



Гриневич Т.Н.✉, Кот М.О., Бах М.С., Островская К.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Клинико-лабораторные проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных в периоде их госпитализации в лечебно-профилактическое учреждение

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Гриневич Т.Н. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста; Кот М.О. – обзор литературы, написание текста; Бах М.С. – сбор и обработка материала, обзор литературы; Островская К.А. – сбор и обработка материала, обзор литературы.

Подана: 31.03.2023

Принята: 12.09.2023

Контакты: tgrinevich@yandex.by

Резюме

Введение. С ростом заболеваемости COVID-19 увеличивается число случаев данной инфекции у беременных женщин. При развитии инфекции происходят изменения некоторых лабораторных (невирусологических) показателей крови. Выраженность изменений этих показателей тесно взаимосвязана с тяжестью течения инфекции.

Цель. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных данных течения беременности у пациенток с коронавирусной инфекцией нового типа SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В исследование включены 132 беременные женщины: 91 с диагнозом «вирусная инфекция SARS-CoV-2» и 41 женщина без диагноза коронавирусной инфекции. Биохимические исследования проводили на анализаторе Beckman Coulter AU 5800 (США), гематологические – Sysmex XS-500i (Япония), гемостазиологические – Helena AC-4 (Великобритания).

Результаты. У беременных с диагнозом COVID-19 уровень общего билирубина ($p=0,011$), сывороточного магния ($p=0,06$), фибриногена ($p=0,016$); протромбиновое время по Квику ($p=0,009$); количество лейкоцитов ($p=0,03$), доля палочкоядерных нейтрофилов ($p=0,02$) и показатель RDW ($p<0,02$) были достоверно выше, а уровень хлорид-ионов ($p=0,009$), МСНС ($p=0,02$) и МНО ($p=0,001$) достоверно ниже, чем у беременных без коронавирусной инфекции. У 28,6% беременных с SARS-CoV-2 наблюдался повышенный уровень СРБ и широкий разброс показателей концентрации ферритина. Уровень печеночных трансфераз был повышен в 15,5% (АСТ) и 8,4% (АЛТ) случаев, гипокальциемия наблюдалась у 75% беременных с коронавирусной инфекцией. У беременных с клиническими проявлениями COVID-19 показатели АЧВТ ($p=0,008$) и R ($p=0,003$) были достоверно ниже, чем у женщин с бессимптомным течением инфекции. Нейтрофилез достоверно чаще выявлялся у беременных без клинических признаков инфекции COVID-19 ($p=0,04$).

Заключение. Выявленные изменения свидетельствуют о необходимости периодического наблюдения за беременными и мониторинга лабораторных показателей, которые могут служить объективным основанием для предупреждения в дальнейшем



развития сопутствующей патологии, способствовать раннему началу терапии, а также иметь прогностическое значение при инфекции COVID-19.

Ключевые слова: беременные, COVID-19, биохимия, гематология, гемостаз

Tatiana N. Grinevich✉, Maksim O. Kot, Maria S. Bakh, Ksenia A. Ostrovskaya
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Clinical and Laboratory Manifestations of the New Coronavirus Infection COVID-19 in Pregnant Women during Their Hospitalization in the Medical Institution

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tatiana N. Grinevich – study concept and design, statistical data processing, text writing; Maksim O. Kot – literature review, text writing; Maria S. Bakh – material collection and processing, literature review; Ksenia A. Ostrovskaya – material collection and processing, literature review.

Submitted: 31.03.2023

Accepted: 12.09.2023

Contacts: tgrinevich@yandex.by

Abstract

Introduction. The incidence of COVID-19 is increasing and the number of cases of this infection is increasing in pregnant women. Changes in some laboratory (non-virological) blood parameters occur with the development of infection. The severity of changes in these indicators is closely related to the severity of the infection.

Purpose. To conduct a comparative analysis of clinical and laboratory data on the course of pregnancy in patients with a new type of coronavirus infection SARS-CoV-2.

Materials and methods. The study included 132 pregnant women: 91 with diagnosed "SARS-CoV-2 virus infection" and 41 women without coronavirus infection. Biochemical studies were performed on a Beckman Coulter AU 5800 analyzer (USA), hematological – Sysmex XS-500i (Japan), hemostasiological – Helena AC-4 (Great Britain).

Results. In pregnant women diagnosed with COVID-19, the level of total bilirubin ($p=0.011$), serum magnesium ($p=0.06$), fibrinogen ($p=0.016$); Prothrombin Time Quick ($p=0.009$); the number of leukocytes ($p=0.03$), the proportion of stab neutrophils ($p=0.02$) and the RDW index ($p<0.02$) were significantly higher, and the chlorine level ($p=0.009$), MCHC ($p=0.02$) and INR ($p=0.001$) are significantly lower than in pregnant women without coronavirus infection. In 28.6% of pregnant women with SARS-CoV-2 elevated CRP and a wide range of ferritin were observed. The level of hepatic transferases was increased in 15.5% (AST) and 8.4% (ALT) of cases, hypocalcemia was observed in 75% of pregnant women with coronavirus infection. In pregnant women with clinical manifestations of COVID-19, the activated partial thromboplastin time, APTT ($p=0.008$) and R ($p=0.003$) values were significantly lower than in women with asymptomatic infection. Neutrophilia was significantly more frequently detected in pregnant women without clinical signs of COVID-19 infection ($p=0.04$).

Conclusion. The identified changes indicate the need for periodic monitoring of pregnant women and monitoring of laboratory parameters, which can help further prevent

the development of comorbidities, promote early initiation of therapy, and also have prognostic value in COVID-19 infection.

Keywords: pregnant women, COVID-19, biochemistry, hematology, hemostasis

■ ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 года ВОЗ объявила пандемию COVID-19 – заболевания, связанного с новым коронавирусом, получившего название тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса-2 (SARS-CoV-2). У пациентов с COVID-19 развивается тяжелая интерстициальная пневмония, которая может закончиться острым респираторным дистресс-синдромом и синдромом системного воспалительного ответа [1]. С ростом заболеваемости COVID-19 возросло количество случаев данной инфекции у беременных. При беременности женщин с COVID-19 иммунитет, защищающий плод от рисков случайной атаки со стороны иммунной системы матери, ослабевает. Поэтому беременные становятся более восприимчивы к патогенным микроорганизмам и простудным инфекционным заболеваниям.

Лабораторная медицина вносит немаловажный вклад в диагностику и в процесс принятия клинических решений при многих инфекционных заболеваниях, включая COVID-19. И хотя биохимический анализ крови не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, сопутствующих заболеваний и/или развитие осложнений. Согласно проведенным исследованиям, при COVID-19 прогностически значимыми являются отклонения от нормальных значений следующих показателей: повышение активности аминотрансфераз и креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, концентрации тропонина, креатинина, мочевины, СРБ и фибриногена [2, 3]. Электролитный дисбаланс не редкость при коронавирусной инфекции. Так, по данным Tezcan et al., у 53% из 408 лиц, инфицированных COVID-19, были выявлены электролитные нарушения: гипонатриемия (35,8%), гипокальциемия (9,5%), гипокалиемия (6,8%), гипохлоремия (6,8%) и гиперкалиемия (1,7%) [4].

Выраженность изменений гематологических показателей тесно взаимосвязана с тяжестью течения инфекции. SARS-CoV-2 непосредственно поражает лимфоциты, которые являются основным иммунным барьером против различных вирусных инфекций. При коронавирусной инфекции происходит высвобождение хемокинов и провоспалительных цитокинов. Они, в свою очередь, «вытягивают» моноциты и Т-лимфоциты из крови в инфицированную область, поэтому у пациентов с COVID-19 возникает лимфопения [5]. Другими, менее распространенными негативными прогностическими маркерами являются нейтрофилез и тромбоцитопения [6].

Изменения системы гемостаза во время физиологической беременности характеризуются прокоагулянтным дисбалансом, который защищает женщин от кровотечения, но увеличивает риск венозной тромбоэмболии. Сопутствующие гипервоспаление и коагулопатия у пациенток с COVID-19, в свою очередь, сопровождаются широким изменением различных параметров гемостаза в сторону активации, включая D-димер, протромбиновое время (ПВ) по Квику, изменение концентрации фибриногена и тромбоцитопению [6]. Причем одним из наиболее потенциальных прогностических маркеров тяжести болезни и/или смертности у пациентов с данной патологией является повышенный уровень D-димеров [7].



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных данных течения беременности у пациенток с коронавирусной инфекцией нового типа SARS-CoV-2.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего исследованы 132 беременные, проходившие стационарное лечение на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи города Гродно»: из них 91 пациентка с диагнозом «вирусная инфекция SARS-CoV-2» составила основную группу и 41 беременная женщина без коронавирусной инфекции – контрольную группу.

Женщины исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и сроку беременности. Возраст беременных опытной группы составил от 19 до 40 лет, медиана (Me) – 29 лет, нижняя квартиль (Q25) – 25 лет, верхняя квартиль (Q75) – 32 года, срок беременности от 35 до 287 дней (Me – 259, Q25 – 124, Q75 – 274). Критериями включения были репродуктивный возраст, положительные результаты ПЦР на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке или/и выявление в крови иммуноглобулинов класса М против антигенов вируса SARS-CoV-2, а также наличие информированного согласия на проведение исследования.

Возраст обследуемых контрольной группы составил от 17 до 40 лет, медиана (Me) – 30 лет, нижняя квартиль (Q25) – 27 лет, верхняя квартиль (Q75) – 34 года, срок беременности от 28 до 284 дней (Me – 267, Q25 – 238, Q75 – 273). Критериями включения были: репродуктивный возраст, отрицательные результаты ПЦР на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке или/и выявление в крови иммуноглобулинов класса М против антигенов вируса SARS-CoV-2, а также наличие информированного согласия на проведение исследования.

Клиническое обследование женщин основной группы и контрольной группы включало детальное изучение соматического, акушерского (количество беременностей и родов, число живых детей, наличие осложнений предыдущих и текущей беременности, родов и т. д.), гинекологического и семейного анамнеза. Антропометрическое обследование женщин включало измерение массы и длины тела. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводился по следующей формуле: масса (кг) / рост (м²). Особое внимание уделялось выявлению клинических проявлений острой респираторной коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Широкий спектр биохимических исследований выполнялся на анализаторе Beckman Coulter AU 5800 (США). Гематологические исследования проводились с помощью высокотехнологического гематологического анализатора Sysmex XS-500i (Япония). Исследование системы гемостаза осуществлялось с помощью современного гемостазиологического анализатора Helena AC-4 с использованием коммерческих наборов Helena Biosciences Europe (производитель Великобритания). Коагулологический анализ включал измерение протромбинового времени по Квику, МНО, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровня фибриногена и D-димеров. Интерпретация полученных результатов проводилась согласно срокам гестации.

Диагностика COVID-19 проводилась на основе детекции РНК коронавируса SARS-CoV-2 в биологическом материале человека методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР или ОТ-ПЦР). Исследование антител IgM и IgG

к коронавирусу SARS-CoV-2 выполнялось методом иммунохроматографического анализа в сыворотке с использованием тест-системы Shanghai ZJ Bio-Tech Co Ltd (China).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Результаты статистической обработки представлены в виде величины верхней (Q75) и нижней (Q25) квартилей и медианы (Me) – Me (Q25–Q75), количества наблюдений (n), частоты встречаемости (%). Связь между переменными оценивали с помощью корреляционного анализа (по методу Spearman), сравнение двух независимых групп изучаемой переменной проводили с помощью теста Манна – Уитни (U).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастная характеристика, распределение по триместрам беременности, антропометрические данные и структура акушерской патологии беременных основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Индекс массы тела в обеих группах значимо не отличался и составил в основной группе 27,87 (23,74–31,98), в контрольной – 26,99 (24,85–28,98). Прегестационная оценка индекса массы тела в основной группе показала, что 36,47% женщин имели нормальную массу тела, у 27,3% женщин наблюдался избыточный вес и 18,2% беременных страдали ожирением (из них 3,6% женщин имели ожирение 2-й степени). В контрольной группе 28,1% женщин до беременности имели нормальную массу тела, 56,3% – избыточную и 18,6% женщин страдали ожирением 1-й степени. Профессиональных вредностей и вредных привычек ни одна из женщин обеих групп не отмечала. Количество первородящих пациенток оказалось достоверно больше в группе с женщин с инфекцией COVID-19 по сравнению с контрольной группой.

У большинства пациенток с COVID-19 был отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Структура экстрагенитальной патологии у беременных основной и контрольной групп представлена в табл. 2.

Таблица 1
Акушерская характеристика представительниц основной и контрольной групп
Table 1
Obstetric characteristics of the representatives of the main and control groups

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Возраст	29 (25–32)	30 (27–34)
Распределение по триместрам беременности		
I триместр	17 (18,68)	3 (7,31)
II триместр	13 (14,29)	3 (7,31)
III триместр	61 (67,03)	35 (85,38)
ИМТ	27,87 (23,74–31,98)	26,99 (24,85–28,98)
Число родов в анамнезе		
0	44 (48,35)	9 (21,95)
1	28 (30,77)	17 (41,46)
2	14 (15,38)	10 (24,39)
3 и более детей	5 (5,49)	5 (12,20)
Выкидыш / неразвивающаяся беременность в анамнезе	16 (17,58)	6 (14,63)



Таблица 2

Экстрагенитальная патология у беременных с COVID-19 и женщин без диагноза COVID-19

Table 2

Extragenital pathology in pregnant women with COVID-19 and women without a diagnosis of COVID-19

Патология	Основная группа	Контрольная группа
Нет	39 (42,86)	14 (34,15)
Патология дыхательной системы	18 (19,78)	2 (4,87)
Сахарный диабет	10 (10,99)	2 (4,87)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	8 (8,79)	5 (12,2)
Патология щитовидной железы	6 (6,59)	5 (12,2)
Заболевания печени	1 (1,09)	0
Заболевания почек	16 (17,58)	7 (17,07)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	11 (12,09)	5 (12,2)

Чаще всего у беременных с COVID-19 встречались хронический тонзиллит, метаболический синдром, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, хронические инфекции мочевыводящих путей и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Неотягощенный соматический анамнез встречался у 42,86% пациенток основной группы.

Среди заболеваний дыхательной системы у беременных с диагнозом COVID-19 чаще преобладал хронический тонзиллит – у 13 (14,29%) женщин, хронический гайморит наблюдался у 2,2% женщин, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хронический ринит встречались в 1,1% случаев каждый. Патология щитовидной железы чаще была представлена гипотиреозом (4,4%), узловым (1,1%) и диффузным зобом (1,1%). Заболевания желудочно-кишечного тракта были представлены следующими нозологическими формами: хронический гастрит (4,4%), хронический дуоденит (2,2%), язва желудка и двенадцатиперстной кишки – 1,1%. Среди сердечно-сосудистой патологии чаще встречались артериальная гипертензия (в 7,7% случаев). Проплап митрального клапана выявлен в 1,1% случаев. Заболевания мочевыводящей системы представлены в основном патологией воспалительного характера: хронический пиелонефрит (6,6%), хронический гломерулонефрит (4,4%) и хронический цистит (1,1%).

В контрольной группе преобладали заболевания мочевыводящей (17,01%), сердечно-сосудистой (12,2%) и эндокринной системы (12,2%). Неотягощенный соматический анамнез встречался у 34,15% пациенток контрольной группы. Все женщины в обеих группах на момент обследования находились в синдромальной ремиссии эндогенного заболевания.

Анализ акушерского анамнеза позволил выявить высокую частоту осложнений предыдущих беременностей у женщин с инфекцией COVID-19 (19,78% беременных), их них: 9,89% приходилось на долю самопроизвольных выкидышей в I и II триместрах гестации, в 8,79% наблюдений в анамнезе женщин основной группы установлены случаи неразвивающейся беременности и 1,1% – случаи внематочной беременности. В контрольной группе выкидыши и случаи замершей беременности установлены у 14,63% женщин (9,76% и 4,87% соответственно). Искусственный аборт отмечен у 8,79% пациенток основной группы и у 7,32% женщин контрольной группы.

Из перенесенных гинекологических заболеваний женщины основной группы отмечали неспецифический кольпит и цервицит (14,9%), сальпингоофорит (12,1%), эрозию шейки матки (17,5%), кисту яичников (12,6%) и эндометрит (7,8%).

Наиболее частым осложнением настоящей беременности у женщин основной группы были угроза ее прерывания (41,76%), угрожающие преждевременные роды (15,68%), а также плацентарные нарушения (3,3%). В контрольной группе чаще наблюдались угроза прерывания (29,27%) и плацентарные нарушения (7,32%).

Бессимптомное течение COVID-19 зарегистрировано у большинства (68,13%; 62/91) пациенток опытной группы. Остальная часть беременных основной группы (31,87%; 29/91) перенесли коронавирусную инфекцию в легкой форме. Основными клиническими проявлениями вирусной инфекции SARS-CoV-2 в основной группе были гипертермия (41,7%), кашель (74,4%) и потеря обоняния (21,4%). Общую слабость отмечали 7 беременных (24,14%), заложенность носа или насморк – 5 человек (17,24%), диспепсические явления – 4 человека (13,79%), на головную боль предъявляли жалобы только две женщины (6,9%). По данным компьютерной томографии в большинстве случаев (95,6%) характерные признаки вирусной пневмонии у них отсутствовали и только у 4 женщин выявлено усиление легочного рисунка.

Анализ данных биохимического исследования при поступлении в стационар беременных основной и контрольной групп показал отсутствие статистически значимых различий при сравнении средних значений измеренных параметров у пациенток, кроме показателя общего билирубина (табл. 3).

Таблица 3
Данные биохимических исследований в основной и контрольной группах
Table 3
Data of biochemical studies in the main and control groups

Параметр	Основная группа	Контрольная группа	p
Общий белок, г/л	62 (59–66)	62 (60–65)	–
Мочевина, ммоль/л	3,2 (2,7–3,8)	3,05 (2,7–3,6)	–
Глюкоза, ммоль/л	4,34 (3,7–4,84)	4,3 (4–4,7)	–
Лактат, ммоль/л	1,06 (0,91–1,48)	1,1 (0,85–1,41)	–
Креатинин, мкмоль/л	58 (50–68)	59 (56–71)	–
Общий билирубин, мкмоль/л	11 (9,3–14,5)	10,2 (8,9–11)	0,011
Прямой билирубин, мкмоль/л	5,35±1,06	5,01±0,96	–
АСТ, ЕД/л	25 (21–30)	26 (23–28)	–
АЛТ, ЕД/л	17 (14–28)	17 (14–23)	–
ЛДГ, ЕД/л	449 (340–478)	426 (311–428)	–
СРБ, мг/л	17,0 (0–21,0)	8,10 (0–70,5)	–
Ферритин, нг/л	16,8 (9,7–27,9)	74,7 (10–80,9)	–
Ca, ммоль/л	2,2 (2,06–2,24)	2,11 (2,07–2,21)	–
Na, ммоль/л	140,2 (138,9–141,9)	141,7 (139–142,9)	–
K, ммоль/л	4,24 (4,05–4,5)	4,4 (4,05–4,74)	–
Cl, ммоль/л	103,6 (100,6–105,4)	105,7 (102–108,5)	0,009
Mg, ммоль/л	0,81 (0,77–0,99)	0,76 (0,67–0,77)	0,046
Железо, ммоль/л	15,6 (9,7–38,0)	14,9 (7–16,5)	–
ОЖСС, ммоль/л	77,7 (72–91,8)	80,8 (45–99)	–

Примечания: ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок.



Установлено, что уровень общего билирубина был достоверно выше ($p=0,011$) у беременных с инфекцией SARS-CoV-2, чем в группе беременных без диагноза COVID-19. Следует отметить, что уровень билирубина в обеих группах не выходил за пределы референсных значений. Однако данные последних исследований демонстрируют, что показатель общего билирубина считается одним из главных лабораторных маркеров повреждения печени у пациентов с COVID-19, в особенности при прогрессировании и тяжести инфекционного процесса [8]. Повреждение печени при COVID-19 может быть обусловлено как прямым вирусным повреждением гепатоцитов и холангиоцитов, так и результатом системной воспалительной реакции, цитокиновой агрессией или лекарственной токсичностью [9].

Согласно другим параметрам, отражающим печеночный профиль (АСТ и АЛТ), достоверных различий между опытной и контрольной группами не обнаружено. Тем не менее, у 14 (15,6%) беременных с COVID-19 наблюдался умеренно повышенный уровень АСТ и в 8,9% случаев – умеренное повышение АЛТ, что является признаком цитолитического процесса. По данным литературы, активность трансаминаз при инфекции COVID-19 повышалась у 14–53% пациентов [10]. Как правило, повышение активности АЛТ/АСТ не превышало 1,5–2 норм от верхней границы нормы. При этом повышенный уровень АЛТ и АСТ у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 отмечался уже на ранних стадиях заболевания [11].

В отдельности следует отметить, что у 28,6% беременных с COVID-19 отмечалось увеличение СРБ в диапазоне 10–169 мг/л, являющегося неспецифическим и высокочувствительным маркером острого воспаления. Уровень данного биохимического маркера коррелирует с тяжестью состояния пациентов, распространенностью воспалительного процесса и неблагоприятным исходом COVID-19 [12, 13].

Несмотря на то, что уровень ферритина у женщин с инфекцией COVID-19 в большинстве случаев не выходил за референсные пределы, наблюдался широкий разброс данного показателя (от 15,8 до 1264,3 мкг/л). Ферритин является информативным маркером-индикатором острофазовой реакции воспаления, увеличение его концентрации наряду с другими маркерами воспаления отмечается при неблагоприятном течении данного заболевания [13, 14].

В ходе исследования электролитного состава сыворотки крови и минерального обмена основная и контрольная группы различались по уровню сывороточного магния и хлора (табл. 3). Так, уровень магния был выше в группе беременных с подтвержденным диагнозом COVID-19, чем в группе беременных без инфекции ($p=0,046$). Магний считается одним из основных адаптогенных факторов в организме человека. Так, магнийсодержащие ферменты, а также свободные ионы Mg^{2+} , помимо участия в различных энергетических и пластических процессах, играют значительную роль при передаче нервных импульсов, синтезе АТФ, метаболизме простагландинов, окислении жирных кислот, принимают участие в регуляции осмотического равновесия, обмене катехоламинов и других нейротрансмиттеров. Физиологическая беременность сопровождается значительным снижением уровня магния (в 2–3 раза по сравнению с таковым у небеременной женщины) как в сыворотке крови, так в тканях в связи с широким его использованием в пластических и энергетических процессах [15]. Можно допустить, что повышение уровня магния является результатом активации системы противовирусной защиты организма (в том числе против нового вируса SARS-CoV-2).

Другой особенностью минерального обмена при физиологической беременности является задержка в организме солей натрия, калия, хлоридов. В выполненном исследовании установлено достоверное снижение уровня хлорид-ионов сыворотки крови беременных с подтвержденным COVID-19 относительно контрольной группы ($p=0,009$). Хлорид-ионы играют большую роль в процессах передачи нервного импульса, в синаптической передаче и в образовании соляной кислоты желудочного сока. Учитывая, что ионы хлора и натрия являются осмотически активными веществами, в связи с падением уровня осмолярности (вследствие увеличения объема циркулирующей крови) наблюдается тенденция к снижению уровня этих электролитов. Другая возможная причина гипохлоремии – перераспределение хлора из крови в ткани, например, в условиях ацидоза.

Отдельно стоит отметить, что статистических отличий в исследуемых группах по сывороточному кальцию не выявлено, однако гипокальциемия в выполненном исследовании наблюдалась у 46 (55,1%) беременных с диагнозом COVID-19. Уровень кальция практически не меняется при физиологической беременности. Кальций необходим для мышечного сокращения, синаптической передачи нервного импульса и является одним из факторов свертывающей системы крови. В ряде исследований показано, что при коронавирусной инфекции гипокальциемия отмечается у 62–82% пациентов при поступлении в стационар и ассоциирована с более тяжелым течением заболевания [16]. Наблюдающаяся у беременных гипокальциемия может быть связана как с нарушением канальцевого транспорта кальция, так и со снижением функциональной активности нефронов почек [17].

Результаты гематологического обследования беременных в исследуемых группах представлены в табл. 4.

Таблица 4
Гематологические показатели женщин основной (с инфекцией COVID-19) и контрольной (без инфекции COVID-19) групп
Table 4
Hematological parameters of the main (with COVID-19 infection) and control (without COVID-19 infection) groups

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
RBC, $10^{12}/л$	4,1 (3,7–4,3)	3,9 (3,6–4,1)	–
Hb, г/л	116 (102–124)	115 (109–119)	–
Ht	36,9 (34–39)	36,1 (33,8–37,1)	–
MCV	92,7 (88,6–95,2)	92,7 (88,4–95)	–
MCH	29,1 (27,1–30,4)	29,9 (28,6–30,8)	–
MCHC	311 (306–325)	319 (315–326)	0,02
RDW	14,2 (13–15,5)	13 (12,7–14)	0,02
PLT, $10^9/л$	213 (187–255)	213 (185–278)	–
WBC, $10^9/л$	10,8 (7,6–13,2)	7,1 (6,6–9,1)	0,03
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4 (3–6)	3 (2–4)	0,02
Сегментоядерные нейтрофилы, %	69,5 (61–74)	67 (61–72)	–
Лимфоциты, %	19,5 (15–23)	24 (17–26)	–
Моноциты, %	5 (3–7)	5 (3–6)	–
Эозинофилы, %	1 (0–2)	1 (1–2)	–
СОЭ, мм/час	27 (22–36)	29,5 (24–39)	–



Медианы показателей общего анализа крови в опытной и контрольной группах не выходили за пределы референсных значений. Однако в группе беременных с подтвержденным COVID-19 количество лейкоцитов ($p=0,03$) и процент палочкоядерных нейтрофилов были достоверно выше ($p=0,02$), чем в контрольной группе. Также в группе беременных с подтвержденным диагнозом COVID-19 оказался достоверно ниже ($p=0,02$) показатель средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC) и выше ($p=0,02$) – показатель анизоцитоза (RDW). Лейкоцитоз с увеличением количества молодых нейтрофилов свидетельствует об остром инфекционном процессе, а снижение показателя MCHC говорит о нарушении синтеза гемоглобина вследствие недостаточной эритропоэтической реакции костного мозга на воспалительный процесс.

Анемия легкой степени тяжести выявлена у 13,5% беременных с COVID-19, небольшой лейкоцитоз обнаружен у 28,4% женщин, тромбоцитопения – у 4,1% пациенток опытной группы. В 27,0% случаев у женщин с диагнозом «вирусная инфекция SARS-CoV-2» наблюдалась ускоренная СОЭ. В группе беременных без диагноза COVID-19 анемия легкой степени тяжести выявлена у 12,5% беременных, небольшой лейкоцитоз обнаружен у 15,0%, тромбоцитопения – у 47,5% пациенток, в 22,5% случаев наблюдалась ускоренная СОЭ.

Относительная лимфоцитопения от 5% до 18% наблюдалась у 29,7% пациенток с коронавирусной инфекцией и у 25% женщин контрольной группы. Абсолютная лимфоцитопения (количество лимфоцитов $<0,98 \times 10^9/\text{л}$) выявлена только у беременных группы с коронавирусной инфекцией: у пяти (5,5%) женщин с клиническими проявлениями инфекции и у трех (3,3%) пациенток с бессимптомным течением болезни. Примечательно, что во всех случаях у беременных с выявленной абсолютной лимфоцитопенией одновременно наблюдались лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, относительная лимфоцитопения и ускоренная СОЭ.

Достоверных отличий между гематологическими показателями опытной и контрольной группы, а также между показателями беременных с клиническими проявлениями инфекции и без таковых выявлено не было, кроме показателя содержания нейтрофилов в периферической крови. Отмечено, что у беременных с диагнозом COVID-19 без клинических проявлений инфекции достоверно чаще выявлялся нейтрофилез ($p=0,04$), чем в группе женщин с клиническими признаками инфекции. Повышенное количество лейкоцитов и С-реактивного белка может быть связано с вторичной бактериальной инфекцией.

Данные коагулологических показателей в опытной и контрольной группах представлены в табл. 5.

В ходе гемостазиологического обследования медианы коагулологических показателей в опытной и контрольной группах не выходили за пределы референсных значений, однако наблюдалось достоверное повышение протромбинового времени по Квику ($p=0,009$) и уровня фибриногена ($p=0,016$), а также снижение показателя МНО ($p=0,001$) в группе беременных с подтвержденным диагнозом COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Показатели МНО и протромбин по Квику, отражающий содержание факторов свертывания в процентах, характеризуют внешний путь свертывания крови. Повышение протромбинового времени по Квику наряду со снижением МНО указывает на гиперкоагуляционное состояние и свидетельствует о риске возникновения тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Уровень

Таблица 5
Результаты гемостазиологических тестов у беременных с инфекцией COVID-19 (опытная группа) и без инфекции COVID-19 (контрольная группа)
Table 5
Results of hemostasiological tests in pregnant women with COVID-19 infection (experimental group) and without COVID-19 infection (control group)

Параметры	Контроль	Опыт	p
ПВ по Квику, сек.	101,6 (95,1–107,1)	93,4 (87,3–105,4)	0,009
МНО	0,94 (0,88–1,02)	1,03 (0,92–1,09)	0,001
АЧТВ, сек.	26,8 (24,9–28,9)	27,5 (24,5–30,6)	–
R	0,84 (0,79–0,92)	0,89 (0,8–1,01)	–
Фибриноген, г/л	3,9 (3,41–4,36)	3,42 (2,9–4,34)	0,016
D-димеры, нг/мл	98,5 (16–181)	164 (56–355)	–

Таблица 6
Результаты гемостазиологических исследований у женщин с клиническими проявлениями инфекции COVID-19 и без таковых
Table 6
Results of hemostasiological tests in women with clinical manifestations of COVID-19 infection and without clinical manifestations of COVID-19 infection in the experimental group

Параметры	Клиника есть	Клиники нет	p
ПВ по Квику, сек.	93,2 (87,3–103,0)	100,6 (89,2–106,9)	–
МНО	1,03 (0,92–1,09)	0,97 (0,92–1,07)	–
АЧТВ, сек.	27,9 (25,2–31,3)	25,1 (23,2–28,3)	0,008
R	0,91 (0,80–1,01)	0,80 (0,68–0,84)	0,003
Фибриноген, г/л	3,41 (2,9–4,34)	3,66 (2,96–3,74)	–
D-димеры, нг/мл	156 (56–355)	172 (48,5–454,5)	–

фибриногена повышается при инфекционных заболеваниях, в том числе и при вирусных инфекциях (COVID-19), так как он является белком острой фазы.

В ходе сравнения коагулологических показателей в группе беременных с клиническими проявлениями инфекции COVID-19 и без клинических проявлений инфекции наблюдалось достоверное укорочение теста АЧВТ ($p=0,008$) и снижение показателя R ($p=0,003$) у беременных с признаками острой коронавирусной инфекции (табл. 6).

Укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и снижение показателя R свидетельствуют об активации системы гемостаза по внутреннему пути свертывания крови и риске тромбообразования. Такое состояние возможно при тромбозах, тромбоэмболиях, при наличии воспалительных очагов в организме.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные изменения (увеличение активности трансаминаз, билирубина, гипермагниемия, гипохлоремия, гипокальциемия, повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитоз, повышение протромбина по Квику, укорочение АЧТВ) свидетельствуют о необходимости периодического наблюдения за беременными и мониторинга лабораторных показателей, которые могут помочь



в дальнейшем предупредить развитие сопутствующей патологии, способствовать раннему началу терапии, а также иметь прогностическое значение при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus disease (Covid-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
2. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Tezcan M.E. Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized coronavirus disease 2019 patients. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100753. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100753.
5. Wu C., Chen X., Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020: e200994. [Epub ahead of print].
6. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology.* 2020;95: 834–847.
7. Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021–1028. doi: 10.1515/ccim-2020-0369.
8. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1131–1134. doi: org/10.1515/ccim-2020-0198.
9. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. doi: 10.1007/s00134-020-06028-z.
10. Tian S., Hu N., Lou J. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J. Infect.* 2020;80:401–406.
11. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
12. Wynants L., Van Calster B., Collins G.S. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: Systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328.
13. Wu C. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
14. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
15. Dadak K., Makatsaria A.D., Blinov D.V. Clinical and biochemical aspects of the use of magnesium preparations in obstetrics, gynecology and perinatology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2014;8(2):69–78. (in Russian)
16. Di Filippo L., Formenti A.M., Rovere-Querini P. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine.* 2020;68:475–478. doi: 10.1007/s12020-020-02383-5.
17. Pigarova E. Physiology of calcium metabolism in the kidneys. *Obesity and metabolism.* 2011;8(4):3–8. (in Russian)