

УДК 618.3/.7-036:618.36-018-07-039:616.98:578.834.1
DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13378>

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ У ВАГІТНИХ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ COVID-19

О. О. Дядик, О. П. Фастовець

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), стала причиною стрімкого збільшення кількості смертей і ускладнень у всьому світі. Незважаючи на широкі дослідження COVID-19 з моменту його появи, продовжує з'являтися широкий діапазон перинатальних наслідків цього захворювання. Враховуючи фізіологічні та імунні зміни матері під час вагітності, вагітні жінки можуть підлягати вищому ризику зараження SARS-CoV-2 і розвитку більш складних клінічних явищ.

Ключові слова: вагітність, COVID-19, ускладнення вагітності, ускладнення пологів, плацента, D-димер, С-реактивний протеїн, прокальцитонін, плазма крові.

COURSE OF PREGNANCY, CHILDBIRTH, MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE PLACENTA IN PREGNANT WOMEN WITH CORONAVIRUS DISEASE COVID-19

O. O. Dyadyk, O. P. Fastovets

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Background. The purpose of the study: to establish the complications of the course of pregnancy, childbirth, histological and immunohistochemical features of the placenta in women with the coronavirus disease COVID-19.

Material and methods. A comprehensive clinical examination of 65 pregnant women aged 22 to 34 years was conducted. Two groups were formed: the main group consisted of pregnant women who were diagnosed with COVID-19 during pregnancy; the comparison group was made up of pregnant women who did not have concomitant coronavirus disease during pregnancy.

Results. As a result of the study, it was established that women who were diagnosed with COVID-19 in the second and third trimesters of pregnancy had more frequent complications of pregnancy, which were manifested by fetal distress, uterine fibroids, hypohydramnios or polyhydramnios, VUI, compared to pregnant women who did not suffer from coronavirus disease. At the same time, in the group of patients with COVID-19, a higher percentage of premature births, fetal distress, chorioamnionitis, and acute respiratory distress syndrome of the fetus was observed, and a high percentage of operative deliveries was noted. At the same time, along with the development of the acute phase of inflammation, which is evidenced by an increase in the level of C-reactive protein (CRP), microthrombotic complications were observed, which was indicated by a high level of D-dimer in the blood plasma. An elevated procalcitonin level in pregnant women with COVID-19 indicates the presence of a localized infection.

Conclusions. Pregnancy and childbirth complications were more common in pregnant women with COVID-19 compared to pregnant women without coronavirus infection. Timely diagnosis of complicated pregnancy and childbirth using dopplerometry, biophysical profile of the fetus, determination of PSA, D-dimer, procalcitonin contributes to pathogenetic treatment and prevention negative perinatal consequences.

Keywords: pregnancy, COVID-19, complications of pregnancy, complications of childbirth, D-dimer, C-reactive protein, procalcitonin, blood plasma.

Вступ. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), стала причиною стрімкого збільшення кількості смертей і ускладнень у всьому світі [1]. Незважаючи на широкі дослідження COVID-19 з моменту його появи, продовжує з'являтися широкий діапазон перинатальних наслідків цього захворювання [2]. Враховуючи фізіологічні та імунні зміни в організмі матері під час вагітності, вагітні жінки можуть

піддаватися вищому ризику зараження SARS-CoV-2 і розвитку складніших клінічних явищ [3].

Як відомо, концентрації гормонів та рівень імунокомпетентності значно варіюють протягом усієї вагітності [4]. Рання вагітність більш схильна до ризику розвитку різних ускладнень внаслідок адаптивних змін, що відповідають на появу в організмі жінки антигенів плода. Тому, COVID-19 на ранніх термінах вагітності може бути пов'язаний із підвищенням частоти викиднів [3, 5].

© О. О. Дядик, О. П. Фастовець

На другому та третьому триместрах вагітності, як правило, відбувається стабілізація з поступовим коригуванням стану імунної та ендокринної систем матері, найбільша стабільність характерна для пізніх стадій вагітності. Проте COVID-19 на цьому терміні вагітності може провокувати ускладнення як вагітності, так і пологів [6].

Отримані наукові дані свідчать, що SARS-CoV-2 індукує унікальні імунні реакції матері та плоду в екстраплацентарних мембранах. Оскільки плацента є материнсько-фетальним інтерфейсом, вона не тільки відіграє важливу роль у захисті плоду від інфекції, але також може постраждати від несприятливого середовища матері. Відомо, що важка інфекція COVID-19 призводить до тривалої гіпоксії, порушенням кровообігу, в частині випадків до інсульту, пов'язаного з затримкою розвитку плода (ЗРП) та дистресу плода. Встановлення механічного зв'язку між материнською інфекцією та плодом необхідні докази передачі або пошкодження плаценти. Запальні зміни в плаценті можуть бути результатом відповіді на інфекційний фактор у вигляді запальної реакції матері та плода [15].

Виявлення уражень плаценти, якщо такі є, може призвести до подальшого дослідження того, як SARS-CoV-2 впливає на вагітність, отримати шляхи вирішення питання допомоги в умовах розвитку інфекційного процесу.

До кінця невивченими залишаються питання впливу COVID-19 на перебіг вагітності та пологів, оскільки SARS може бути пов'язаний із підвищенням частоти внутрішньоутробної смерті на пізніх термінах вагітності, обмеженням росту плода та високим рівнем смертності [3]. Коронавірусна інфекція може сприяти утворенню плацентарної гіпоперфузії, як результат патології судин матері, що може призводити до розвитку дистресу плода. Це пов'язано з тим, що вагітні жінки можуть бути сприйнятливі до розвитку більш серйозних симптомів після інфікування SARS-CoV-2, внаслідок фізіологічних змін імунної та серцево-легеневої систем [3, 4]. Морфологічне дослідження плаценти з залученням імуногістохімічного методу (ІГХД) оцінювання змін є дуже актуальним, дозволяє виділити певні патоморфологічні особливості при перенесеній коронавірусній хворобі, оцінити стан імунної відповіді на інфекцію, прогнозувати та оцінити ступінь ризику, пов'язаний із розвитком дистресу плода.

Мета дослідження: встановлення особливостей перебігу та ускладнень вагітності та пологів, оці-

нити патоморфологічні зміни в плаценті у жінок із коронавірусною хворобою COVID-19.

Матеріал і методи дослідження. Проведено комплексне клінічне обстеження 65 вагітних жінок віком від 22 до 34 років. Основну групу (35 пацієнток – 53,8 % від загальної кількості пацієнток) склали вагітні жінки, у яких під час вагітності діагностували COVID-19. Групу порівняння (30 пацієнток – 46,2 % від загальної кількості жінок) склали вагітні жінки, у яких під час вагітності не виявлено супутньої коронавірусної хвороби. Термін гестації жінок основної групи і групи порівняння становив від 24 до 38 тижнів. Досліджувані групи були зіставні за антрополого-демографічними показниками та терміном гестації.

Діагноз COVID-19 встановлювали шляхом полімеразної ланцюгової реакції (RT-PCR) та на основі клінічних, візуалізаційних і лабораторних критеріїв. У всіх вагітних основної групи COVID-19 діагностували на другому або третьому триместрі вагітності, що дозволило встановити ускладнення вагітності та ускладнення пологів.

Критерії включення вагітних у дослідження: вагітність 24-38 тижнів, згода на участь у дослідженні, вік 22-34 роки, наявність (основна група) або відсутність (група порівняння) коронавірусної інфекції.

Критерії виключення: супутні захворювання, небажання брати участь у дослідженні тощо. Характер та обсяг обстеження в усіх учасниць відповідав галузевим стандартам із загальноклінічним, фізикальним, лабораторним та інструментальним дослідженням.

Ускладнення вагітності оцінювали за показниками затримки розвитку плода (ЗРП), наявністю маловоддя або багатоводдя, внутрішньоутробної інфекції (ВУІ). Характер розвитку плода, наявність маловоддя або багатоводдя оцінювали за допомогою УЗД. Виявлення ВУІ проводили за допомогою загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою, УЗД, визначення прокальцитоніну.

В ускладненні пологів звертали увагу на наявність передчасних пологів, кесарського розтину, передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО), виявлення гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) плода, хоріоамніоніту. Для встановлення дистресу плода визначали біофізичний профіль плода, проводили доплерівське ультразвукове дослідження. Допплерівські записи виконували під час затримки дихання вагітної та в стані спокою плода.

Дослідження біохімічних показників у плазмі крові – D-димеру, C-реактивного протеїну (СРП), прокальцитоніну проводили за допомогою імуноферментного аналізуза методикою ELISA [7].

Проведено патоморфологічне дослідження плаценти. Різні структури плаценти фіксували в 10 %-му розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 24–36 год. Після фіксування у формаліні шматочки тканини заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі НМ 325 виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2-3 мкм. Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) проводили з використанням моноклональних антитіл проти ACE2 (anti-ACE2; clone 4G5.1; Sigma-Aldrich MABN59, replaces MAB5676; США), мишачих моноклональних антитіл (МАК) проти CD68 (макрофаги) (Clone KP-1, Spain) та кролячих МАК до CD3 (Т-лімфоцити) (Clone SP7, Spain), МАК до фактору Вілебранду (ФВ) (Factor XIII A Ab-1; Clone AC-1A1). ІГХД виконували на адгезивних скельцях Super Frost Plus (Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів використовували цитратний буфер (рН 6,0), EDTA буфер (рН 8,0). Використано систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ) (Spain). Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки результатів «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів у 5, 10, 20, 40 разів, біокулярної насадки в 1,5 рази та окуляру у 10 разів із камерами ERc 5s, «Carl Zeiss» Primo Star та AxioCam 105 color.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica for Windows» версії 13.0 (США). За умов нормальності розподілу кількісні показники у досліджуваних групах виражали як середнє арифметичне ($M \pm m$). Перевірку на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Вілкса. Статистично достовірну різницю отриманих показників у групах при нормальному розподілі визначали методом параметричної статистики за допомогою критерію Стьюдента. За умов нерівномірного розподілу показників використовували U-критерій Манна-Уїтні. Статистично достовірну різницю між показниками вважали при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Фізіологічні зміни під час вагітності сприяють високій сприйнятливості організму жінки до патогенів, які викли-

кають гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та пневмонію [8], що підвищує можливу частоту ускладнень під час вагітності.

Аналіз результатів досліджень показав, що у жінок, у яких діагностували COVID-19 на другому та третьому триместрах вагітності частіше виявлялися ускладнення вагітності порівняно із вагітними, які не хворіли на коронавірусну хворобу. Так, у 68,6 % вагітних (24 пацієнтки) основної групи виявлена ЗРП, тоді як у групі порівняння ЗРП виявлено у 13,3 % вагітних (4 пацієнтки) (табл. 1). ЗРП, що більшою мірою діагностувалася у вагітних із коронавірусною інфекцією, вказує на ускладнення вагітності, яке розвивається як результат плацентарної недостатності та може призвести до народження дитини з масо-ростовими параметрами нижче 10-ої перцентилі для відповідного терміну вагітності [9]. Окрім того, у 51,4 % (18 пацієнток) вагітних із COVID-19 виявлено маловоддя, у 40 % (14 пацієнток) – багатоводдя та у 8,6 % (17 пацієнток) – внутрішньоутробна інфекція (табл. 1). Водночас, у групі порівняння тільки у 23,3 % вагітних (7 пацієнток) спостерігалось маловоддя, у 16,7 % (5 пацієнток) – багатоводдя та у 26,7 % (8 пацієнток) – внутрішньоутробна інфекція (табл. 1).

Слід зауважити, що найпоширенішим проявом у вагітних із COVID-19 була лихоманка, що може сприяти підвищенню ризику розвитку ускладнень під час вагітності, а в подальшому і до легеневої гіпертензії плода після 30 тижнів вагітності [10]. Окрім того, при коронавірусній інфекції може спостерігатися плацентарна гіпоперфузія, що обумовлена головним чином обструкцією судин, що може призводити до порушення плацентарного кровообігу і, як наслідок, до розвитку дистресу плода.

Аналіз важкості перебігу COVID-19 у вагітних показав, що у 77,1 % (27 пацієнток) коронавірусна хвороба перебігала у легкій формі, у 22,9 % (8 пацієнток) – у тяжкій формі, що вказує на той факт, що у вагітних із COVID-19 коронавірусна хвороба також часто перебігає в легкій формі [3]. Ймовірно, для вагітності характерний свого роду модулюючий ефект стосовно імунної системи. Відомо, що хоріонічний гонадотропін людини та прогестерон інгібують Th1-прозапальний шлях активації за допомогою зниження рівня фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) [11, 12]. Саме такі зміни функції імунної системи значною мірою захищають вагітну від синдрому цитокинового шторму та пов'язаних із ним ускладнень і летальності [3]. Проте, це не

виключає ймовірність тяжкого перебігу хвороби (табл. 1) і розвиток ускладнень у вагітних з боку інших систем організму.

Дослідження лабораторних показників показало підвищення ризику тромботичних ускладнень у вагітних із COVID-19. Аналіз рівня D-димерів

плазми крові вагітних показав його підвищення у 2,8 рази в II триместрі вагітності та у 2,3 рази в III триместрі вагітності, порівняно з відповідними показниками, характерними для здорових вагітних на відповідних термінах гестації ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 1

Показники ускладнення вагітності у жінок із COVID-19

Клінічні показники	Основна група, n=35	Група порівняння, n=30	P
Затримка росту плода, абс. число (%)	24 (68,6)*	4 (13,3)	0,032
Маловоддя, абс. число (%)	18 (51,4)*	7 (23,3)	0,047
Багатоводдя, абс. число (%)	14 (40)*	5 (16,7)	0,034
Внутрішньоутробна інфекція, абс. число (%)	17 (48,6)*	8 (26,7)	0,05

Примітка:* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Біохімічні показники в плазмі крові вагітних із COVID-19

Показник	Основна група, n=35		Група порівняння, n=30	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
D-димер, нг/мл	2763±195*	3523±421**	987±89,5	1532±181,1
C-реактивний протеїн, нг/мл	19,7±0,889*	13,12±0,941*	8,56±0,195	6,56±0,231
Прокальцитонін, нг/мл	0,14±0,015*	0,154±0,011*	0,06±0,005	0,076±0,006
Лімфоцити, $\times 10^9$ /л	0,91±0,085*	0,86±0,068*	1,8±0,905	2,1±1,35

Примітка:* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Підвищення значення D-димера сприяє негативному прогнозу перебігу COVID-19 у вагітних, оскільки високі значення D-димера свідчать про активацію каскаду згортання крові [13], вторинного щодо синдрому системної запальної відповіді у пацієнтів із COVID-19. На розвиток системної запальної відповіді у вагітних із COVID-19 вказує суттєве підвищення рівня СРП (табл. 2). Встановлено, що у вагітних із COVID-19 рівень СРП становить $19,7 \pm 0,89$ нг/мл – на II триместрі вагітності та $13,12 \pm 0,94$ нг/мл – на III триместрі вагітності, що у 2,3 та у 2 рази перевищує відповідні показники групи здорових вагітних жінок ($p < 0,05$) (табл. 2).

Встановлений нами високий рівень D-димеру та СРП у вагітних із COVID-19 може бути пов'язаний із стійкими запальними процесами в організмі, порушенням згортання крові та мікротромботич-

ними утвореннями, що може негативно впливати на перебіг вагітності та розвиток дистресу плода. У таких пацієнток може розвинути рефрактерна гіпоксемія, дихальна недостатність, дисеміноване внутрішньо судинне згортання, що потребує щоденної оцінки D-димеру, особливо при тяжкому перебігу захворювання.

На фоні вірусної інфекції хворі на COVID-19 можуть бути чутливими до розвитку вторинної бактеріальної інфекції, маркером якої може бути рівень прокальцитоніну в плазмі крові. Саме цей маркер може вказувати на необхідність застосування антибактеріальної терапії за умов перевищення його значення $0,25$ нг/мл. Результати досліджень показали, що у вагітних із COVID-19 у плазмі крові підвищується рівень прокальцитоніну. Так, на II триместрі вагітності вміст прокальцитоніну скла-

дає $0,14 \pm 0,015$ нг/мл, а на III триместрі вагітності – $0,154 \pm 0,011$ нг/мл, що у 2,3 рази та 2 рази перевищує відповідні показники групи жінок із фізіологічним перебігом вагітності ($p < 0,05$) (табл. 2) та виходить за межі референтних значень ($< 0,1$ нг/мл). Не дивлячись на те, що різниця рівня прокальцитоніну є достовірною між основною групою та групою порівняння, тобто, показує відповідь організму вагітних із COVID-19 на наявність бактеріальної інфекції, значення прокальцитоніну в плазмі крові не досягає мінімального порогового показника ($0,25$ нг/мл) для призначення антибактеріальної терапії.

Отже, значення прокальцитоніну у вагітних із COVID-19 вказує на наявність локалізованої інфекції, що не потребує антибіотикотерапії. Проте, при вагітності навіть невелике джерело бактеріальної інфекції підвищує ризик розвитку таких ускладнень, як багатоводдя, загроза передчасних пологів і внутрішньоутробна затримка росту плода, що і показано нашими дослідженнями у пацієток із COVID-19 (табл. 1). Тому, антибактеріальну терапію вагітним із COVID-19 потрібно призначати відповідно до клінічної картини перебігу захворювання.

На користь вразливості вагітних із COVID-19 до різного роду інфекцій вказує виявлена нами лімфопенія (табл. 2). Встановлено, що у вагітних із COVID-19 рівень лімфоцитів знаходиться нижче норми ($1,1-2,8 \times 10^9/\text{л}$) і становить $(0,91 \pm 0,085) \times 10^9/\text{л}$ – на II триместрі вагітності та $(0,86 \pm 0,068) \times 10^9/\text{л}$ – на III триместрі вагітності, що у 2 рази та 2,4 рази нижче показників групи порівняння на відповідних термінах гестації ($p < 0,05$) (табл. 2). Лімфоцитопенія вказує на зниження клітинної ланки імунітету при коронавірусній інфекції. На цьому фоні може розвиватися бактеріальна інфекція, що ускладнюватиме не лише перебіг вагітності, але й перебіг пологів [14].

При дослідженні плаценти вагітних із інфекцією, асоційованою з COVID-19 коронавірусною хворобою нами було встановлено ознаки плацентарної недостатності, що мали різний ступінь вираженості, характер розповсюдженості та відповіді на вірусну інфекцію. В пуповині та оболонках – виражений набряк, дисмукоїдоз, крововиливи, в окремих випадках тенденція до тромбоутворення, дисмукоїдоз, в частині випадків – в оболонках ознаки амніоніту. В тканинах самої плаценти спостерігався набряк, ущільнення паренхіми, виражені та розповсюджені дисциркуляторні розлади у вигляді зон ішемії та

інфарктів, у наслідок тромбоутворення в судинах середнього та дрібного калібру (рис. 1).

Відмічались великі ділянки відкладанням фібрину у міжворсинчастих просторах, збільшення міжворсинчастого фібрину, міжворсинчастий тромбоз, дисоційоване дозрівання ворсин, наявність недозрілих ворсин, синцитіальні бруньки, проліферація синцитотрофобласту, сегментарно ангіоматоз ворсин. У більшості випадків хронічна лімфо-гістіоцитарна клітинна інфільтрація ворсин та інтервіллозит та ознаки васкуліту (рис. 2).

Нами встановлено, що зазначені зміни є більш вираженими клінічно при наявності дистресу плода. При проведенні фенотипування клітинного інфільтрату відмічалась нерівномірно виражена експресія макрофагів різного розміру, кількості, що локалізувались у різних ділянках плаценти (рис. 3).

Експресія Т-лімфоцитів було нерівномірною як у самих ворсинах, так і міжворсинчастому просторі (рис. 4).

Експресія маркеру ACE2 була нерівномірною та спостерігалась у всіх випадках. Наявна експресія МАК до фактору Вілебранду в ендотелії судин різного калібру, на поверхні ворсин і міжворсинчастому просторі, в судинах із ознаками тромбоутворення.

Аналіз перебігу пологів показав, що у пацієток із COVID-19 частіше зустрічаються передчасні пологи, оскільки цей показник в основній групі становив 28,6 % (10 пацієток), тоді як в групі порівняння – 16,7 % (5 пацієток) ($p < 0,05$) (табл. 3).

Стосовно частоти проведення кесаревого розтину, то цей показник основної групи (12 пацієток (34,3 %)) статистично достовірно не відрізнявся від відповідного показника групи порівняння (9 пацієток (30 %)) (табл. 3).

Частота виявлення ПРПО достовірно не відрізнялась у вагітних обох груп (табл. 3). Водночас, у пацієток з коронавірусною хворобою частіше виявляли хоріоамніоніт – (7 вагітних (20 %)) порівняно з вагітними групи порівняння (4 вагітних (13,3 %)) ($p < 0,05$) (табл. 3). Поряд із цим, у плодів жінок, які перехворіли на COVID-19 під час вагітності, у 31,4 % (11 випадків) виявляли гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) плода, що у 2,2 рази вище порівняно із жінками, у яких вагітність перебігала без коронавірусної хвороби ($p < 0,05$) (табл. 3). Ймовірно, у вагітних COVID-19 призводить до плацентарної недостатності та уповільнення кровотоку в судинах пуповини, на що вказують доплерівські показники. Саме зміни кровообігу плода можуть призвести до дистресу плода.

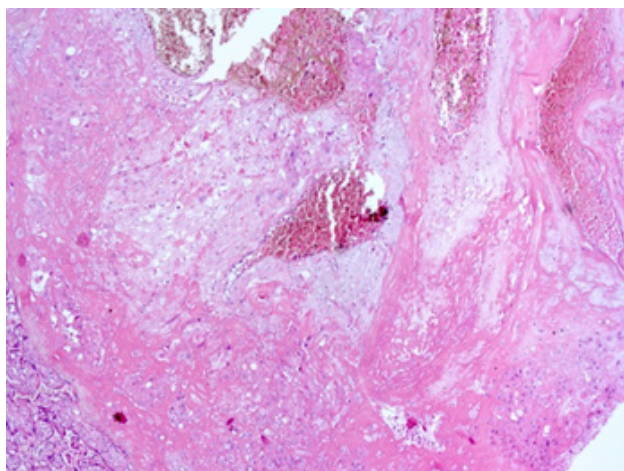


Рис. 1. Тканина плаценти з великою ділянкою інфаркту з проявами організації, тромбозом, дегенеративними змінами. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x 50

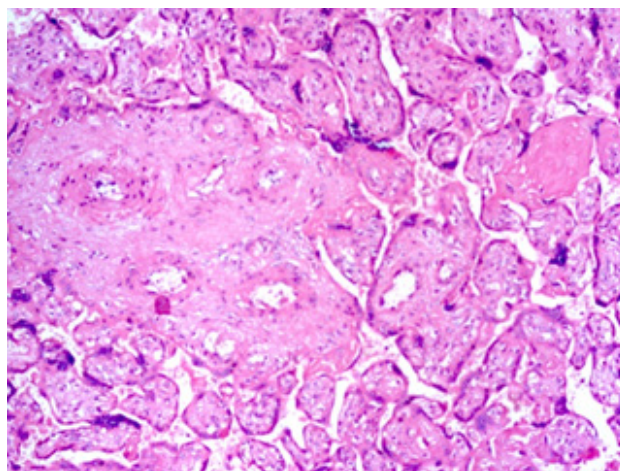


Рис. 2. Тканина плаценти з вираженими фібриноїдними змінами, інтервіллозит, васкуліт. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x 200

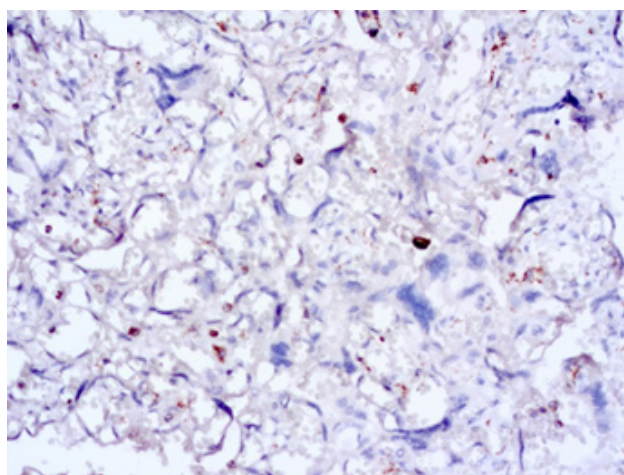


Рис. 3. Тканина плаценти, в частині ворсин, в стромальному компоненті позитивні різного розміру макрофаги. Імуногістохімічне дослідження з моноклональним антитілом до CD68, збільшення x 200

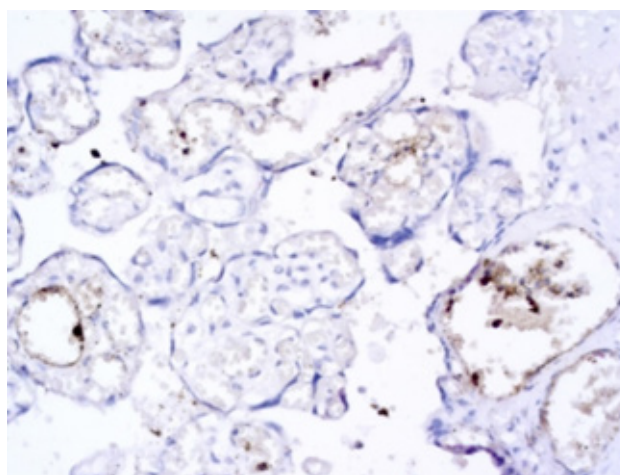


Рис. 4. Тканина плаценти, в частині ворсин, в міжворсинчастому просторі позитивні Т-лімфоцити. Імуногістохімічне дослідження з моноклональним антитілом до CD3, збільшення x 200

Показники ускладнення пологів у жінок із COVID-19

Клінічні показники	Основна група, n=35	Група порівняння, n=30	P
Передчасні пологи, абс. число (%)	10 (28,6)*	5 (16,7)	0,032
Кесарів розтин, абс. число (%)	12 (34,3)	9 (30)	1,247
Передчасний розрив плодових оболонок, абс. число (%)	7 (20)	6 (20)	0,984
Гострий респіраторний дистрес-синдром плода, абс. число (%)	11 (31,4) *	5 (16,7)	0,049
Хоріоамніоніт, абс. число (%)	7 (20) *	4 (13,3)	1,121

Примітка:* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Висновки. 1. Для вагітних із COVID-19 характерний ускладнений перебіг вагітності та пологів, зокрема, частіше спостерігається ЗРП, дистрес плода, маловоддя, багатоводдя, хоріоамніоніт та передчасні пологи.

2. За результатами дослідження у вагітних із COVID-19 поряд із розвитком гострої фази запалення, на що вказує підвищення рівня СРП, спостерігається підвищений ризик тромботичних ускладнень, оскільки в плазмі крові вагітних підвищувався рівень D-димера. Підвищення рівня прокальцитоніну в плазмі крові свідчить про розвиток вторинної бактеріальної інфекції.

3. Ранній неонатальний період у вагітних з коронавірусною інфекцією у 31.4 % випадків супроводжується розвитком ГРДС плода.

4. При патоморфологічному дослідженні тканини плаценти у вагітних коронавірусною хворобою встановлено ознаки вірус-індукованих проявів у різних структурах у вигляді дегенеративних та альтернативно-дегенеративних змін, дисмуко-

їдозу, розладів кровообігу, ураження ендотелію та тромбоутворення, ішемії, інфарктів, васкуліту, особливостей фенотипування макрофагів та Т-лімфоцитів, наявності ACE2 та експресії фактору в ендотелії судин різного калібру, на поверхні ворсин і міжворсинчатому просторі.

5. Отримані результати вказують на доцільність доповнення стандартних протоколів діагностики й лікування ускладнень вагітності та пологів у жінок із COVID-19. Використання доплерометрії, визначення біофізичного профілю плода, СРП, D-димеру, прокальцитоніну поряд із проведенням патогенетичної терапії сприятиме попередженню негативних перинатальних наслідків.

Перспективи подальших досліджень. Установлений напрям діагностики ускладнень вагітності та пологів у жінок із коронавірусною хворобою COVID-19 дозволить провести вибір патогенетично обґрунтованої терапії на II та III строках гестації та попередити негативні перинатальні наслідки.

Література.

1. Detection technologies and recent development sinth ediagnosis of COVID-19 infection / Rai P., Kumar B. K., Deekshit V. K., Karunasagar I., Karunasagar I. // Appl Microbiol Biotechnol. – 2021. – 105 (2). – 441-455.

2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy: what obstetricians need to know / Rasmussen S. A., Kelley C. F., Horton J. P., Jamieson D. J. // Obstet Gynecol. – 2021. – № 137 (3). – P. 408-414.

3. Impact of COVID-19 on pregnancy / Wang C. L., Liu Y. Y., Wu C. H., Wang C. Y., Wang C. H., Long C. Y. // Int J Med Sci. – 2021. – № 18 (3). – P. 763-767.

4. Steroids, pregnancy and fetal development / Solano M. E., Arck P. C. // Front Immunol. – 2020. – № 10. – P. 3017.

5. Anupdateon COVID-19 and pregnancy / Jamieson D. J., Rasmussen S. A. // Am J ObstetGynecol. – 2022. – № 226(2). – P. 177-186.

6. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations / D'Souza R., Ashraf R., Rowe H., Zipursky J. et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2021. – № 57 (2). – P. 195-203.

7. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas / Boguszewski C. L., dos Santos C.

M., Sakamoto K. S., Marini L. C., de Souza A. M., Azevedo M. // *Pituitary*. – 2012. – № 15 (1). – P. 44-49.

8. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy / Dashraath P., Wong J. L. J., Lim M. X. K., Lim L. M. et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2020. – № 6. – P. 521-531.

9. The interplay between nutrition and stress in pregnancy: implications for fetal programming of brain development / Lindsay K. L., Buss C., Wadhwa P. D., Entringer S. // *Biol Psychiatry*. – 2019. – № 85 (2). – P. 135-149.

10. Consider pregnancy in COVID-19 therapeutic drug and vaccine trials / Whitehead C. L., Walker S. P. // *Lancet*. – 2020. – № 395 (10237). – P. e92.

11. Human chorionic gonadotropin influences systemic autoimmune responses / De A., Sachdeva R., Bose A., Malik M., Jayachandran N., Pal R. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. – № 9. – P. 742.

References.

1. Rai, P., Kumar, B. K., Deekshit, V. K., Karunasagar, I., & Karunasagar, I. (2021). Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied microbiology and biotechnology*. 105(2), 441-455. DOI: 10.1007/s00253-020-11061-5.

2. Rasmussen, S. A., Kelley, C. F., Horton, J. P., Jamieson, D. J. (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstetrics and gynecology*. 137(3), 408-414. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004290.

3. Wang, C. L., Liu, Y. Y., Wu, C. H., Wang, C. Y., Wang, C. H., & Long, C. Y. (2021). Impact of COVID-19 on Pregnancy. *International journal of medical sciences*. 18(3), 763-767. DOI: 10.7150/ijms.49923.

4. Solano, M. E., Arck, P. C. (2020). Steroids, Pregnancy and Fetal Development. *Frontiers in immunology*. 10, 3017. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03017.

5. Jamieson, D. J., Rasmussen, S. A. (2022). An update on COVID-19 and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 226(2), 177-186. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.054.

6. D'Souza, R., Ashraf, R., Rowe, H., Zipursky, J., Clarfield, L., Maxwell, C., Arzola, C., Lapinsky, S., Paquette, K., Murthy, S., Cheng, M. P., Malhamé, I. (2021). Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of*

12. Progesterone inhibits the establishment of activation-associated chromatin during TH1 differentiation / Rundquist O., Nestor C. E., Jenmalm M. C., Hellberg S., Gustafsson M. // *Front Immunol*. – 2022. – № 13. – P. 835625.

13. The D-dimer assay / Johnson E. D., Schell J. C., Rodgers G. M. // *Am J Hematol*. – 2019. – № 94 (7). – P. 833-839.

14. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review / Chi J., Gong W., Gao Q. // *Arch Gynecol Obstet*. – 2021. – № 303 (2). – P. 337-345.

15. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection / Sharps M. C., Hayes D. J. L., Lee S. et al. // *Placenta*. – 2020. – 101. – P. 13-29.

Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 57(2), 195-203. DOI: 10.1002/uog.23116.

7. Boguszewski, C. L., dos Santos, C. M., Sakamoto, K. S., Marini, L. C., de Souza, A. M., & Azevedo, M. (2012). A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 15(1), 44-49. DOI: 10.1007/s11102-011-0339-7.

8. Dashraath, P., Wong, J., Lim, M., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., Choolani, M., Mattar, C., Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 222(6), 521-531. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.

9. Lindsay, K. L., Buss, C., Wadhwa, P. D., Entringer, S. (2019). The Interplay Between Nutrition and Stress in Pregnancy: Implications for Fetal Programming of Brain Development. *Biological psychiatry*. 85(2), 135-149. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.06.021.

10. Whitehead, C. L., Walker, S. P. (2020). Consider pregnancy in COVID-19 therapeutic drug and vaccine trials. *Lancet*. 395(10237), e92. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31029-1.

11. De, A., Sachdeva, R., Bose, A., Malik, M., Jayachandran, N., Pal, R. (2018). Human Chorionic Gonadotropin Influences Systemic Autoimmune Responses. *Frontiers in endocrinology*. 9, 742. DOI: 10.3389/fendo.2018.00742.

12. Rundquist, O., Nestor, C. E., Jenmalm, M. C., Hellberg, S., Gustafsson, M. (2022). Progesterone

Inhibits the Establishment of Activation-Associated Chromatin During TH1 Differentiation. *Frontiers in immunology*. 13, 835625. DOI: 10.3389/fimmu.2022.835625.

13. Johnson, E. D., Schell, J. C., Rodgers, G. M. (2019). The D-dimer assay. *American journal of hematology*. 94(7), 833-839. DOI: 10.1002/ajh.25482.

14. Chi, J., Gong, W., Gao, Q. (2021). Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*. 303(2), 337-345. DOI: 10.1007/s00404-020-05889-5.

15. Sharps, M. C., Hayes, D. J. L., Lee, S., Zou, Z., Brady, C. A., Almoghrabi, Y., Kerby, A., Tamber, K. K., Jones, C. J., Adams Waldorf, K. M., Heazell, A. E. P. (2020). A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*, 101, 13-29. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.08.018.

ORCID:

Olena O. Dyadyk: 0000-0002-9912-4286

Oleksandra P. Fastovets: 0000-0001-6779-0770