

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2022.2.39>

И. А. Логинова¹, Е. Н. Альферович¹, Э. Г. Кордзахия²,
И. Н. Сороковик², И. Н. Середич²

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹
УЗ «5-я городская клиническая больница»²

Сведения о состоянии здоровья новорожденных от матерей, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, немногочисленны и противоречивы, а информация о гемостазиологических расстройствах у таких детей в доступной литературе практически отсутствует. Между тем, расстройства гемостаза являются одной из актуальнейших проблем в неонатологии. Важность заявленной тематики обусловлена потенциальным риском развития жизнеугрожающих состояний в связи с возможными нарушениями функций жизненно важных органов, тяжелой гипоксией, явившихся следствием массивной кровопотери. Целью нашего исследования было изучить особенности гемостазиологических расстройств у новорожденных от матерей с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19). Подтверждением инфекции COVID-19 являлся положительный ПЦР тест – обнаружение РНК коронавируса SARS-CoV-2, выявленной у женщин во время беременности (во втором триместре или непосредственно перед родами). При обследовании детей использовались клинический, лабораторный, биохимический методы исследования. Выявлено, что переносимая коронавирусная инфекция во второй половине беременности и перед родами, опосредованно воздействуя на плод через маточно-плацентарный кровоток, усугубляет микроциркуляторные нарушения, что и приводит к более выраженным геморрагическим расстройствам у новорожденного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), новорожденные дети, геморрагические расстройства.

I. A. Loginova, E. N. Alferovich, E. Kordzakhia,
I. N. Sorokovik, I. N. Seredich

PECULIARITIES OF HEMOSTASIS IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION SARS-CoV-2 (COVID-19)

Information about the health status of newborns from mothers infected with the SARS-CoV-2 coronavirus is few and contradictory, and there is practically no information on hemocoagulation disorders in such children in the available literature. Meanwhile, hemostasis disorders are one of the most urgent problems in neonatology. The importance of the stated topic is due to the potential risk of developing life-threatening conditions due to possible violations of the functions of vital organs, severe hypoxia resulting from massive blood loss. The aim of our study was to study the features of hemocoagulation disorders in newborns from mothers with coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 (COVID-19). Confirmation of COVID-19 infection

was a positive PCR test – detection of SARS-CoV-2 coronavirus RNA detected in women during pregnancy (in the second trimester or immediately before childbirth). Clinical, laboratory, and biochemical research methods were used in the examination of children. It was revealed that a transmitted coronavirus infection in the second half of pregnancy and before childbirth, indirectly affecting the fetus through the uteroplacental blood flow, exacerbates microcirculatory disorders, which leads to more pronounced hemorrhagic disorders in the newborn.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Key words: coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19), newborns, hemorrhagic neonatal disease of newborns.

Коронавирусы – это покрытые оболочкой РНК-содержащие вирусы, которые вызывают респираторные заболевания разной степени тяжести. Три из семи коронавирусов являются причиной наиболее тяжелых респираторных инфекций, а именно, SARS-CoV, идентифицированный в 2003 году, как причина вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС); коронавирус БВРС-Ков, выделенный в 2012 году, как возбудитель ближневосточного респираторного синдрома БВРС или MERS; и, наконец, SARS-CoV-2, Новый коронавирус, возникший в конце 2019 года в городе Ухань. Установлено, что острые респираторные вирусные инфекции, обусловленные известными ранее возбудителями коронавирусного спектра, могут неблагоприятно влиять на течение и исход беременности. Отмечено, что в тех случаях, когда во время беременности женщины переносили тяжелую коронавирусную инфекцию (SARS, MERS), у них чаще встречались преждевременные роды, выкидыши, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, чаще возникала необходимость в экстренном кесаревом сечении [1, 2, 10]; также зафиксировано повышение перинатальной смертности. Известно, что у пациентов с COVID-19 преобладают состояния, связанные с гиперкоагуляцией, что повышает риск тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Это состояние также получило название COVID-19-ассоциированная коагулопатия. Ее принято дифференцировать от синдрома диссеминированного внутреннего свертывания (ДВС), который также встречается у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Патогенез гиперкоагуляции при COVID-19 изучен не полностью, но ученые сходятся на том, что при тяжелом течении заболевания, как правило, присутствуют все три компонента триады Вирхова:

- Повреждение сосудов, что, по некоторым данным, может быть обусловлено инвазией вируса в клетки эндотелия (системный эндотелиит играет центральную роль в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома и органной недостаточности у пациентов с тяжелой формой), цитокинами (в частности, ИЛ-6), а также внутрисосудистыми катетерами.

- Стаз, связанный с длительной иммобилизацией пациентов с тяжелым течением заболевания, особенно при госпитализации в ОРИТ.

- Гиперкоагуляция у пациентов с тяжелой формой заболевания, что объясняется концентрацией протромботических факторов: увеличение концентрации фактора VIII и фибриногена, повышение вязкости крови, нейтрофильные внеклеточные ловушки. Высокий уровень Д-димера, по данным многих наблюдений, коррелирует с тяжестью заболевания. Повышенный уровень этого показателя свидетельствует об активности распада фибрина под действием плазминогена, что происходит практически одновременно с образованием тромбов. То есть по количеству Д-димера можно судить об активности тромбообразования.

Важно учитывать, что беременность сама по себе вызывает склонность к тромбозам за счет перестройки системы гемостаза, что в сочетании с COVID-19 является крайне весомым фактором риска тромбоэмболиче-

ских осложнений, поэтому требуется проведение тромбопрофилактики (преимущественно низкомолекулярные гепарины) [4, 9, 2]. По данным, основанным на крупной выборке в США, беременные с тяжелым течением COVID-19 чаще нуждаются в механической вентиляции легких и в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации, чем небеременные женщины фертильного возраста [9, 3, 8]. Важно помнить и о негативном влиянии вируса SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему: COVID-19 может привести к миокардиту, кардиомиопатии, перегрузке правых отделов сердца и другим крайне неблагоприятным последствиям. Исследователи описывают так называемый постковидный синдром, для которого характерны слабость и утомляемость, боли в мышцах и суставах, одышка, головная боль, снижение концентрации внимания и работоспособности, тревожность и депрессия, нарушения сна. Для беременных наиболее опасны такие последствия COVID-19, как гиперкоагуляция и склонность к тромбозам, при этом, патологические изменения могут сохраняться на протяжении нескольких месяцев после перенесенного заболевания [9, 3, 10].

Частота преждевременных родов у беременных, заболевших коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, возрастает до 12,9–28,6%. Наиболее выражено неблагоприятное влияние COVID-19 на течение беременности преимущественно в третьем триместре, когда возникает максимальная нагрузка на дыхательную и сердечно-сосудистую системы женщины. В литературе также описаны случаи, когда COVID-19 приводил к развитию у беременной комплекса симптомов, напоминающих преэклампсию: повышение артериального давления, наличие белка в моче, нарушение функции почек, повышение печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов [9].

По данным Великобритании, среди беременных, заболевших новой коронавирусной инфекцией, отмечается возрастание частоты внутриутробной гибели плода: 11,5 против

4,1 на 1 тыс. родов. В США частота мертворождений среди госпитализированных женщин с COVID-19 в 2020–2021 гг. достигало 3%, однако это в некоторых случаях может быть вызвано снижением доступности квалифицированной медицинской помощи, изменением кратности визитов к врачу во время беременности, а также увеличением частоты родов вне стационара [9]. В статье в журнале *Scientific Reports* отмечено, что среди беременных, перенесших коронавирусную инфекцию, частота рождения маленьких к сроку гестации новорожденных достигает 17,4%, антенатальная гибель плода – 2,4%, неонатальная гибель – 0,4%. На данный момент тератогенность коронавируса не доказана. Нельзя сказать, что COVID-19 уже полностью изучен. И если в начале пандемии не было убедительных данных в пользу вертикальной трансмиссии возбудителя COVID-19, то на сегодняшний день вертикальная передача вируса не исключается [5, 9, 6]. В крупном систематическом обзоре, описывающем результаты родоразрешения 936 женщин с подтвержденным заболеванием COVID-19, отмечено, что РНК вируса обнаружили у 2,9% новорожденных в назофарингеальных мазках, взятых непосредственно после рождения и в течение первых 48 часов жизни; в 1 из 34 образцов пуповинной крови; в 2 из 26 образцов ткани плаценты, а у 3 из 82 (3,66%) новорожденных выявили иммуноглобулины класса М к SARS-CoV-2 [9]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (США), у 2,6% из 610 детей, рожденных от женщин с подтвержденным COVID-19, также выявлялся вирус SARS-CoV-2 – в первую очередь это были новорожденные от матерей с активной инфекцией непосредственно во время родов [9]. Вирус также был выявлен в плаценте: визуализация вириона SARS-CoV-2 в плаценте впервые описана 8 мая 2020 года G. Algarroba с соавт. в журнале *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, после чего появился ряд статей, описывающих целый спектр патологических изменений в плацентах у женщин, перенес-

ших COVID-19 – в первую очередь изменения воспалительного характера и тромбозы [1, 3, 9]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2020) также отмечает, что передача коронавируса от матери ребенку во время беременности маловероятна, но после рождения новорожденный может быть подвержен инфицированию вследствие контакта с COVID-положительным человеком. Однако систематический обзор, включивший 100 тыс. беременных, показал возможность вертикальной передачи в 5,3% случаев, частоту рождения новорожденных с положительным тестом на COVID-19 – 8%. Вопрос о возможности грудного вскармливания, если женщина переносит новую коронавирусную инфекцию, остается открытым. 30 мая 2020 года в журнале *Clinical Infectious Diseases* описан первый случай выявления РНК вируса SARS-CoV-2 в грудном молоке кормящей женщины с лабораторно подтвержденным COVID-19. Однако, по мнению ученых, выявление РНК в грудном молоке не подтверждает возможность передачи заболевания COVID-19 при грудном вскармливании, так как не получены доказательства вирулентности вируса, обнаруженного в молоке [9, 2, 7]. Все ведущие мировые медицинские организации, в том числе и Всемирная организация здравоохранения, говорят, что важность и ценность грудного вскармливания значительно превышает риск инфицирования новорожденного в тех случаях, когда женщина не имеет выраженных симптомов заболевания (высокая температура, выраженные кашель и чихание). Согласно инструкции Министерства здравоохранения Беларуси «Об организации медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с вероятной или подтвержденной COVID-19» от 6 апреля 2020 года, от грудного вскармливания при COVID-19 следует воздержаться только в том случае, когда у матери выражены симптомы респираторной инфекции (повышение температуры, кашель, чихание). При этом для кормления может использоваться сцеженное грудное молоко.

Бессимптомное и легкое течение COVID-19 не являются основаниями для отказа от грудного вскармливания. Крайне важно соблюдать ряд требований при грудном вскармливании: ношение хирургической (именно хирургической!) маски, соблюдение респираторной гигиены, тщательная обработка рук и всех предметов, которые могут инфицировать новорожденного. Считается, что основная опасность передачи вируса новорожденному исходит не от грудного молока, а от аэрозольного пути передачи при кашле/чихании, от кожи матери и от предметов обихода [9].

Сведения о коронавирусной инфекции у новорожденных немногочисленны. Открытым остается вопрос о врожденном иммунитете против коронавирусной инфекции у детей, рожденных от матерей с этим заболеванием. На сегодняшний день нет оснований говорить о том, что перенесенное заболевание во время беременности может дать ребенку какую-либо длительную действенную защиту от COVID-19. Нашими собственными исследованиями проведен анализ течения неонатального периода детей от матерей с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), в различные сроки перинатального периода [12], а дальнейшим нашим наблюдением были новорожденные с синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы от таких матерей [13]. Между тем, информация о гемокоагуляционных расстройствах у таких детей в доступной литературе практически отсутствует.

Геморрагические расстройства у новорожденных могут быть обусловлены не только нарушениями сугубо факторов гемостаза, но и гиповитаминозами, другими пищевыми дефицитами матери, ее лекарственной терапией, соматической и акушерской патологией, родовым травматизмом, гипоксией плода и асфиксией при рождении, перинатальной инфекционной и неинфекционной патологией ребенка [15].

Традиционно основным первичным геморрагическим расстройством считают геморрагическую болезнь новорожденного. Заболева-

ние представляет собой витамин-К-дефицитный геморрагический синдром и развивается у 0,25–1,5% новорожденных, преимущественно при отсутствии профилактики витамином К [15]. Исходя из того, что дефицит витамина К имеется у всех без исключения новорожденных, следует выделять в группу риска по геморрагическому синдрому младенцев, рожденных от женщин с гипозстрогенемиями; от женщин, страдающих заболеваниями, которые нарушают всасывание витамина К в кишечнике; а также получающих антикоагулянтную терапию во время беременности. Отягощающими факторами является внутриматочная гипоксия плода и рождение в асфиксии, родовая травма, энтеропатии новорожденных, наличие у матери наследственной тромбофилии, по причине которой беременной назначается тромболитическая терапия, т.е. антикоагулянты прямого действия – низкомолекулярные гепарины (НМГ) [11, 6, 14]. Механизм их действия основан на сочетании торможения плазменных и тканевых факторов свертывания. Они угнетают процесс образования протромбиназы, блокируют тромбин и тормозят образование фибрина. С другой стороны, НМГ снижают активность плазменных факторов свертывания крови (IXa, Xa, XIa, XIIa) и калликреина. В присутствии антитромбина III НМГ связываются с белками плазмы и нейтрализуют факторы свертывания, разрушают фибрин и тормозят склеивание тромбоцитов, т.е. воздействуют на все фазы свертывания крови. Таким образом, достигается желаемый эффект предотвращения тромбообразования в сосудах плаценты, что и помогает избежать ФПН, снижает риск спонтанного аборта, позволяет женщине доносить плод до доношенного срока. По данным литературы, риск тромбозов во время беременности у женщины с тромбоэмболической направленностью в анамнезе при приеме НМГ снижается в 6 раз [11, 6].

Существует мнение, что полностью исключить возможность проникновения НМГ через фето-плацентарный барьер нельзя уже по той причине, что они низкомолекулярные (их мо-

лекулярная масса составляет от 4000 до 7000 дальтон), в то время как гепарин является крупномолекулярным (молекулярная масса гепарина составляет от 10000 до 13000 дальтон). Кроме того, НМГ обладают более продолжительной антитромботической активностью, чем гепарин, их биодоступность выше (90%), а у гепарина лишь 15–20%. НМГ имеют меньшую, чем гепарин, аффинность к связыванию с белками плазмы, клетками эндотелия и макрофагами, что делает их более стойкими (их период биологической полужизни в 2 раза дольше, чем у гепарина). Вышеуказанные факторы отражают большую эффективность НМГ по сравнению с гепарином, но в то же время нельзя исключить возможность куммуляционного эффекта НМГ даже при незначительном проникновении через плаценту, особенно в поздние сроки беременности. А если учесть тот факт, что у женщин с тромбогенной направленностью гемостаза подразумевается возможность внутриматочной гипоксии, которая сама по себе повышает проницаемость фетоплацентарного барьера, то риск кровоточивости у детей от этих женщин высок [14]. Ситуации, когда беременная с наследственной тромбофилией инфицируется коронавирусной инфекцией, вызывают повышенную тревогу клиницистов, требуют от них тщательного мониторинга для выбора правильной лечебно-диагностической тактики, при этом, в доступной литературе нам не удалось найти никакой информации о состоянии здоровья новорожденных детей от таких женщин.

Цель исследования: Изучить особенности гемокоагуляционных расстройств у новорожденных от матерей с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19).

Материал и методы

Предметом нашего наблюдения и исследования были 22 доношенных новорожденных с клинико-лабораторными проявлениями геморрагического синдрома в раннем неонатальном периоде. В зависимости от наличия или отсутствия у их матерей подтверж-

денной инфекции COVID-19 (ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2) дети были разделены на 2 группы: основную группу (матери этих новорожденных переносили COVID-19 во втором триместре беременности или накануне родов, что подтверждалось обнаружением РНК коронавируса SARS-CoV-2 в назофарингеальном секрете) и группу сравнения (матери этих детей не болели коронавирусной инфекцией в течение настоящей беременности). Набор материала проводился в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска и в УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска. Нами использованы следующие методы исследования: анализ медицинской карты стационарного пациента (форма 003/у), выписные эпикризы из истории развития новорожденного ребенка (форма 097/у), с помощью которых проанализирован прегравидарный и гравидарный анамнез матерей детей каждой группы, клинико-лабораторные особенности течения неонатального периода у этих новорожденных.

Изучены акушерско-гинекологический анамнез, структура заболеваемости, состояние здоровья 22 матерей, гематологические и биохимические показатели крови у 22 новорожденных от этих женщин.

Клинический метод включал анализ особенностей материнского анамнеза, возраст матери, исходы предыдущих беременностей, особенности течения данной беременности, наличие осложнений, угрозы выкидыша, острых и хронических заболеваний, особенности течения родов. Среди показателей, характеризующих особенности течения неонатального периода, были изучены: оценка по шкале Апгар, антропометрические показатели при рождении, оценка степени зрелости, данные общесоматического статуса, структура заболеваемости.

Лабораторный метод включал исследование гематологических показателей периферической крови (при рождении и в динамике), биохимическое исследование крови (неоднократно), коагулограмму (при рождении и по показаниям).

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Статистическую обработку материала выполняли с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0.». Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение. Различия между параметрами считали статистически достоверным при степени безошибочного прогноза равной 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Первую основную группу составили 12 новорожденных детей, среди которых у 7-ми матерей заболевание COVID-19 выявлено во втором триместре беременности, а у 5-ти – возникло накануне родов; ко 2-ой были отнесены 10 малышей, у матерей которых проявления вышеназванной инфекции во время настоящей беременности не регистрировались.

Новорожденные **1-й группы** родились от 12-ти матерей, средний возраст которых составил $24,5 \pm 2,8$ лет. При анализе прегравидарного анамнеза женщин выявлено, что у двух женщин (16,7%) зафиксирован субклинический гипотиреоз, у трех (25%) – миопия легкой и средней степени, две (16,7%) имели хронические неинфекционные заболевания ЖКТ (хронический гастрит), у трех (25%) – хронический тонзиллит. Отягощение гравидарного анамнеза предыдущих беременностей зафиксировано у 4-х женщин (33,3%) (самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность), у двух из них диагностирована наследственная тромбофилия (гетерозиготное носительство гена протромбина; повышенный уровень гомоцистеина+ неблагоприятный аллель PAI I (ген ингибитора активатора плазминогена)), в связи с чем они получали антикоагулянтную терапию (фрагмин 2500 ЕД/сутки подкожно) на протяжении всей беременности. Трое из 12 детей

1-й группы родились от 1-ой беременности, шестеро – от 2-ой, один – от 3-ей и двое – от 4-ой беременности. Течение настоящей беременности было осложнено: урогенитальной инфекцией у 6-ти женщин (50%), угрозой прерывания – у 7-ми женщин (58,3%), анемией беременных у 4-х женщин (33,3%), у трех женщин диагностировано маловодие, у двух – гестационный сахарный диабет (16,7%), одна женщина имела носительство *Streptococcus agalactiae*. Острые инфекционные заболевания респираторного тракта в течение настоящей беременности зафиксированы у 6-ти женщин (50%). Антибактериальные препараты во время настоящей беременности получали 7 женщин (58,3%). Факт внутриматочной гипоксии установлен у 8-ми женщин (66,7%), мекониальные воды – в двух случаях, факт мекониальной аспирации – у одного ребенка. Из 12-ти детей 7 (58,3%) родились через естественные родовые пути, 5 (41,7%) извлечены путем операции кесарева сечения (три из которых – экстренные, что обусловлено нарастающей внутриматочной гипоксией (2 случая) и преждевременной отслойкой плаценты (1 случай)). Масса детей при рождении составила $3326 \pm 87,5$ граммов, рост $52,8 \pm 0,74$ см. Из 12-ти новорожденных 1-й группы два ребенка родилось в асфиксии тяжелой и умеренной степени с оценкой по Апгар соответственно 1/ИВЛ, 5/ИВЛ баллов. Дети этой группы были доношенными со средним сроком гестации $38,3 \pm 1,34$ недель. У всех новорожденных этой группы ПЦР-тест (назофарингеальный мазок) был отрицательным (РНК коронавируса SARS-CoV-2 не была обнаружена).

Из 12-ти матерей детей 1-ой группы проявления коронавирусной инфекции легкой степени тяжести зафиксированы у 9-ти женщин (75%), из них 6 болели накануне родов и 3 – в середине беременности, что проявлялось субфебрилитом, аносмией, умеренно выраженными катаральными или диспептическими явлениями. Все эти женщины получали аспикард в дозе 75 мг/сутки в течение 1,5–3-х месяцев. У 2-х женщин (заболевание

отмечалось в середине беременности и накануне родов) коронавирусная инфекция протекала в форме пневмонии средней степени тяжести, подтвержденной на компьютерной томографии органов грудной клетки. Проведенное лечение заключалось в антикоагулянтной терапии (аспикард 75 мг/сутки в течение 1,5 месяцев), антибактериальной терапии (препараты группы макролидов). Одна из матерей обследованных детей переносила COVID-19 в тяжелой форме непосредственно перед родами (диагноз «Двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени. ТЭЛА. Дыхательная недостаточность 3 степени. Ковид-ассоциированный миокардит. Сердечная недостаточность 2А. Гидроперикард). В связи с тяжелым состоянием женщины ей было произведено экстренное кесарево сечение в сроке 263 дня, ребенок родился в тяжелой асфиксии (оценка по Апгар 1/ИВЛ).

Группу сравнения (**2-я клиническая группа**) составили 10 новорожденных, чьи матери не болели новой коронавирусной инфекцией во время настоящей беременности. Средний возраст матерей составил $26,5 \pm 3,6$ лет. Анализ прегравидарного анамнеза позволил установить следующее: у двух женщин (20%) имелся хронический гастрит, две (20%) страдали мочекаменной болезнью, у двух (20%) отмечался субклинический гипотиреоз, у трех (30%) – хронический тонзиллит. Отягощенный гравидарный статус зафиксирован у двух матерей (20%) обследованных детей этой группы, а именно, у обеих замершие беременности в анамнезе, по причине чего проведено обследование на предмет наследственной тромбофилии (установлена лейденская мутация – ген V фактора свертывания крови; неблагоприятный аллель PAI I (ген ингибитора активатора плазминогена), в связи с чем на протяжении всей настоящей беременности женщины получали антикоагулянтную терапию (фрагмин 2500 ЕД подкожно ежедневно). Как известно, наличие лейденской мутации повышает вероятность невынашивания беременности на ранних сроках в 3 раза,

вызывает синдром задержки роста плода, поздний гестоз, ФПН. У лиц – носителей аллеля гена XII в 51% случаев зафиксировано привычное невынашивание беременности. Неблагоприятный аллель PAI I (ген ингибитора активатора плазминогена) повышает риск привычного невынашивания беременности, увеличивает риск тяжелого гестоза в 2–4 раза, а также риск внутриутробной гипотрофии и гибели плода.

Четверо детей 2-ой группы родились от 1-ой беременности, двое – от 2-ой, остальные 4 ребенка – от 3-ей беременности, средний срок гестации составил $37,7 \pm 2,56$ недель.

Осложнения настоящей беременности имели все женщины, а именно: урогенитальные инфекции (кольпит, аднексит, обострение хронического пиелонефрита) в 5-ти случаях (50%), угроза прерывания – в 2-х (20%), анемия беременных – у 2-х (20%), острые респираторные заболевания – у 3-х (30%) женщин. Антибактериальные препараты во время беременности получали 4 женщины (40%). Внутриутробная гипоксия диагностирована у трех матерей (30%) детей этой группы. Роды через естественные родовые пути произошли у 7-ми (70%) женщин, плановое кесарево сечение было произведено 2-м женщинам (20%), одной женщине потребовалось экстренное кесарево сечение в связи с преждевременной отслойкой плаценты в сроке 37 недель. Масса детей при рождении составила $3068 \pm 107,5$ граммов, рост $50,2 \pm 1,55$ см. Зафиксирован один случай рождения в асфиксии (5/ИВЛ) у ребенка от матери с отслойкой плаценты. Необходимо отметить, что при проведении всем новорожденным этой группы ПЦР-теста (назофарингеальный мазок) РНК коронавируса SARS-CoV-2 не была обнаружена.

Признаки геморрагических нарушений у детей **1-ой группы** проявились следующим образом: у 9-ти новорожденных (90%) – мелена и гематомезис (тест Апта – положительный во всех случаях, т.е. кровь ребенка), у трех детей (30%) – кровоточивость из мест инъекций. Время клинических проявлений геморража

приходилось на первые часы жизни у 5-ти детей, у остальных новорожденных геморрагический синдром проявился во второй половине первых – начале вторых суток жизни. Клинико-лабораторные данные в пользу гипокоагуляции явились основанием для назначения 9-ти новорожденным (75%) основной группы гемостатической терапии (свежезамороженная плазма (СЗП)). Трех новорожденным, проявления гипокоагуляционного синдрома у которых были незначительными и не сопровождалась изменениями в коагулограмме, было осуществлено промывание желудка гемостатической смесью. Все дети имели лабораторные данные в пользу внутриутробной инфекции (ВУИ), в связи с чем диагноз ВУИ был основным. У 5-ти (41,7%) новорожденных основной клинической группы за геморрагическим синдромом последовал анемический синдром, потребовавший гемокоррекции. Клинические проявления геморража у детей основной группы купировались на 4-е–7-е сутки жизни. Трое новорожденных лихорадили, признаки эндогенной интоксикации имели 10 детей основной группы. Повышение С-реактивного протеина имелось у 8-ми детей, повышение трансаминаз, КФК – у 3-х, лейкоцитоз – у 3-х, лейкопения – у 2-х, нейтрофильный сдвиг – у 3-х новорожденных, повышение прокальцитонина – у 2-х. Пятеро новорожденных этой группы заслуживают особого внимания.

Ребенок К. от матери с коронавирусной инфекцией тяжелой степени, родившийся в асфиксии тяжелой степени (Апгар 1/ИВЛ), после проведения первичной реанимации был переведен в отделение анестезиологии и реанимации новорожденных детей (ОАРНД). Признаки геморрагических расстройств отмечались в первые часы жизни – кровоточивость из мест инъекций, имелись убедительные данные в пользу гипокоагуляции лабораторно, в связи с чем немедленно была начата гемостатическая терапия (переливание СЗП).

Ребенок Л. от матери с коронавирусной пневмонией в родах сразу после рожде-

ния (экстренное кесарево сечение в связи с декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью) продемонстрировал признаки респираторного дистресса, в связи с чем через 10 минут после рождения был доставлен в отделение анестезиологии и реанимации. Клинический диагноз: «Врожденная пневмония, осложненная системной полиорганной недостаточностью (сердечно-легочная недостаточность 3 степени, парез кишечника, двусторонний рецидивирующий пневмоторакс, катехоламинорезистентный шок, гипокоагуляционный синдром, анемический синдром, гипертермический синдром, тромбоцитопения)». Проводимая гемостатическая терапия заключалась в трехкратном переливании СЗП и отмытых эритроцитов. На 5-е сутки жизни новорожденный был переведен в специализированное отделение для проведения инвазивного насыщения крови кислородом ЭКМО (экстракорпоральной мембранной оксигенации).

Мать ребенка В. перенесла коронавирусную инфекцию в середине беременности в легкой форме, получала аспикард с 20-ой по 40-ую неделю, по данным кардиотокографии диагностирована хроническая компенсированная фетоплацентарная недостаточность; роды через естественные родовые пути в 40 недель. Состояние ребенка при рождении было удовлетворительным, однако к концу первых суток жизни оно резко ухудшилось в связи с внезапно возникшим приступом пароксизмальной тахикардии, затем присоединился геморрагический (желудочное кровотечение), а позже анемический синдром. С целью коррекции последних произведено переливание СЗП двукратно, однократное введение октаплекса, трехкратное переливание эритроцитарной массы. Приступ пароксизмальной терапии купирован титрованием амиодарона, затем назначена противоаритмическая терапия через рот длительно.

Двое новорожденных от женщин с наследственной тромбофилией, заболевших накануне родов новой коронавирусной инфекцией в легкой форме, родились через естествен-

ные родовые пути и не имели признаков асфиксии при рождении. К концу первых суток оба ребенка продемонстрировали признаки геморрагического синдрома (мелена и гематомезис), а также гипокоагуляцию лабораторно; у одного из детей диагностирована врожденная пневмония средней степени тяжести. Для коррекции гипокоагуляционного синдрома обоим детям потребовалось переливание СЗП.

Клинические проявления геморрагических нарушений у детей **2-ой группы** появились к концу первых – началу вторых суток в форме желудочно-кишечного кровотечения (тест Апта – положительный во всех случаях, т.е. кровь ребенка. При этом, 6 новорожденных до момента появления геморрагического синдрома находились на совместном пребывании, а при первых клинических признаках геморража были переведены и получали лечение в отделении анестезиологии и реанимации, трое детей изначально находились в отделении интенсивной терапии по причине наличия неврологической симптоматики и лабораторных признаков ВУИ; ребенок от матери с отслойкой плаценты также изначально находится в реанимационном отделении. При анализе причин, спровоцировавших геморрагический синдром, первоочередной следует считать внутриутробную инфекцию, клинические признаки которой были следующими (стратифицированы в порядке частоты встречаемости): интоксикационный синдром, синдром рвоты и срыгиваний, дыхательная недостаточность, обусловленная поражением легких (пневмония), кардиоваскулярный синдром, гипербилирубинемия. Лабораторные критерии в пользу внутриутробной инфекции имелись: повышение С-реактивного протеина – у 3-х новорожденных, повышение трансаминаз, КФК – у 2-х, лейкоцитоз – у 4-х, лейкопения – у 2-х, нейтрофильный сдвиг – у 5-ти, повышение прокальцитонина – у 2-х детей 2-ой группы. Гемостатическую терапию (переливание СЗП) по клиническим данным и показателям лабораторных тестов получили трое новорожденных этой

группы (30%), остальным детям оказалось достаточным промывание желудка гемостатической смесью (5% аминокaproновая кислота с тромбином); в коррекции анемического синдрома (гемотрансфузия эритроцитарной массы) нуждались двое детей (20%). Проявления геморрагического синдрома у детей группы контроля купировались на 3-и-4-ые сутки жизни. Отдельного описания заслуживают двое новорожденных от матерей с наследственной тромбофилией. У одного из них (ребенок А.) сразу после рождения нарастала дыхательная недостаточность, возникла потребность в ИВЛ, назначении кардиотонической и люзитропной терапии. Выраженные проявления геморрагического синдрома и стойкие изменения в коагулограмме в пользу гипокоагуляции явились основанием для трехкратного назначения СЗП и однократного введения октаплекса. В состоянии второго новорожденного (ребенок К.) доминировал синдром рвоты и срыгиваний, сохраняющийся в течении 12 дней, при этом геморрагический синдром (желудочное кровотечение) был купирован к 4-м суткам жизни. Оба ребенка нуждались в коррекции анемического синдрома (переливание эритроцитарной массы).

Показатели коагулограммы у детей обеих групп представлены в таблице 1 (забор крови произведен на пике клинических проявлений кровоточивости).

Таблица 1. Параметры гемостаза у новорожденных (на пике геморрагических проявлений)

Группы	АЧТВ, с	ПТВ, с	ПТИ	МНО	фибриноген
1	98,51±8,24	23,77±4,31	0,55±0,03	2,9±0,27	1,83±0,17
2	61,98±7,53	19,33±3,11	0,67±0,05	1,74±0,23	1,84±0,33

Всем новорожденным в первые сутки был внутримышечно введен витамина К1 0,1 мл, затем повторно в той же дозе на 3-й и 7-ой день жизни; проведен курс этамзилата натрия 0,3 мл/кг внутривенно в течение 5–7 дней.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований было установлено, что (STATISTIKA 6,0; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$), гипок-

сическая компонента достоверно чаще имела место у будущих мам новорожденных 1-й группы ($p < 0,05$), в то время как частота урогенитальных инфекций у матерей детей 1-й и 2-й групп достоверно не отличалась. Клинические признаки геморрагического синдрома были практически идентичными у детей обеих групп (мелена, гематомезис), однако наиболее выраженный гипокоагуляционный синдром проявился у новорожденных основной группы, что выражалось в его большей продолжительности, потребности в коррекции свежезамороженной плазмой, кратности ее введения. Кроме того, имеются достоверные различия в гемостазиологических нарушениях у детей основной и контрольной группы (более выраженная гипокоагуляция у новорожденных основной группы по данным АЧТВ, ПТВ, МНО, $p < 0,05$).

Выводы

1. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), перенесенная во второй половине беременности, является триггерным механизмом для развития хронической фетоплацентарной недостаточности, что подтверждается более частой регистрацией признаков внутриматочной гипоксии у матерей детей основной группы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

2. Предикторами геморрагических расстройств в периоде новорожденности являются (стратифицированы в порядке значимости): инфекции беременной, фетоплацентарная недостаточность, осложнения родов.

3. Коронавирусная инфекция, переносимая во второй половине беременности и накануне родов, опосредованно воздействуя на плод через маточно-плацентарный кро-

воток, усугубляет микроциркуляторные нарушения, что и приводит к более выраженным геморрагическим расстройствам у новорожденного.

4. Дети, рожденные от матерей с диагностированной наследственной тромбофилией, получавших во время беременности НМГ, относятся к группе высокого риска развития геморрагического синдрома. Перенесенная

такими женщинами во время беременности коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), увеличивает риск тромбообразования в сосудах плаценты, что может быть провоцирующим фактором для усугубления нарушений гемостаза у новорожденных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

2. Mascio D, Asma K, Saccone G. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>

3. World Health Organization (WHO) Q&A on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding> 4. COVID-19 and Breastfeeding Position Paper. European Paediatric Association, the Union of National European Paediatric Societies and Associations (EPA/UNEPSA). <https://r.epa-unespa.eu/i/sSSE9qOATiQSgn-7s120A1kqh62ccuew>

5. Chen H, Guo J, Wang C et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395 (10226): 809–15.

6. Viser J. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. *HABENOx: a randomized multicenter trial. Thromb Haemost* 2011; 105(2): 295-301.

7. Zeng L, Xia S, Yuan W et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics* Published online March 26, 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878

8. Zhu H, Wang L, Fang C et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV. *Transl*

Pediatr 2020; 9 (1): 51–60. <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>

9. Жуковская С. Беременность и COVID-19 – результаты последних научных исследований. *Belta.by/interview/view/beremennost-covid-19-resultaty-poslednih-nauchnih-isledovaniy-7636*.

10. Заплатников, А. Л., В. В. Горев, А. В. Дмитриев, А. А. Дементьев, Ж. Л. Чабаидзе, В. И. Свицицкая. Педиатрические вопросы о новой коронавирусной инфекции – есть ли на них сегодня ответы / А. Л. Заплатников // *Педиатрия. Consilium Medicum* 2020; 1: 16-19.

11. Мурашко, А. В. Антикоагулянтная терапия при беременности / А. В. Мурашко // *Трудный пациент*. – 2009. – № 1. – С. 21–27.

12. Некоторые аспекты клинико-лабораторных показателей у новорожденных от матерей с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID19), инфицированных в различные сроки перинатального периода // И. А. Логинова [и др.] // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. – 2021. – Т. 5. – № 1. – С. 1205–1212.

13. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей, родившихся от матерей с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 // Е. Н. Альферович, И. А. Логинова, И. Н. Середич, Е. Н. Саржевская. – 2022. – № 1. – С. 14–19.

14. Предикторы геморрагической болезни новорожденных: современные аспекты известной проблемы // И. А. Логинова, К. В. Ковалева, И. В. Лакизо, А. В. Сущевский. – 2018. – № 3. – С. 94–99.

15. Шабалов, Н. П. Неонатология: в 2-х т. Т 2.: учебное пособие // Н. П. Шабалов и др. – 7-у изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 752 с. – ISBN 978-5-9704-5771-9.

3. World Health Organization (WHO) Q&A on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding> 4. COVID-19 and Breastfeeding Position Paper. European Paediatric Association, the Union of National European Paediatric Societies and Associations (EPA/UNEPSA). <https://r.epa-unespa.eu/i/sSSE9qOATiQSgn-7s120A1kqh62ccuew>

5. Chen H., Guo J. Wang C et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential

References

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

2. Mascio D., Asma K. Saccone G. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS. MERS. COVID 1-19) during pregnancy:a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>

of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395 (10226): 809–15.

6. *Viser J.* Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. *HABENOKh: a randomized multicenter trial. Thromb Haemost* 2011; 105(2): 295-301.

7. *Zeng L., Xia S. Yuan W et al.* Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics* Published online March 26, 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878

8. *Zhu H., Wang L. Fang C et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV. *Transl Pediatr* 2020; 9 (1): 51–60. <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>

9. *Zhukovskaya S.* Beremennost i COVID-19 – rezultaty poslednikh nauchnykh issledovaniy. [Belta.by/interview/view/beremennost-covid-19-resultaty-poslednih-nauchnih-issledovaniy-7636](http://belta.by/interview/view/beremennost-covid-19-resultaty-poslednih-nauchnih-issledovaniy-7636).

10. *Zaplatnikov A. L., V. V. Gorev, A. V. Dmitriyev, A. A. Dementyev, Zh. L. Chabaidze, V. I. Svinitskaya.* *Pediatricheskiye voprosy o novoy koronavirusnoy infektsii – est li*

na nikh segodnya otvety / A. L. Zaplatnikov // Pediatriya. Consilium Medicum 2020; 1: 16-19.

11. *Murashko. A. V.* Antikoagulyantnaya terapiya pri beremennosti / A. V. Murashko // *Trudnyy patsiyent.* – 2009. – № 1. – S. 21–27.

12. *Nekotoryye aspekty kliniko-laboratornykh pokazateley u novorozhdennykh ot materey s koronavirusnoy infektsiyey. vyzvannoy SARS-CoV-2 (COVID19). infitsirovannykh v razlichnyye sroki perinatalnogo perioda // I. A. Loginova [i dr.] // Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski.* – 2021. – T. 5. – № 1. – S. 1205–1212.

13. *Sindrom dezadaptatsii serdechno-sosudistoy sistemy u novorozhdennykh detey. rodivshikhnya ot materey s novoy koronavirusnoy infektsiyey. vyzvannoy SARS-CoV-2 // E. N. Alferovich, I. A. Loginova, I. N. Seredich, E. N. Sarzhevskaya.* – 2022. – № 1. – S. 14–19.

14. *Prediktory gemorragicheskoy bolezni novorozhdennykh: sovremennyye aspekty izvestnoy problem // I. A. Loginova, K. V. Kovaleva, I. V. Lakizo, A. V. Sushchevskiy.* – 2018. – № 3. – S. 94–99

15. *Shabalov N. P.* Neonatologiya: v 2-kh t. T 2.: uchebnoye posobiye// N. P. Shabalov i dr. – 7-u izd., pererab. i dop. – Moskva: GEOTAR-Media. 2020. – 752 s. – ISBN 978-5-9704-5771-9.

Поступила 19.01.2022 г.