8–2,5) соответственно ($p=0,06$). У женщин 2-й группы в сопоставлении с контрольной группой наблюдалось повышение в правой маточной артерии величины СДО в 1,5 раза ($p=0,001$), в левой маточной артерии – в 1,4 раза ($p=0,001$), соответственно 2,5 (2,2–2,9) и 2,4 (2,2–2,9). У женщин 3-й группы в сравнении с контрольной регистрировалось повышение СДО в правой маточной артерии в 1,6 раза ($p=0,001$), в левой маточной артерии в 1,5 раза ($p=0,001$), соответственно 2,8 (2,4–3,2) и 2,6 (2,4–3,2).

Срок гестационного периода, в который произошло инфицирование SARS-CoV-2, определял время родоразрешения заболевших беременных. Процент преждевременных родов оказался выше ($p=0,001$) у пациенток 3-й группы, чем во всех остальных исследуемых группах, и обусловлен нарастанием дыхательной недостаточности. По причине нарастания степени тяжести дыхательной недостаточности и присоединения полиорганной недостаточности при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 все пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения. После оперативного родоразрешения 22,7% (5/22) пациенток этой группы переведены на экстракорпоральную мембранную оксигенацию, 18,2% (4/22) из них погибли в позднем после-

Рис. 1. Уровень эндотелина-1 у беременных после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в зависимости от течения основного заболевания.**Fig. 1. The level of endothelin-1 in pregnant women after COVID-19, depending on the course of the underlying disease.**

родовом периоде. В контрольной группе у 94,0% пациенток беременность завершилась на 37,0–41,3 нед и у 6,0% женщин – на 34,0–36,6 нед. Для проведения операции кесарева сечения у пациенток 1-й группы и контрольной группы явились акушерские показания, такие как дистресс плода, слабость родовой деятельности.

Межгрупповые различия уровня эндотелина-1 статистически значимы при средней и тяжелой степени тяжести новой коронавирусной инфекции (рис. 1). У пациенток контрольной группы и 1-й группы уровень эндотелина-1 значимо не различался и соответствовал референсным показателям – 0,2–1,0 пмоль/л (индекс Юдена – 0,98). В группах среднетяжелого течения новой коронавирусной инфекции уровень эндотелина-1 колебался в пределах 2,0–4,0 пмоль/л и значимо отличался от показателя контрольной и 1-й групп ($p=0,001$).

У пациенток 2-й группы выявлена корреляционная зависимость между содержанием эндотелина-1 и величиной СДО в правой маточной артерии ($r=0,7$; $p<0,01$). В 3-й группе исследования анализ зависимости сосудистого сопротивления в маточных артериях и активности эндотелия показал корреляционную сильную прямую зависимость между уровнем эндотелина-1 и СДО в правой маточной артерии ($r=0,8$; $p<0,01$) и слабую положительную корреляцию с СДО в левой маточной артерии ($r=0,4$; $p<0,01$).

В группе пациенток с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 в 91,0% случаев уровень эндотелина-1 превышал референсные значения. Максимальное значение эндотелина-1, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 11,1 пмоль/л и выявлено у пациентки с развившейся тромбоэмболией легочной артерии. Все пациентки с повышенной концентрацией эндотелина-1 имели сосудистые осложнения – плацентарные, артериальные и венозные тромбозы.

Внеплацентарные тромботические осложнения имели 15,6% (15/96) пациенток со средней и тяжелой степенью тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции. Среди последних у 10,4% (10/96) женщин тромбозы возникли при беременности – тромбофлебит вен нижних конечностей и тромбоз вен органов малого таза, соответственно 6,3% (6/96) и 4,2% (4/96) случаев. У 4,2% (4/96) женщин тромботические осложнения имели место в родах – тромбоз вен органов малого таза и тромбоэмболия легочной артерии, соответственно 3,1% (3/96) и 1,0% (1/96) случаев. В послеродовом периоде у 1,0% (1/96) роженицы диагностирована ишемия головного мозга.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что факторами риска тяжелого течения COVID-19 являются возраст беременной старше 40 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, антифосфолипидный синдром, хронические заболевания почек, многоплодная беременность, ИМТ более 35 кг/м² [9]. Повышенный уровень эндотелина-1 также ассоциирован с возрастом, курением и наличием ряда патологических состояний: артериальной гипертензии, легочной гипертензии, атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний и сахарного диабета – это большинство факторов риска тяжелого течения COVID-19 [10]. В нашем исследовании пациентки, перенесшие новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 тяжелой степени тяжести, были значимо старше (38±4 года; $p=0,045$), имели высокий ИМТ (32±4 кг/м²; $p=0,007$), их беременность в 40,9% случаев наступила после ВРТ ($p=0,032$), в анамнезе у них чаще встречались болезни эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение, тиреоидит) и органов дыхания (фарингит, тонзиллит, ларингит, бронхит, бронхиальная астма), что соответствует ранее полученным результатам других авторов [8–11].

Систематический обзор 12 168 статей, описывающих материнские и перинатальные исходы COVID-положительных беременных, утверждает, что наиболее значимый неблагоприятный акушерский исход – преждевременные роды (18–19%) [10]. Обосновывая причины преждевременных родов у беременных с COVID-19, исследователи полагают, что это явление не связано с внутриматочной инфекцией, поскольку нет данных о возможности трансплацентарного переноса вируса [12, 13]. Поэтому этиологией преждевременных родов при новой коронавирусной инфекции считают тяжелую дыхательную недостаточность матери с гипоксемией, ведущую к нарушению маточно-плацентарного кровотока [14]. Родоразрешение в подавляющем большинстве случаев происходит преимущественно путем операции кесарева сечения (48–100%) [11, 13, 14].

Сопоставимые данные получены в нашем исследовании. У беременных со средней и тяжелой степенью тяжести основного заболевания чаще диагностировались нарушения в системе мать–плацента–плод, в этих группах имелись антенатальные потери ($p=0,031$). По причине нарастания степени тяжести дыхательной недостаточности и присоединения полиорганной недостаточности при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 в 100% случаев пациентки родоразрешены досрочно путем операции кесарева сечения ($p=0,001$), из них 18,2% погибли в позднем послеродовом периоде.

В литературе имеются данные, что вирус SARS-CoV-2 инфицирует эндотелиальные клетки через рецептор 2-го типа ангиотензинпревращающего фермента, вызывая эндотелииты, повреждение эндотелия и эндотелиальную дисфункцию [15]. При развитии эндотелиальной дисфункции уменьшается синтез и увеличивается разрушение синтезируемых им вазодилаторов: оксида азота, простаглицлина и протеина С – и возрастает образование вазоконстрикторных медиаторов: эндотелинов, ангиотензина II, тромбосана и других вазоконстрикторов и прокоагулянтов, что смещает баланс в сторону вазоконстрикции. Негативными последствиями этого процесса являются спазм сосудов, агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов, гемокоагуляция и пролиферация гладкомышечных сосудистых клеток. При беременности в организме матери происходит сложная перестройка сосудистого ложа: процессы имплантации, инвазии трофобласта, адекватный васкулогенез и ангиогенез, ведущие к дилатационной трансформации спиральных артерий в ма-

точно-плацентарные сосуды и нормальному функционированию плаценты. Эти эпителиально-гемостазиологические изменения представляют собой многоступенчатый процесс со сложной аутокринной и паракринной регуляцией [16]. Развитие у матери эндотелиальной дисфункции, генерализованной микроангиопатии и тромбофилии приводит к дезадаптации плацентарного кровообращения и, как следствие, – к развитию преэклампсии, задержке роста плода, преждевременной отслойке плаценты и преждевременным родам [16, 17]. Проведенные исследования продемонстрировали связь концентрации эндотелина-1 с преэклампсией, развитием HELLP-синдрома [12–14]. Вместе с тем нами не встречено публикаций, в которых приведены результаты исследования уровня эндотелина-1 у пациенток, перенесших COVID-19.

В данном исследовании впервые проведен анализ уровня эндотелина-1 у беременных, перенесших SARS-CoV-2. В изучаемом контингенте пациенток в зависимости от степени тяжести течения основного заболевания установлено: у беременных, не заболевших SARS-CoV-2, и у пациенток после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в легкой форме уровень эндотелина-1 соответствует референсным значениям ($\leq 1,0$ пмоль/л); у беременных со средней и тяжелой степенью тяжести новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 уровень эндотелина-1 регистрируется в пределах 2,0–4,0 пмоль/л. Это отражает повышение активности эндотелиальной выстилки кровеносного русла матки и сосудов в системе мать–плацента–плод. Плацентарная недостаточность у женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 обусловлена эндотелиальной дисфункцией, инициирующей вазоспастические процессы и рост сосудистого сопротивления в маточных артериях.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении функции сосудистого эндотелия у беременных после перенесенного COVID-19. Развитие эндотелиальной дисфункции, на наш взгляд, является патогенетической основой для прогрессирования заболевания. Несмотря на наличие определенного спектра исследований, проводимых у пациенток с SARS-CoV-2, определение уровня вазоактивных пептидов не используется рутинно. Тот факт, что значимую роль в развитии тромбогенных осложнений после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 играет эндотелиопатия, означает, что целесообразно оценивать уровень эндотелина-1 у беременных. Ранняя диагностика эндотелиальной дисфункции в системе мать–плацента–плод имеет значение для улучшения прогнозирования и профилактики осложнений, как плацентарных, ассоциированных с большими акушерскими синдромами (преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода, преэклампсия, антенатальная гибель плода), так и внеплацентарных (артериальные и венозные тромбозы).

Обмен исследовательскими данными. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing. The data supporting the conclusions of this study are available upon request from the corresponding author after approval by the Principal investigator.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (№10 от 13.10.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Omsk State Medical University (protocol №10 dated 13.10.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Swartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV (SARSCoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020;12(2):194.
- Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-18. DOI:10.1152/physrev.00024.2020
- Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):357-418.
- Stow LR, Jacobs ME, Wingo CS, Cain BD. Endothelin-1 gene regulation. *FASEB J*. 2011;25:16-28.
- Dashwood MR, Loesch A. Endothelin-1, endothelin receptor antagonists, and vein graft occlusion in coronary artery bypass surgery: 20 years on and still no journey from bench to bedside. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(9):570-8.
- Liu H, Wang LL, Zhao SJ, et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020;139:103122.
- Khan MA, Khan N, Mustagir G, et al. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes. *medRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.03.31.20049304
- Yan J, Guo J, Fan C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):111.e1-4.
- Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e100.
- Novoa RH, Quintana W, Llancarí P, et al. Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2021;39:101919.
- Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Беттихер О.А., и др. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Акушерство и гинекология*. 2020;5:13-21 [Bezhenar' VF, Zazerskaia Ie, Bettikher OA, et al. Spornye voprosy akusherskoï taktiki pri vedenii beremennosti i rodorazreshenii patsientok s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;5:13-21 (in Russian)].
- Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):39. DOI:10.1186/s4001-020-0439-w
- Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология*. 2020;2:48-54 [Belokrinitskaya TE, Artymuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Klinicheskoe techeniie, materinskiie i perinatal'nyie iskhody novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 u beremennykh Sibiri i Dal'nego Vostoka. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;2:48-54 (in Russian)].
- Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, et al. Clinical characteristics and outcomes pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-16. DOI:10.1002/rmv.2208
- Haffke M, Freitag H, Rudolf G, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2022;20(1):138. DOI:10.1186/s12967-022-03346-2
- Stow LR, Jacobs ME, Wingo CS, Cain BD. Endothelin-1 gene regulation. *FASEB J*. 2011;25(1):16-28. DOI:10.2174/1570161111311050004
- Karakus S, Bozoklu Akkar O, Yildiz C, et al. Serum levels of ET-1, M30, and angiotensin-1 and -2 in HELLP syndrome and preeclampsia compared to controls. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):351-9. DOI:10.1007/s00404-015-3803-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023