

Абулдинов Антон Сергеевич

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЯ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА
КРОВИ И ГЕМОДИНАМИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА
ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И
ВИРУСНОЙ (COVID-19) ЭТИОЛОГИИ**

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

автореферат диссертации
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор РАН Андриевская Ирина Анатольевна

Официальные оппоненты:

Захарова Федора Апполоновна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова

Смирнова Ольга Валентиновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» — обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт проблем Севера»

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «1» марта 2023 года в 9:00 на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Беременность — особое состояние, которое может оказывать значительное влияние на многие системы организма женщины, главным образом, гормональную и иммунную, что является необходимым условием для нормального развития плода (He Y.J. et al., 2018, Allotey J. et al., 2020). Физиологическая иммуносупрессия и повышение уровня гестагенов и эстрогенов в период беременности увеличивает риск инфекционных повреждений респираторного тракта и развития внебольничной пневмонии (ВП) у беременных женщин (Silasi M. et al., 2015).

Наиболее часто ВП развивается в третьем триместре беременности, значительно реже в первом и во втором триместрах (Mirbeyk M. et al., 2021). Сопутствующими акушерскими патологиями являются плацентарная недостаточность и преждевременные роды, увеличивающие перинатальные риски (Вуколова В.А. и соавт., 2020; Шатунова Е.П. и соавт., 2020). По имеющимся данным, в структуре взрослой заболеваемости преобладают бактериальные ВП, а вирусные составляют от 4 до 39% от общего числа ВП (Биличенко Т.Н. и соавт., 2018). Распространенность ВП среди беременных женщин по данным на 2018 г. составила от 0,44 до 8,5 случаев на 1000 беременностей (Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018; Ras H. et al., 2019). Однако с 2019 г. неуклонно возрастает роль вирусных патогенов в развитии пневмонии в связи с пандемией COVID-19 (Wang C. et al., 2020; The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2022). У беременных пневмония является наиболее часто диагностируемым клиническим симптомом инфекции COVID-19 с распространенностью от 71 до 89%, при этом среднетяжелое и тяжелое течение заболевания отмечается примерно у 20% беременных женщин (Diriba K. et al., 2020).

Отягчающим фактором ВП является вторичное нарушение газообмена кислорода и углекислого газа на уровне альвеол по отношению к воспалению. Развившаяся в последствии дисфункция кислородного обмена у беременной женщины может стать причиной системных гипоксических нарушений фетоплацентарного комплекса, осложнений плода и новорожденного (Rolfo A. et al., 2022; Suhren J.T. et al., 2022). Хроническое воспаление в плаценте и преждевременные роды повышают риск передачи инфекции COVID-19 между беременными женщинами и их новорожденными, включая интранатальное и послеродовое инфицирование (Schwartz D. A., 2020).

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные патогенезу пневмонии у беременных женщин, остаются не изученными вопросы патогенеза кислородной недостаточности крови и закономерностей нарушения гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин в третьем триместре беременности с ВП бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

В связи с этим, целью диссертационного исследования явилось выявление закономерностей нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с ВП бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Степень разработанности темы. По вопросу влияния ВП на кислородный гомеостаз крови и состояние гемодинамики фетоплацентарного комплекса был проведен глубокий детальный анализ научной литературы отечественных и зарубежных авторов. Плацентарная недостаточность — это симптомокомплекс, в механизмах развития которого лежит прогрессирующее ухудшение состояния плаценты и снижение трансплацентарного кислородного обмена и питательных веществ к плоду (Колосов В. П. и соавт., 2022). Хроническая внутриутробная гипоксия плода является основным стимулом для задержки его развития в попытке уменьшить метаболические потребности растущего организма (Замалеева Р.С. и соавт., 2020). Доказано, что плацентарная недостаточность чаще возникает у беременных с хронической инфекцией (Колосов В.П.,

2022). По данным ряда авторов, плацентарная недостаточность входит в число наиболее часто развивающихся осложнений у беременных с острой дыхательной недостаточностью, являющейся следствием ВП, в том числе вирусной этиологии (Rabiei M. et al., 2021; Hollingsworth H.M. et al., 1992). Вспышка COVID-19 в 2019 году привела к серьезной эпидемической угрозе во всем мире. Однако влияние новых вирусов на инфицированных беременных женщин и особенно на их плод и новорожденных изучено недостаточно хорошо. У беременных женщин влияние гипоксии на трансплацентарный транспорт кислорода могут вызвать тяжелые перинатальные осложнения. Влияние патологических факторов и состояния беременной женщины на функциональную активность плаценты и развитие плода зависят не только от срока беременности, длительности воздействия, но и от состояния компенсаторно-приспособительных механизмов в фетоплацентарной системе. Изучение состояния плода у беременных с пневмонией остается актуальной медико-социальной проблемой. Более глубокое понимание патогенеза задержки роста плода, роли вирусной и бактериальной ВП, приводящей к патологическим изменениям в фетоплацентарной системе, может дать представление о целевых стратегиях лечения, сохраняющих функцию плаценты, предотвращающих гипоксию плода, и, как следствие, предупреждающих нарушения развития плода и его гибели (Burton, G.J. et al., 2018; Rolfo A. et al., 2022). Предполагается, что дыхательная недостаточность матери, связанная с COVID-19, является основным неблагоприятным прогностическим фактором (Suhren J.T. et al., 2022; Dang D. et al., 2020). Задержка роста плода, преждевременные роды могут возникнуть из-за недостатка кислорода, центральная нервная система плода, по-видимому, наиболее уязвима к связанному с COVID-19 снижению содержания в материнской крови и, следовательно, в крови плаценты кислорода (Gajbhiye R.K. et al., 2021; Dang D. et al., 2020). В контексте пневмонии наиболее важным прогностическим фактором является гипоксия матери и плода (Suhren J.T. et al., 2021).

Таким образом, актуальность настоящего диссертационного исследования определяется важностью оценки влияния нарушений кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса на развитие хронической плацентарной недостаточности при ВП разной этиологии у беременных, что и определило выбор темы и цель исследования.

Цель исследования. Выявление закономерностей нарушения кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Задачи исследования

1. Провести анализ нарушений кислородного статуса крови и закономерностей его регуляции у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности.

2. Оценить состояние гемодинамики фетоплацентарного комплекса по значениям доплерометрических индексов (пульсационный индекс маточных артерий, артерии пуповины и средней мозговой артерии, церебро-плацентарное отношение) при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности.

3. Выявить причинно-следственные взаимосвязи показателей кислородного статуса крови и гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных женщин в третьем триместре беременности с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

4. Поиск молекулярных предикторов и разработка прогностических моделей развития хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Научная новизна. Получены новые теоретические данные, расширяющие представление о роли ВП бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в нарушении кислородного статуса крови у беременных и гемодинамики фетоплацентарного комплекса, определяющих развитие плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности. Впервые доказано, что тяжесть проявлений гипоксемии и системной гипоксии у беременных связана с этиологическим фактором и более значима при вирусной (COVID-19) ВП, чем бактериальной форме заболевания, и находится в прямой зависимости от содержания индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α в крови и интенсивности ацидотического сдвига. Впервые показано, что снижение транспорта кислорода кровью у беременных зависит от повышения циркуляции в периферическом кровотоке морфологически неустойчивых форм эритроцитов с высоким индексом трансформации, более выраженного при вирусной (COVID-19) ВП, чем бактериальной форме заболевания. Впервые определена значимость кислородного дисбаланса, формируемого при бактериальной ВП у беременных, в развитии неполноценной маточно-плацентарной перфузии и осложнений состояния плода, при вирусной (COVID-19) форме заболевания — в развитии дефицита маточного кровотока и централизации кровообращения плода, увеличивающего перинатальный риск в виде хронической внутриутробной гипоксии и задержки роста плода. Впервые показано, что осложнения раннего неонатального периода, а именно, риск развития ишемии мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний выше у новорожденных от матерей с вирусной (COVID-19) ВП, чем бактериальной форме заболевания, и могут быть связаны с системной гипоксией и тяжестью гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса. Впервые на основании дискриминантного и ROC-анализов у беременных с ВП бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии разработан патогенетический принцип оценки гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в условиях гипоксемии и системной гипоксии, основанный на определении показателей гипоксического фактора HIF-1 α , обратимых форм эритроцитов — дискоцитов, продукта клеточного метаболизма и выраженности окислительных процессов — лактата в крови и доплерометрических индексов — пульсационного индекса артерии пуповины и цереброплацентарного отношения. У беременных с бактериальной ВП молекулярными предикторами хронической плацентарной недостаточности являются дискоциты, лактат и пульсационный индекс артерии пуповины, у беременных с вирусной (COVID-19) формой заболевания — HIF-1 α , лактат и пульсационный индекс артерии пуповины. Научная новизна диссертационного исследования подтверждена патентом на изобретение РФ (патент РФ № 2772906).

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в том, что получены новые данные, расширяющие представления о роли ВП бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в нарушении кислородного статуса крови у беременных и гемодинамики фетоплацентарного комплекса, определяющих развитие хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности.

Практическую значимость имеет разработанный способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19 пневмонией (патент РФ № 2772906).

Внедрение. Материалы диссертационного исследования внедрены в практику работы научных подразделений и отделений клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (акт внедрения от 29 августа 2022 г.), в учебный процесс Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России: в лекционный

курс и практические занятия на кафедрах физиологии и патофизиологии (акт внедрения от 29 августа 2022 г.), акушерства и гинекологии (акт внедрения от 30 августа 2022 г.).

На основе материалов диссертационной работы был разработан и внедрён в клиническую практику способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией (патент РФ № 2772906).

Методология и методы диссертационного исследования. Проведено проспективное исследование 140 беременных женщин в третьем триместре беременности (в период 2019–2022 гг.). Ретроспективно проанализированы истории болезней и родов. В ходе исследования проведено распределение беременных согласно этиологии ВП.

Диссертационное исследование включало составление и оформление тематических разработочных карт беременных, современные клиничко-лабораторные, функциональные и морфологические методы исследования, характеризующие количественные и качественные изменения показателей крови, доплерометрические показатели гемодинамики фетоплацентарного комплекса, а также оценку состояния плода и новорождённого. В работе применены методы анализа статистической значимости различий исследуемых параметров, парных корреляций, оценка относительных рисков (ОР); для построения прогностических моделей — дискриминантный и ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. У беременных с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией в третьем триместре беременности выявляется зависимый от этиологии заболевания кислородный дисбаланс и напряжение компенсаторных механизмов регуляции обмена (гиперсекреция HIF-1 α , ацидотический сдвиг), что приводит к развитию гипоксемии и системной гипоксии.

2. Нарушение гемодинамики фетоплацентарного комплекса у беременных с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией в третьем триместре беременности связано с этиологией заболевания и дисбалансом кислородного обмена, что приводит к развитию хронической плацентарной недостаточности и риску осложнений перинатального и раннего антенатального периода.

3. Разработаны прогностические модели развития хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Степень достоверности и апробация результатов. Научные положения и выводы обусловлены достаточным объёмом материала, однородностью выборки пациенток, применением современных методов исследования и адекватных методов биомедицинской статистики, теоретическим обоснованием полученных результатов исследования.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на научной конференции, посвященной Дню Российской науки «Молодые ученые — науке» (г. Благовещенск, 10 февраля 2020 г.), XXI региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (г. Благовещенск, 20 мая 2020 г.), научной конференции молодых учёных, посвященной объявленному Президентом Году науки и технологий в России (в рамках торжественного заседания, посвященного 40-летию Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, г. Благовещенск, 1 апреля 2021 г.), Международной конференции Американского торакального общества (г. Сан-Диего, 14–19 мая 2021 года), IX Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (г. Благовещенск, 27–28 мая 2021 г.), научной конференции, посвященной Дню Российской науки и 300-летию РАН «Молодые ученые — науке» (г. Благовещенск, 8 февраля 2022 г.), ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы интенсивной терапии критических

состояний» в рамках Всероссийского образовательного форума «Наука и практика в медицине» (г. Благовещенск, 24 марта 2022 г.), XXIII региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (г. Благовещенск, 24 мая 2022 г.).

Публикации. По результатам исследования опубликовано 12 научных работ в РИНЦ, из них 3 — в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ, и 6 — в системе «Web of Science», получен один патент РФ на изобретение.

Личное участие автора. Автор диссертационной работы принимал непосредственно участие в получении исходных данных, их статистической обработке, интерпретации. Лично участвовал в апробации исследований, подготовке научных публикаций, а также в оформлении текста диссертации.

Автор выражает глубокую признательность Ирине Валентиновне Жуковец, д.м.н., доценту, декану лечебного факультета Федерального государственного учреждения образования высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации за помощь в организации сбора материала для исследования.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 182 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и указателя списка литературы, содержащего 91 источник на русском языке и 151 на иностранном языке. Текст диссертации иллюстрирован 20 таблицами и 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (2019–2022 гг.). Набор материала осуществлялся в пульмонологическом отделении Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница» (г. Благовещенск), пульмонологическом отделении и инфекционном госпитале Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Работа проводилась с учетом этических принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и правил клинической практики в РФ (Приказ Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 г.). Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (Протокол № 133-Д/2, 28.11.2019 г.).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

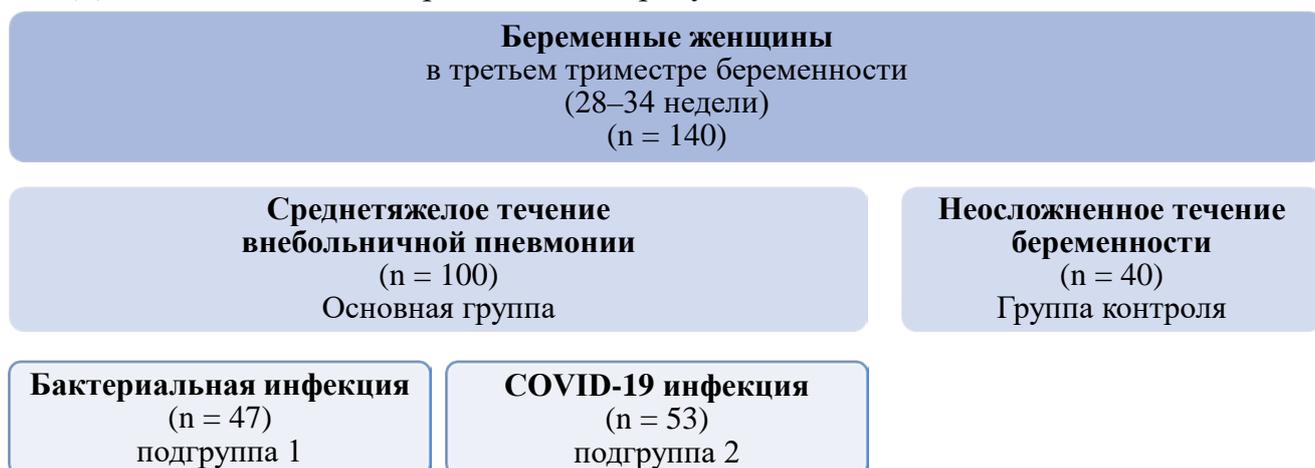


Рис. 1. Дизайн исследования.

Проведено проспективное исследование по типу «случай-контроль» 140 беременных в третьем триместре (с 28 по 34 неделю гестации). Основную группу составили беременные со среднетяжелым течением ВП — 100 случаев, из них — с бактериальной ВП — 47 случаев, вторая подгруппа — беременные с COVID-19-ассоциированной ВП — 53 случая. Контрольную группу составили 40 женщин с неосложнённым течением беременности. Все женщины были сопоставимы по возрасту и клинико-анамнестическим данным. Критерии включения в исследование: срок беременности с 28 по 34 неделю, беременность одноплодная, спонтанная, подтверждённый диагноз ВП (бактериальной или COVID-19), информированное согласие на исследование. Критерии исключения: срок беременности до 28 недель на момент развития ВП; возраст до 18 лет; многоплодная беременность; беременность, наступившая после ЭКО/ЭКО-ИКСИ; анемический синдром, выявленный до возникновения ВП; заболевания сердечно-сосудистой системы; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие хронических неспецифических заболеваний лёгких; внелёгочные очаги инфекций; наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы; аномалии развития половых органов; сахарный диабет, развившийся во время беременности; наличие инфекций, передающихся половым путем; наличие гормональной поддержки гестагенами; курение; отказ пациента от исследования.

Клинический диагноз бактериальной ВП устанавливался путём верификации возбудителей согласно результатам проведенных бактериологических исследований мокроты, основываясь на данные жалоб, анамнеза, физикального осмотра, при условии наличия очаговой инфильтрации лёгочной ткани по данным рентгенологического метода исследования и, по меньшей мере, двух клинических признаков: температура тела $>38,0$ °C; острый кашель с отделением мокроты; физикальные признаки; лейкоцитоз по данным клинического анализа крови $>10 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг >10 %. Для установления диагноза COVID-19-ассоциированной ВП обязательным было наличие антигена SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки и ротоглотки, выявленное методом ПЦР при наличии КТ-признаков вирусной пневмонии на фоне типичной клинической картины и релевантного эпидемиологического анамнеза, отсутствие бактериального инфекционного агента по данным микробиологического исследования мокроты.

У исследуемых женщин образцы крови были взяты в момент госпитализации. Для КАК и морфологического исследования эритроцитов в пробирки с ЭДТА забиралась капиллярная кровь. КАК проводился в интервале от 30 минут до 4 часов после взятия на автоматическом гематологическом анализаторе «Medonic M» (Швейцария). Приготовление мазков крови производилось не позднее 1 ч после взятия крови. Морфология эритроцитов изучалась на аппаратно-программном комплексе определения фотометрических параметров клеток крови «Мекос Ц» (Россия). Для детального анализа изменения поверхностной архитектоники эритроцитов рассчитывался ряд индексов: ИТ, ИОТ, ИНОТ. С целью определения в сыворотке крови ИФ-1 α методом ИФА сыворотку получали путём инкубирования пробирок с ЭДТА с венозной кровью в течение 30 мин, после образования сгустка пробирки центрифугировались 10 минут при 1300g. Использовалась тест-система «VCM Diagnostics» (Австрия). Регистрацию результатов ИФА проводили на аппарате ридер «StatFax 2100» (США) при длине волны 450 нм, длина сравнения 620 нм. Для сбора образцов венозной крови с целью проведения исследований кислотно-основного состояния, газов крови, метаболитов, параметров оксиметрии и фракций гемоглобина использовались шприцы-пробирки Monovette (Sarstedt AG&Co., Германия), содержащие литий-гепарин. Исследование проводилось в течение 15 минут с момента забора крови на анализаторе газов крови GEM Premier 4000 (Instrumentation Laboratory, США).

С целью качественного определения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных и ротоглоточных мазках с помощью метода ПЦР в реальном времени использовался амплификатор Bio-Rad Real-Time CFX96 (Bio-Rad Laboratories Inc., США). Выполнялся посев мокроты пациенток с последующей идентификацией обнаруженных микроорганизмов. Посев материала производился на питательные среды CHROMagar Orientation фирмы изготовителя (CHROMagar, Франция) с дальнейшим инкубированием в течение 24–48 ч при 37 °С. После инкубации проводилось изучение роста бактерий с оценкой культуральных, морфологических, тинкториальных свойств выросших колоний.

Состояние плода оценивали по данным доплерографического исследования, УЗИ плода и плаценты, которые проводили ультразвуковой системой высокого класса Voluson 730 Expert (General Electric Healthcare, США) с использованием мультисекторного вагинального датчика General Electric IC5-9H (3,7–9,3 МГц) и/или мультисекторного абдоминального конвексного ультразвукового датчика General Electric 4C-A (1,5–4,6 МГц). Состояние гемодинамики фетоплацентарного комплекса изучалось с помощью доплерометрического исследования кровотока в МА, АП и СМА плода на 28–34 неделях беременности. Для анализа кровообращения в данных сосудах использовался общепринятый метод вычисления ПИ. Для оценки компенсаторных возможностей плода использовалось ЦПО, как показатель гипоксических расстройств. Рентгенографию у пациенток с бактериальной ВП выполняли на цифровом рентгенографическом аппарате «КАРС»-БКС2 (ООО «МедТех», Россия) в прямой и боковой стандартных проекциях. КТ органов грудной клетки пациенткам с верифицированным SARS-CoV-2 проводилась на спиральном компьютерном томографе Optima 660 (General Electric Medical Systems, США).

Статистическая обработка и анализ данных осуществлялись с использованием стандартного пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics 23.0 (США). Непрерывные величины представлены как средние и стандартные отклонения в формате $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, при соответствии нормальному закону распределения. Для проверки равенства средних значений в двух выборках использовали t -критерий Стьюдента. Для оценки равенства дисперсий между независимыми выборками применяли критерий Фишера. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона, при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10, использовался критерий с поправкой χ^2 Йейтса. Анализ ОР проводился с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95 % ДИ. Оценку 95 % доверительных интервалов для частот и долей осуществляли методом с поправкой на непрерывность, при подсчете использовался калькулятор, предложенный порталом Wassar Stats: Web Site for Statistical Computation (The Confidence Interval of a Proportion, <http://vassarstats.net/>). Подсчет 95 % ДИ для среднего значения осуществлялся по следующей формуле: $95\% \text{ CI}_{\text{mean}} = M \pm t \times m$, где M — среднее значение; t — значение критерия Стьюдента, соответствующее выбранному уровню статистической значимости и числу степеней свободы; m — стандартная ошибка среднего значения. Анализ внутригрупповой взаимосвязи признаков проводился методом корреляционного анализа Пирсона. Корреляционные сети создавались, визуализировались и исследовались с использованием Metscape 3.1.3 (США) — приложения к программной платформе Cytoscape 3.9.1 (США). Дискриминантный анализ проводился с использованием методов математического моделирования и описательной статистики для получения дискриминантных уравнений. Для оценки качества прогностических моделей использовали ROC-анализ. Определяли площадь под кривой ROC AUC и проводили расчет чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Состояние кислородного статуса крови и закономерности нарушений у беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии

Следует отметить, что при воспалительных заболеваниях лёгких нарушается баланс между потребностью клеток в кислороде и его доставкой, что осложняет течение заболевания и приводит к прогрессированию воспаления. Микроокружение в участках локального воспаления часто приобретает гипоксический характер, что вызывает активацию кислород-зависимых механизмов регуляции и устойчивое увеличение продукции индуцируемого гипоксией фактора — HIF-1 α в ответ на нарушение кислородного обмена. При этом стойкое увеличение регуляторного белка может быть фактором прогрессирующей гипоксии (Титова О.Н. и соавт., 2020). По нашим данным, в подгруппе беременных женщин с бактериальной внебольничной пневмонией (подгруппа 1), показатели белка HIF-1 α в крови повышались в 1,9 раза ($p < 0,001$), в подгруппе беременных женщин с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией (подгруппа 2) — в 2,28 раза ($p < 0,001$) относительно группы с неосложненным течением беременности (таблица 1). При внутригрупповом сравнении показатели HIF-1 α были выше в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией в 1,2 раза ($p < 0,001$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией, что свидетельствовало о существенном нарушении кислородного обмена, возникающем вследствие изменений вентиляционной и оксигенирующей функции легких. В подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией показатели насыщения кислородом крови (SvO₂) и парциального напряжения кислородом крови (PvO₂) были ниже в 1,17 раза ($p < 0,01$) и в 1,1 раза ($p < 0,05$), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 1,23 раза ($p < 0,001$) и в 1,15 раза ($p < 0,01$) соответственно, чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении данные показатели были ниже в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией соответственно в 1,05 раза ($p < 0,05$) и в 1,06 раза ($p < 0,05$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Таблица 1 — Кислородный статус крови и показатели HIF-1 α в исследуемых группах, M \pm SD

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	p
Размер выборки	47	53	40	
HIF-1 α , нг/мл	6,04 \pm 0,32	7,24 \pm 0,39	3,18 \pm 0,15	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,05$
SvO ₂ , %	83,24 \pm 5,82	79,36 \pm 1,09	97,40 \pm 0,22	$p_1 < 0,01; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,05$
PvO ₂ , мм рт.ст.	42,59 \pm 1,37	40,04 \pm 1,03	46,03 \pm 0,72	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,01; p_{1-2} < 0,05$
Примечание: p_1 — значимость различий между показателями подгруппы 1 и группы контроля; p_2 — значимость различий между показателями подгруппы 2 и группы контроля; p_{1-2} — значимость различий между показателями подгрупп 1 и 2.				

При определении взаимного влияния регуляторного белка HIF-1 α на показатели кислородного статуса крови был проведен корреляционный анализ. В подгруппе беременных женщин с бактериальной внебольничной пневмонией (рисунок 2) выявлены средние обратные корреляции в парах HIF-1 α — SvO₂ ($r = -0,49, p < 0,01$), PvO₂ ($r = -0,51, p < 0,01$), тогда как в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией (рисунок 3) сопряженность связей была высокой ($r = (-0,71), p < 0,01$;

($-0,73$), $p < 0,01$ соответственно), что свидетельствовало о напряженности механизмов компенсации нарушений кислородного обмена и развития системной гипоксии.

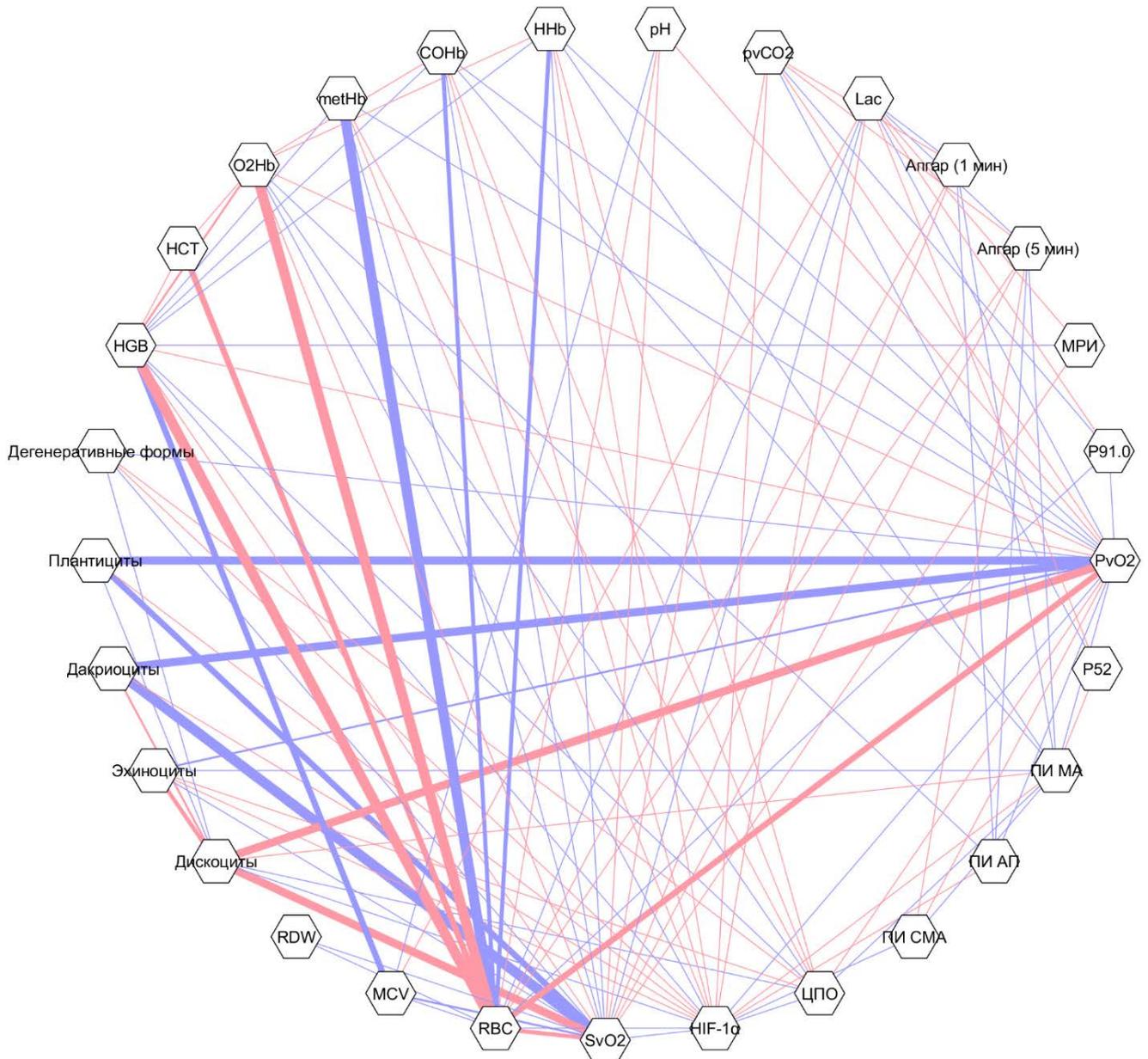


Рисунок 2. Схематическое изображение высокой прямой (с установленным порогом $r > 0,7$) и обратной (с установленным порогом $r < -0,7$), средней прямой (с установленным порогом $r = 0,4-0,69$) и обратной (с установленным порогом $r = (-0,4)-(-0,69)$) корреляции между показателями регуляторного белка HIF-1 α ; параметрами кислородного статуса крови; признаками, характеризующими морфофункциональное состояние эритроцитов и их гемоглобиновой системы; кислотно-основным состоянием крови; доплерометрическими индексами; перинатальными исходами в подгруппе 1. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи. Красным цветом указана прямая корреляционная связь, синим – обратная.

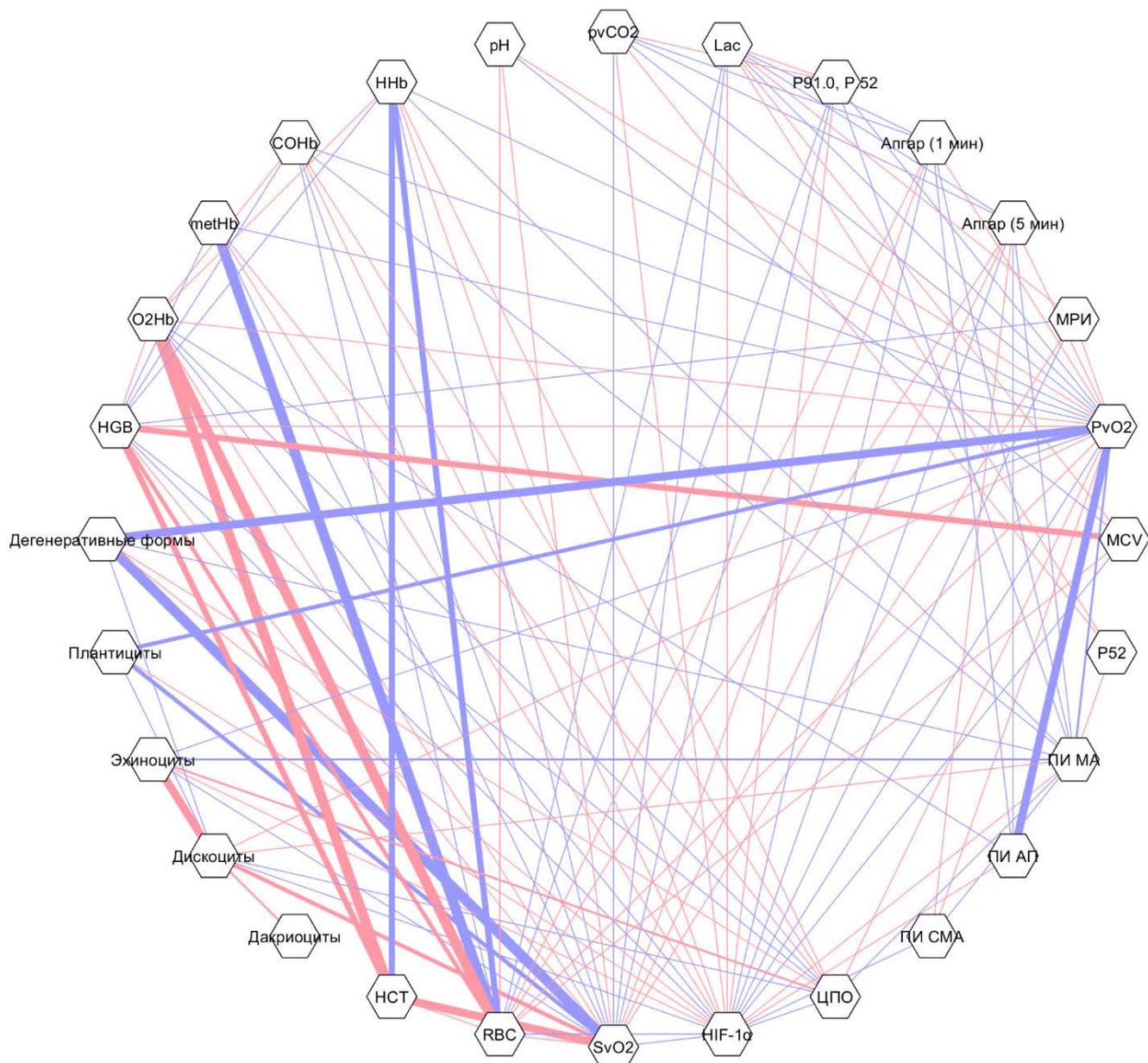


Рисунок 3. Схематическое изображение высокой прямой (с установленным порогом $r > 0,7$) и обратной (с установленным порогом $r < -0,7$), средней прямой (с установленным порогом $r = 0,4-0,69$) и обратной (с установленным порогом $r = (-0,4)-(-0,69)$) корреляции между показателями регуляторного белка HIF-1 α ; параметрами кислородного статуса крови; признаками, характеризующими морфофункциональное состояние эритроцитов и их гемоглобиновой системы; кислотно-основным состоянием крови; доплерометрическими индексами; перинатальными исходами в подгруппе 2. Разная толщина линий отражает силу корреляционной связи. Красным цветом указана прямая корреляционная связь, синим – обратная.

Необходимо отметить, что перенос кислорода кровью в основном происходит эритроцитами, вступая в химическую связь с гемоглобином. Снижение гемоглобина в крови при повышении среднего содержания и концентрации железосодержащих белков в эритроцитах может быть признаком гиперхромной анемии, повышенной гетерогенности и разрушаемости клеток красной крови, возникающей в результате патологического влияния респираторных инфекций, в том числе COVID-19 (Taneri P.E. et al., 2020). С другой стороны, эффективность оксигенации крови, а, следовательно, передача его тканям зависит от функциональной сатурации гемоглобина,

что определяется соотношением основных его фракций. Повышение дисфункциональных фракций гемоглобина (метгемоглобина, карбоксигемоглобина и других), выявляемых при патологических состояниях, свидетельствует о развитии гипоксической анемии (Hare G. et al., 2013; Hare G. et al., 2018). На сегодняшний день отсутствуют исследования по распространенности и патогенезу анемии среди беременных женщин при COVID-19. Недавние исследования показали (Bergamaschi G. et al., 2021), что у женщин с COVID-19 определяется более низкая концентрация гемоглобина, чем у мужчин, и более высокая распространенность умеренной (23 %) и тяжелой анемии (15 %). Согласно другим исследованиям, основными причинами анемии являются воспалительные процессы, вызванные гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL)-6, IL-1, IL-33, интерферона (IFN)- γ , фактора некроза опухоли (TNF)- α (Ganz, T., 2019). Последние оказывают ингибирующее действие на эритроидные клетки-предшественники, что приводит к снижению продолжительности их жизни и эритропоэзу (Swann J.W. et al., 2020; Orsini M. et al., 2019).

В недавних исследованиях показана роль COVID-19 инфекции в появлении большого числа аномальных форм эритроцитов и гиперхромных эритроцитов, эритроцитов с базофильной зернистостью (Berzuini A. et al., 2021). В механизме сниженной деформабельности эритроцитов при COVID-19 инфекции лежит повышение экспрессии мембраносвязанных иммуноглобулинов (Ig) класса G, окислительный стресс и увеличение концентрации внутриклеточного кальция, что усиливает гемолиз (Bouchla A. et al., 2022). Описаны случаи прямого влияния вируса SARS-CoV-2 на гемолиз эритроцитов посредством взаимодействия его шипового белка S1 с CD147 эритроцитов и белком полосы 3 (Cosic I. et al., 2020). Вирусный шиповидный белок и продукты активации комплемента были обнаружены на поверхности клеток эритроцитов у больных COVID-19, что также влияет на реологию эритроцитов, приводя к внутрисосудистому тромбозу и связанному с ним повреждению легких (Lam L.K.M. et al., 2021). Согласно нашим исследованиям (таблица 2), в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией показатели общего гемоглобина (HGB) были ниже в 1,11 раза ($p < 0,05$), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 1,22 раза ($p < 0,001$), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели HGB в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были ниже в 1,1 раза ($p < 0,05$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Таблица 2 — Качественный и количественный состав гемоглобина в крови в исследуемых группах, $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	p
Размер выборки	47	53	40	
HGB, г/л	110,02 \pm 3,07	100,42 \pm 4,30	122,53 \pm 2,22	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,001$; $p_{1-2} < 0,05$
MCH, пг	28,96 \pm 1,41	33,14 \pm 1,82	29,21 \pm 1,41	$p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$; $p_{1-2} < 0,05$
MCHC, г/дл	29,63 \pm 1,01	41,46 \pm 3,93	33,26 \pm 1,99	$p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$
O ₂ Hb, %	80,91 \pm 3,55	77,36 \pm 2,76	96,71 \pm 0,51	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_{1-2} < 0,05$
metHb, %	1,37 \pm 0,09	1,52 \pm 0,11	0,89 \pm 0,04	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_{1-2} < 0,05$
COHb, %	0,78 \pm 0,12	0,95 \pm 0,17	0,58 \pm 0,13	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$
HHb, %	16,93 \pm 3,30	20,17 \pm 2,49	1,82 \pm 0,37	$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_{1-2} < 0,01$

Примечание: p_1 — значимость различий между показателями подгруппы 1 и группы контроля; p_2 — значимость различий между показателями подгруппы 2 и группы контроля; p_{1-2} — значимость различий между показателями подгрупп 1 и 2.

Среднее содержание гемоглобина (МСН) в эритроцитах в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией не изменялось относительно значений группы с неосложненным течением беременности ($p > 0,05$). В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией среднее содержание гемоглобина было выше в 1,14 раза ($p < 0,05$), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении среднее МСН в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией было выше в 1,14 раза ($p < 0,05$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией. Средняя концентрация гемоглобина (МСНС) в эритроцитах в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией значимо не изменялась, в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были выше в 1,25 раза ($p < 0,05$), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели МСНС в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были выше в 1,4 раза ($p < 0,001$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией. При анализе фракционного состава гемоглобина выявлено, что в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией показатели оксигемоглобина (O_2Hb) были ниже в 1,2 раза ($p < 0,001$), метгемоглобина ($metHb$) выше в 1,54 раза ($p < 0,001$), карбоксигемоглобина ($COHb$) — в 1,34 раза ($p < 0,001$), дезоксигемоглобина (HHb) — в 9,3 раза ($p < 0,001$), чем в группе с неосложненным течением беременности. В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией показатели O_2Hb были ниже в 1,25 раза ($p < 0,001$), $metHb$ выше в 1,71 раз ($p < 0,001$), $COHb$ — в 1,64 раза ($p < 0,001$), HHb — в 11,08 раза ($p < 0,001$). При внутригрупповом сравнении показатели O_2Hb в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были ниже в 1,05 раза ($p < 0,05$), показатели $metHb$ выше в 1,11 раза ($p < 0,05$), $COHb$ — в 1,22 раза ($p < 0,001$), а HHb — в 1,19 раз ($p < 0,01$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Многомерные корреляционные взаимосвязи в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией представлены на рисунке 2, в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией – на рисунке 3.

С целью дальнейшей оценки закономерностей развития системной гипоксии нами проводился сравнительный анализ показателей эритроцитов (таблица 3) и их морфологических форм (таблица 4).

В подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией общее количество эритроцитов (RBC) было ниже в 1,1 раза ($p < 0,05$), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 1,35 раза ($p < 0,001$), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели RBC в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были ниже в 1,23 раза ($p < 0,001$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Показатели гематокрита (HCT) в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией статистически значимо не отличались ($p > 0,05$), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были в 1,48 раза ($p < 0,001$) ниже, чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели HCT в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были ниже в 1,47 раза ($p < 0,001$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Показатели среднего объема эритроцитов (MCV) в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией были выше в 1,1 раза ($p < 0,05$), а в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией ниже в 1,06 раза ($p < 0,05$), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели MCV в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были в 1,18 раза ниже ($p < 0,05$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Таблица 3 — Показатели эритроцитов крови в исследуемых группах, $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	p
Размер выборки	47	53	40	
RBC, $10^{12}/л$	$3,81 \pm 0,25$	$3,11 \pm 0,29$	$4,20 \pm 0,18$	$p_1 < 0,05; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,001$
HCT, %	$37,17 \pm 1,57$	$25,01 \pm 3,33$	$37,01 \pm 2,70$	$p_1 > 0,05; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,001$
MCV, фл	$97,73 \pm 3,66$	$80,24 \pm 3,54$	$88,00 \pm 2,76$	$p_1 < 0,05; p_2 < 0,05; p_{1-2} < 0,001$
RDW, %	$16,40 \pm 1,34$	$17,07 \pm 1,01$	$12,18 \pm 1,76$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} > 0,05$
Примечание: p_1 — значимость различий между показателями подгруппы 1 и группы контроля; p_2 — значимость различий между показателями подгруппы 2 и группы контроля; p_{1-2} — значимость различий между показателями подгрупп 1 и 2.				

Таблица 4 — Показатели морфометрии эритроцитов в исследуемых группах, $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	p
Размер выборки	47	53	40	
Дискоциты, %	$75,56 \pm 1,21$	$70,05 \pm 1,17$	$86,70 \pm 1,31$	$p_1 < 0,05; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,05$
Эхиноциты, %	$4,95 \pm 0,22$	$5,66 \pm 0,10$	$2,77 \pm 1,07$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,05$
Платициты, %	$9,24 \pm 0,45$	$9,31 \pm 0,57$	$4,40 \pm 0,74$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} > 0,05$
Дакриоциты, %	$2,39 \pm 0,10$	$2,38 \pm 0,30$	$1,30 \pm 0,09$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} > 0,05$
Дегенеративные, %	$10,85 \pm 0,54$	$12,60 \pm 0,55$	$4,83 \pm 0,51$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,05$
Примечание: p_1 — значимость различий между показателями подгруппы 1 и группы контроля; p_2 — значимость различий между показателями подгруппы 2 и группы контроля; p_{1-2} — значимость различий между показателями подгрупп 1 и 2.				

Показатель варибельности эритроцитов по объёму (RDW), характеризующий степень выраженности анизоцитоза, в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией был выше в 1,28 раза ($p < 0,001$), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 1,4 раза ($p < 0,001$), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении различий в показателях RDW выявлено не было ($p > 0,05$).

При анализе морфометрических показателей эритроцитов в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией количество дискоцитов было ниже в 1,15 раза ($p < 0,05$), в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 1,24 раза ($p < 0,001$), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели дискоцитов в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были ниже в 1,1 раза ($p < 0,05$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией.

Гетерогенность морфологических форм эритроцитов в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией характеризовалась увеличением показателей их обратимых клеточных форм — эхиноцитов и платицитов (плоские клеточные формы) и необратимых форм — дакриоцитов (каплевидные) и дегенеративных соответственно в 1,79 ($p < 0,001$), 2,10 раза ($p < 0,001$), 1,84 ($p < 0,001$) и 2,25 раза ($p < 0,001$) относительно

группы с неосложненным течением беременности. В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией увеличение количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и дегенеративных форм было более выражено и происходило соответственно в 2,04 раза ($p < 0,001$), 2,12 раза ($p < 0,001$), 1,83 раза ($p < 0,001$) и 2,61 раза ($p < 0,001$) относительно группы с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией выявлено увеличение количества эритроцитов и дегенеративных форм эритроцитов более чем в 1,15 раза ($p < 0,05$) относительно показателей в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией. По показателям лейкоцитов и тромбоцитов значимых изменений выявлено не было ($p > 0,05$).

Полученные результаты указывали на более выраженную структурную неоднородность циркулирующих эритроцитов в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией относительно подгруппы с бактериальной формой заболевания, что свидетельствовало о меньшей их устойчивости к повреждению и повышенному гемолизу, нарушению микроциркуляции и развитию гипоксии.

Доказательством снижения морфологической устойчивости эритроцитов, обусловленной структурными нарушениями мембраны, явилось увеличение расчетных индексов трансформации в исследуемых группах (таблица 5).

Таблица 5 — Показатели индексов трансформации эритроцитов в исследуемых группах, $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	p
Размер	47	53	40	
ИТ	$0,363 \pm 0,017$	$0,427 \pm 0,021$	$0,153 \pm 0,013$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,01$
ИОТ	$0,188 \pm 0,011$	$0,214 \pm 0,017$	$0,083 \pm 0,009$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,01$
ИНОТ	$0,175 \pm 0,013$	$0,214 \pm 0,015$	$0,071 \pm 0,007$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,05$
Примечание: p_1 — значимость различий между показателями подгруппы 1 и группы контроля; p_2 — значимость различий между показателями подгруппы 2 и группы контроля; p_{1-2} — значимость различий между показателями подгрупп 1 и 2.				

В подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией индекс трансформации, индекс обратимой и необратимой трансформации был выше в 2,37 раза ($p < 0,001$), 2,26 раза ($p < 0,001$) и 2,46 раза, в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — в 2,79 раза ($p < 0,001$), в 2,56 раза ($p < 0,001$) и в 3 раза ($p < 0,001$), чем в группе с неосложненным течением беременности соответственно. При внутригрупповом сравнении в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией индекс трансформации (ИТ), индекс обратимой (ИОТ) и необратимой трансформации (ИНОТ) был выше в 1,18 раза ($p < 0,01$), в 1,14 раза ($p < 0,05$) и в 1,22 раза ($p < 0,01$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией соответственно. Значения индекса необратимой трансформации в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией превышали расчетные показатели индекса обратимой трансформации эритроцитов в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией в 1,17 раза ($p < 0,01$), что снижало эритроцитарную стойкость и повышало риск патологического гемолиза клеток красной крови.

Многомерные взаимосвязи между регуляторным звеном, представленным HIF-1 α , и признаками, характеризующими функциональное состояние эритроцитов и их гемоглобиновой системы в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией представлены на рисунке 2, в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией — на рисунке 3.

Обобщая результаты, можно заключить, что у беременных женщин с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией имеются существенные различия в количестве эритроцитов и их внутривидовой гетерогенности, характеризующиеся уменьшением количества дискоцитов, их объема (микроцитоз), увеличением числа обратимых (эхиноциты) и необратимых (дегенеративные) функционально неустойчивых форм, как показателей повышенной разрушаемости клеток и дисбаланса кислородного обмена. При бактериальной форме внебольничной пневмонии характерным морфологическим признаком нарушения эритроидного клеточного звена является тенденция к макроцитозу, эхиноцитоз и увеличение количества необратимых дегенеративных форм эритроцитов, что нарушает кислородный обмен.

Кислотно-щелочное состояние крови и метаболические изменения у беременных с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии

Следует отметить, что регуляция сродства гемоглобина к кислороду и повышение диссоциации его оксигенированной формы осуществляется кислотно-основным балансом крови через регуляцию уровня pH и парциального напряжения углекислого газа, буферных оснований и лактата. Изменение этих показателей при патологических состояниях может свидетельствовать о нарушении доставки и утилизации кислорода не только на локальном, но и системном уровне.

В подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией значимых различий в показателях pH и парциального напряжения углекислого газа крови ($PvCO_2$) относительно группы с неосложненным течением беременности выявлено не было ($p > 0,05$ соответственно), тогда как дефицит буферных оснований (BE), увеличивался в 1,4 раза ($p < 0,001$), что свидетельствовало о неустойчивости гомеостатических механизмов регуляции кислотно-основного состояния (таблица 6).

Таблица 6 — Показатели кислотно-основного состояния в крови у беременных исследуемых групп, $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	<i>p</i>
Размер выборки	47	53	40	
pH	$7,374 \pm 0,017$	$7,360 \pm 0,025$	$7,392 \pm 0,010$	$p_1 > 0,05; p_2 < 0,05; p_{1-2} > 0,05$
$PvCO_2$, мм рт. ст.	$37,52 \pm 0,99$	$42,12 \pm 1,11$	$38,61 \pm 0,36$	$p_1 > 0,05; p_2 < 0,05; p_{1-2} < 0,05$
BE, ммоль/л	$-2,09 \pm 0,24$	$-3,77 \pm 0,87$	$-1,49 \pm 0,22$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,001$
Лас, ммоль/л	$1,94 \pm 0,53$	$2,42 \pm 0,46$	$0,85 \pm 0,29$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,001$
Примечание: p_1 — значимость различий между показателями подгруппы 1 и группы контроля; p_2 — значимость различий между показателями подгруппы 2 и группы контроля; p_{1-2} — значимость различий между показателями подгрупп 1 и 2.				

Показатели лактата также были выше в 2,28 раза ($p < 0,001$), чем в группе с неосложненным течением беременности, что указывало на ацидотический характер метаболических нарушений. В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией показатели pH были ниже ($p < 0,05$), $PvCO_2$ и BE были выше в 1,1 раза ($p < 0,05$) и в 2,53 раза ($p < 0,001$), показатели лактата — в 2,85 раза ($p < 0,001$), чем в группе с неосложненным течением беременности, что свидетельствовало о развитии смешанного респираторного и метаболического ацидоза. При внутригрупповом

сравнении показатели рН в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией значимо не изменялись, показатели PvCO₂, BE и лактата были выше в 1,12 раза ($p < 0,05$), в 1,8 раза ($p < 0,001$) и в 1,25 раза ($p < 0,001$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией, свидетельствующее о нарастании степени респираторных и метаболических нарушений за счет лактат-ацидоза и накопления CO₂.

Многомерные взаимосвязи между морфологическими параметрами эритроцитов, кислородным статусом и кислотно-основным состоянием крови в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией представлены на рисунке 2, в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией – на рисунке 3.

Согласно полученным результатам, у беременных женщин с бактериальной внебольничной пневмонией явления ацидоза носят преимущественно компенсированный метаболический характер, в то время как при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии ацидоз — смешанный, обусловлен метаболическими и респираторными изменениями, поддерживающими развитие гипоксемии и системной гипоксии, что определяет тяжесть нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса с последствиями для плода и новорожденных.

Особенности гемодинамики фетоплацентарного комплекса у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии в третьем триместре беременности

По данным скринингового обследования женщин в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией нарушения доплерометрических показателей гемодинамики фетоплацентарного комплекса выявлялись у 49 (92,45 %) исследуемых женщин, что в 4,15 раза (ДИ 95 %: 2,16–7,95) чаще, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией (55,32 %) (таблица 7). Одностороннее нарушение маточно-плацентарной перфузии, соответствующее хронической плацентарной недостаточности IA степени тяжести, одинаково часто выявлялось в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией и в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией соответственно у 19 (40,42 %) и у 24 (45,28 %) исследуемых женщин ($p > 0,05$). Одностороннее нарушение плодово-плацентарной перфузии, соответствующее хронической плацентарной недостаточности IB степени тяжести, выявлялось у 17 (32,07 %) исследуемых женщин в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, что в 1,53 раза (ДИ 95 %: 1,18–1,99) чаще, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией (14,89 %). Одновременное нарушение маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока (II степень хронической плацентарной недостаточности) было выявлено в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией у 9 (16,98 %) исследуемых женщин.

Таблица 7 — Частота и тяжесть хронической плацентарной недостаточности в исследуемых подгруппах

Характеристики		1 подгруппа		2 подгруппа		<i>p</i>
Размер выборки		47		53		
Хроническая плацентарная недостаточность	IA	абс	%	абс	%	$p > 0,05$
			19	40,42	24	
	IB	7	14,89	17	32,07	$p < 0,05$
	II	0	0	9	16,98	$p > 0,05$
	Всего	26	55,32	49	92,45	$p < 0,05$
Примечание: <i>p</i> — значимость различий между показателями в подгруппах 1 и 2.						

Количественные значения доплерометрических индексов, характеризующих фетоплацентарный кровоток (таблица 8), в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией были следующими: показатели пульсационного индекса в маточных артериях были выше в 1,24 раза ($p < 0,001$), в артерии пуповины — в 1,1 раза ($p < 0,05$), в средней мозговой артерии — значимо не изменялись относительно группы с неосложненным течением беременности. Показатели cerebro-плацентарного отношения (ЦПО) были ниже в 1,17 раза ($p < 0,05$), чем в группе с неосложненным течением беременности.

Таблица 8 — Гемодинамические показатели фетоплацентарного комплекса в исследуемых группах, $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа		2 подгруппа	Группа контроля	p
	МА	АП	СМА		
ПИ	МА	$0,77 \pm 0,05$	$0,86 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,03$	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,01$
	АП	$0,99 \pm 0,03$	$1,07 \pm 0,04$	$0,90 \pm 0,02$	$p_1 < 0,05; p_2 < 0,05; p_{1-2} > 0,05$
	СМА	$1,84 \pm 0,05$	$1,66 \pm 0,04$	$1,99 \pm 0,06$	$p_1 > 0,05; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,05$
ЦПО	$1,91 \pm 0,07$		$1,62 \pm 0,07$	$2,24 \pm 0,06$	$p_1 < 0,05; p_2 < 0,001; p_{1-2} < 0,05$

Примечание: p_1 — значимость различий между показателями подгруппы 1 и группы контроля; p_2 — значимость различий между показателями подгруппы 2 и группы контроля; p_{1-2} — значимость различий между показателями подгрупп 1 и 2.

Показатели пульсационного индекса в маточных артериях в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были выше в 1,39 раза ($p < 0,001$), в артерии пуповины — в 1,19 раза ($p < 0,05$), в средней мозговой артерии ниже в 1,2 раза ($p < 0,001$), чем в группе с неосложненным течением беременности. Показатели cerebro-плацентарного отношения были ниже в 1,38 раза ($p < 0,001$), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели пульсационного индекса в маточных артериях в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были выше в 1,12 раза ($p < 0,05$), в артерии пуповины — значимо не изменялись ($p > 0,05$), в средней мозговой артерии были ниже в 1,11 раза ($p < 0,05$), cerebro-плацентарного отношения — в 1,18 раза ($p < 0,05$) относительно подгруппы с бактериальной внебольничной пневмонией. Следовательно, формируемый в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией дефицит маточного кровотока приводит к выраженной разбалансировке компенсаторно-приспособительных возможностей плодово-плацентарного комплекса и централизации кровообращения плода в условиях снижения плацентарной перфузии, что осложняет течение перинатального периода и приводит к развитию хронической внутриутробной гипоксии плода и задержке роста плода.

В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией хроническая внутриутробная гипоксия плода выявлялась у 49 (92,45 %) исследуемых женщин, что в 4,15 раза (ДИ 95 %: 2,16–7,95) чаще, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией (55,32 %). Задержка роста плода I степени была у 15 (28,3 %) исследуемых женщин в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, что в 1,7 раза (ДИ 95 %: 1,31–2,22) чаще, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией (10,64 %) (таблица 9).

Многомерные взаимосвязи между доплерометрическими индексами гемодинамики фетоплацентарного комплекса, параметрами кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией представлены на рисунке 2, в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией – на рисунке 3.

Дальнейший анализ показал, что на развитие компенсированной хронической плацентарной недостаточности (IA степень) в подгруппе 1 в большей степени влияют следующие показатели кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови: HIF-1 α ($r = 0,42, p < 0,05$), RBC ($r = -0,50, p < 0,01$), HGB ($r = -0,52, p < 0,01$), PvO₂ ($r = -0,51, p < 0,01$), PvCO₂ ($r = -0,63, p < 0,01$), Lac ($r = 0,50, p < 0,01$). На развитие компенсированных нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса IB степени в подгруппе 2 влияют: HIF-1 α ($r = 0,53, p < 0,01$), RBC ($r = -0,52, p < 0,01$), HGB ($r = -0,54, p < 0,01$), PvO₂ ($r = -0,53, p < 0,01$), PvCO₂ ($r = 0,65, p < 0,01$), Lac ($r = 0,52, p < 0,01$), на развитие субкомпенсированной формы нарушений II степени — HIF-1 α ($r = 0,51, p < 0,01$), PvO₂ ($r = -0,54, p < 0,01$), PvCO₂ ($r = 0,66, p < 0,01$).

Таблица 9 — Частота и структура осложнений беременности в исследуемых подгруппах

Характеристики	1 подгруппа		2 подгруппа		<i>p</i>
	абс	%	абс	%	
Размер выборки	47		53		
Частота	абс	%	абс	%	
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	26	55,32	49	92,45	$p < 0,05$
Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери ОЗ6.5	5	10,64	15	28,30	$p < 0,05$
Примечание: <i>p</i> — значимость различий между показателями в подгруппах 1 и 2.					

Таким образом, у женщин с бактериальной внебольничной пневмонией снижение маточного кровотока в условиях дисбаланса кислородного обмена ассоциировано с адаптационной трансформацией плодово-плацентарного кровообращения в условиях кислородной недостаточности, что проявляется снижением плацентарной перфузии и связанных с ней нарушений состояния плода. У женщин с вирусной (COVID-19) пневмонией формируется дефицит маточного кровотока как результат нарушения функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях системной гипоксии, что приводит к централизации кровообращения плода, увеличению перинатального риска (хронической внутриутробной гипоксии, задержке роста плода).

Состояние новорождённых у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии

При анализе состояния новорожденных детей в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией изменений в показателях массо-ростового индекса относительно группы с неосложненным течением беременности выявлено не было ($p > 0,05$). В подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией показатели массо-ростового индекса были ниже в 1,1 раза ($p < 0,05$), чем в группе с неосложненным течением беременности. При внутригрупповом сравнении показатели массо-ростового индекса в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией были в 1,1 раза ниже ($p < 0,05$), чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией (таблица 10).

Баллы по шкале Апгар на 1 минуте были ниже в 1,1 раза ($p < 0,05$) и в 1,16 раза ($p < 0,05$) соответственно в подгруппах с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, чем в группе с неосложненным течением беременности. На 5 минуте показатели были ниже в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией в 1,1 раза ($p < 0,05$), чем в группе с неосложненным течением беременности, в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией значимых изменений выявлено не было ($p > 0,05$). При внутригрупповом сравнении баллы по шкале Апгар на 1 и на 5 минуте значимо не различались в подгруппах с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией ($p > 0,05$ соответственно).

Таблица 10 — Оценка по шкале Апгар и показатели массо-ростового индекса у новорождённых в исследуемых группах женщин, $M \pm SD$

Показатель	1 подгруппа	2 подгруппа	Группа контроля	<i>p</i>
Размер выборки	47	53	40	
МРИ, г/см	63,64 ± 2,91	59,00 ± 2,05	65,20 ± 3,03	$p_1 > 0,05; p_2 < 0,05; p_{1-2} < 0,05$
Апгар на 1 мин, балл	7,94 ± 0,30	7,40 ± 0,23	8,55 ± 0,50	$p_1 < 0,05; p_2 < 0,05; p_{1-2} > 0,05$
Апгар на 5 мин, балл	8,79 ± 0,46	8,26 ± 0,39	9,07 ± 0,27	$p_1 > 0,05; p_2 < 0,05; p_{1-2} > 0,05$
Примечание: p_1 — значимость различий между показателями подгруппы 1 и группы контроля; p_2 — значимость различий между показателями подгруппы 2 и группы контроля; p_{1-2} — значимость различий между показателями подгрупп 1 и 2.				

В структуре заболеваний (таблица 11) у 27 (50,94 %) новорожденных в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией выявлены нарушения церебрального статуса (ишемия мозга), что в 2,11 раза (ДИ 95 %: 1,63–2,74) выше, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией — у 7 (14,89 %) новорожденных. Внутрижелудочковые кровоизлияния выявлены у 7 (13,21 %) новорожденных в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, что в 1,98 раза (ДИ 95 %: 1,61–2,45) выше, чем в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией — у одного новорожденного.

Таблица 11 — Частота и структура заболеваний у новорожденных от женщин исследуемых подгрупп

Характеристики	1 подгруппа		2 подгруппа		<i>p</i>
	абс	%	абс	%	
Размер выборки	47		53		
Частота	абс	%	абс	%	
Ишемия мозга Р.91.0	7	14,89	27	50,94	$p < 0,05$
Внутрижелудочковые кровоизлияния Р.52	1	2,13	7	13,21	$p < 0,05$
Примечание: <i>p</i> — значимость различий между показателями в подгруппах 1 и 2.					

Корреляционный анализ между перинатальными исходами (оценка по шкале Апгар, массо-ростовой индекс, заболевания раннего неонатального периода), параметрами кислородного обмена и кислотно-основного состояния крови у женщин в исследуемых подгруппах выявил значимую зависимость, которая в подгруппе с бактериальной внебольничной пневмонией представлена на рисунке 2, в подгруппе с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией – рисунке 3.

На основании полученных результатов, можно заключить, что осложнения раннего неонатального периода, а, именно, риск развития ишемии мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний выше у новорожденных от матерей с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, чем пневмонией, вызванной бактериальной инфекцией, и может быть связан с системной гипоксией и тяжестью гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса.

Молекулярные предикторы в прогнозе нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии

Выявление молекулярных предикторов нарушения гемодинамики фетоплацентарного комплекса в условиях системной гипоксии и развития хронической плацентарной недостаточности, определяющей риск осложнений раннего

перинатального и антенатального периода у женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии, проводилось с помощью многофакторного анализа, включающего дискриминантный и ROC анализы. Результатом дискриминантного анализа явилось построение канонических дискриминантных функций, которые включают поиск значимых показателей и включение их в дискриминантные уравнения, позволяющие с высокой точностью описывать патогенетически значимые различия в кислородном статусе и закономерностях его нарушения, лежащих в основе формирования гипоксемии и системной гипоксии и ее последствий — гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии. Дискриминантный метод позволяет учитывать изменчивость выявленных факторов по значениям их коэффициентов, отражающих вклад в достоверность прогноза гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности. В ходе анализа проводилось установление канонических дискриминантных функций для каждой отдельно взятой беременной женщины в исследуемых подгруппах. Полученные модульные значения центроидов, позволили отнести каждую анализируемую беременную женщину в соответствующую группу риска по развитию нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса и хронической плацентарной недостаточности. При выполнении пошагового дискриминантного анализа были отобраны 5 переменных, которые максимально точно характеризовали возможные различия между группой неосложненного течения беременности и подгруппами с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, среди них гипоксический фактор — HIF-1 α ($p < 0,001$), обратимые формы эритроцитов — дискоциты ($p < 0,001$), продукт клеточного метаболизма — лактат (Lac) ($p < 0,001$) и доплерометрические индексы — пульсационный индекс артерии пуповины (ПИ АП) ($p < 0,001$), церебро-плацентарное отношение (ЦПО) ($p < 0,001$). Расчетные переменные при пошаговом анализе имели высокие дискриминантные свойства, которые характеризовались минимальным значением лямбды (λ)-Уилкса, составившим 0,002 при дискриминантной функции F_1 (95,122) = 838,418 ($p < 0,001$) и 0,193 при дискриминантной функции F_2 (4,180) = 222,058 ($p < 0,001$). Классификационная способность дискриминантных возможностей моделей, основанная на наиболее значимых переменных, используемых для прогноза гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в условиях системной гипоксии и развития хронической плацентарной недостаточности в подгруппах с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией, составила 100 %. Разработанные канонические дискриминантные функции статистически значимо разделяли исследуемые группы. Первая дискриминантная функция (F_1) имела наибольшие различия по анализируемым показателям, о чем свидетельствовали высокие значения канонической корреляции (R) равные 0,995 ($p < 0,00901$) и 95,8 % общих дискриминантных возможностей. Вторая функция (F_2) имела средние значения R равные 0,898 ($p < 0,0001$) и 4,2 % общих дискриминантных возможностей, что также не исключало возможности ее использования в прогнозе гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности.

Ниже представлены искомые канонические дискриминантные функции (F_{1-2}), распределенные согласно вычисленным коэффициентам:

$$F_1 = -103,749 - 2,106 \times \text{HIF-1}\alpha + 1,282 \times \text{дискоциты} + 2,386 \times \text{Lac} + 17,263 \times \text{ПИ АП} - 1,333 \times \text{ЦПО}, \text{ где } -103,749 \text{ — константа.}$$

$$F_2 = -74,182 + 0,665 \times \text{HIF-1}\alpha + 0,858 \times \text{дискоциты} - 0,889 \times \text{Lac} + 35,885 \times \text{ПИ АП} - 14,847 \times \text{ЦПО}, \text{ где } -74,182 \text{ — константа.}$$

Полученные результаты позволяют интерпретировать канонические дискриминантные функции относительно их роли в отнесении беременных женщин в группы риска по развитию гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса в условиях системной гипоксии и хронической плацентарной недостаточности. Согласно полученным данным, функция F_1 имеет наибольшую абсолютную корреляцию с показателями HIF-1 α (-0,534), дискоцитов (0,597) и лактатом (-0,347): чем ниже значения гипоксического фактора HIF-1 α и лактата в крови и выше процентное содержание дискоцитов, тем выше вероятность развития беременности без осложнений. Функция F_2 наиболее тесно связана с показателями ЦПО (-0,636), ПИ АП (0,471) и HIF-1 α (0,453): чем ниже значения индекса ЦПО и выше ПИ АП и HIF-1 α , тем выше вероятность развития гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и хронической плацентарной недостаточности.

Таким образом, проведенный анализ показал, что беременные женщины в подгруппах с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией различались между собой по искомым дискриминантным показателям.

Беременные женщины с неосложненным течением беременности отличались от беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии по следующим показателям — HIF-1 α , дискоциты и лактат. Подгруппы беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии значимо отличались по показателям HIF-1 α , ЦПО и ПИ АП. На основании результатов можно заключить, что выявленные дискриминантные показатели прогностически значимы и могут считаться предикторами гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии.

Для более эффективной реализации патогенетического принципа оценки общих дискриминантных функций в прогнозировании гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса и развития хронической плацентарной недостаточности при внебольничной пневмонии бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии, был проведен ROC-анализ.

Согласно результатам ROC-анализа, для подгруппы с бактериальной внебольничной пневмонией максимальная площадь под кривой была для следующих переменных (расположены по убыванию): лактат (0,792, $p < 0,001$), дискоциты (0,736, $p < 0,001$) и ПИ АП (0,702, $p < 0,001$), что указывает на среднее качество модели. Для лактата оптимальной точкой отсечения является показатель чувствительности равный 100 % и специфичности 66,7 %, для дискоцитов — показатель чувствительности 100 % и специфичности 58,1 %, для ПИ АП — показатель чувствительности 97,9 % и специфичности 54,8 %. Для подгруппы с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией максимальная площадь под кривой была для следующих переменных (расположены по убыванию): HIF-1 α (0,994, $p < 0,001$), ПИ АП (0,984, $p < 0,001$) и лактат (0,867, $p < 0,001$), что указывает на хорошее качество прогностической модели. Для HIF-1 α оптимальной точкой отсечения является показатель чувствительности равный 100 % и специфичности 95,4 %, для ПИ АП — показатель чувствительности 100 % и специфичности 58,6 %, для лактата — показатель чувствительности 100 % и специфичности 57,8 %.

Таким образом, проведенный многофакторный анализ показал возможность использования определения показателей регуляторного белка HIF-1 α , обратимых форм эритроцитов — дискоцитов, продукта клеточного метаболизма и выраженности окислительных процессов — лактата и доплерометрических индексов — пульсационного индекса артерии пуповины и церебро-плацентарного отношения в диагностически-прогностическом мониторинге беременных женщин с внебольничной

пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии по риску развития хронической плацентарной недостаточности.

На основании выявленных закономерностей нарушения кислородного статуса крови и гемодинамических нарушений фетоплацентарного комплекса была разработана патогенетическая модель развития хронической плацентарной недостаточности, представленная на рисунке 4.

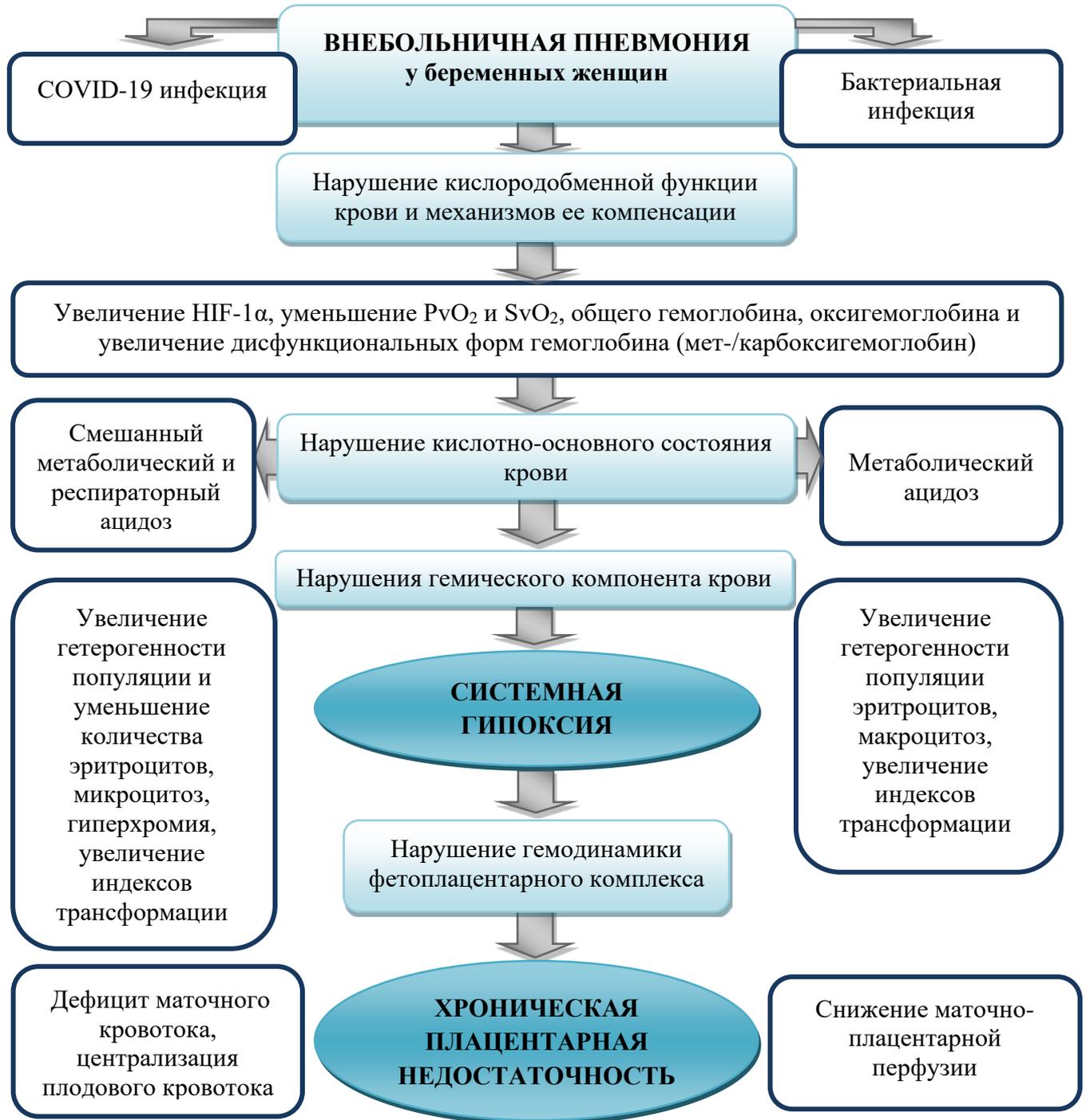


Рисунок 4. Патогенетическая модель развития хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения кислородного статуса крови у беременных женщин со среднетяжелым течением внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности зависят от этиологии заболевания и характеризуются уменьшением показателей насыщения и парциального напряжения кислородом крови, увеличением содержания гипоксического фактора HIF-1 α , более выраженным при вирусной (COVID-19) инфекции, чем бактериальной форме заболевания, свидетельствующем о напряженности механизмов компенсации нарушений кислородного обмена и развитии гипоксии.

2. У беременных женщин со среднетяжелым течением внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности усиливаются гетерогенные и полифункциональные свойства системы гемоглобина, характеризующиеся в более значимом при вирусной (COVID-19) инфекции, чем при бактериальной форме заболевания, уменьшении общего количества гемоглобина и его оксигенированной формы, увеличении дезоксигемоглобина и количества дисфункциональных форм гемоглобина (метгемоглобина, карбоксигемоглобина), ограничивающих транспорт и доставку кислорода. У беременных женщин с вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией выявлена гиперхромия эритроцитов, что увеличивает риск гемолиза.

3. У беременных женщин со среднетяжелым течением вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности имеются существенные различия в количестве эритроцитов и их внутривидовой гетерогенности, характеризующиеся уменьшением количества дискоцитов, их объёма (микроцитоз), увеличением числа обратимых (эхиоциты) и необратимых (дегенеративные) функционально неустойчивых форм, индексов трансформации как показателей повышенной разрушаемости клеток красной крови и дисбаланса кислородного обмена. При бактериальной форме внебольничной пневмонии характерным морфологическим признаком нарушения эритроидного клеточного звена является тенденция к макроцитозу, эхиоцитоз и увеличение количества необратимых дегенеративных форм эритроцитов, что нарушает кислородный обмен.

4. У беременных женщин со среднетяжелым течением бактериальной внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности явления ацидоза носят преимущественно компенсированный метаболический характер (дефицит буферных оснований, повышение лактата), в то время как при вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонии ацидоз — смешанный, обусловлен метаболическими (уменьшение pH, дефицит буферных оснований, повышение лактата) и респираторными изменениями (увеличение парциального напряжения CO₂), что усиливает проявления гипоксии.

5. У женщин со среднетяжелым течением бактериальной внебольничной пневмонии в третьем триместре беременности снижение маточного кровотока в условиях дисбаланса кислородного обмена ассоциировано с адаптационной трансформацией плодово-плацентарного кровообращения в условиях кислородной недостаточности, что проявляется снижением плацентарной перфузии и связанных с ней нарушений состояния плода. У женщин с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией формируется дефицит маточного кровотока как результат нарушения функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях системной гипоксии, что приводит к централизации кровообращения плода, увеличивающего перинатальный риск (ишемия мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния).

6. Проведенный дискриминантный и ROC-анализ показал возможность использования молекулярных предикторов — HIF-1 α , обратимых форм эритроцитов — дискоцитов, лактата, доплерометрических индексов — пульсационного индекса артерии пуповины и церебро-плацентарного отношения в диагностически-прогностическом

мониторинге беременных женщин с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии по риску развития хронической плацентарной недостаточности.

Практические рекомендации

Разработанные модели могут быть включены в диагностически-прогностический мониторинг беременных женщин с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией по развитию хронической плацентарной недостаточности с целью оказания своевременных лечебных мероприятий.

Может быть рекомендован для внедрения в профильные медицинские учреждения способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией (патент РФ № 2772906).

Список печатных работ по теме диссертации

Публикации в системе Web of Science

1. Abuldinov, A.S. Features of acute respiratory viral infections in pregnant women / V.P. Kolosov, I.A. Andrievskaya, I.V. Zhukovets, T.E. Talchenkova, K.V. Bereza, A.S. Abuldinov // *European Respiratory Journal*. — 2020. — Vol. 56. — P. 2384.

2. Abuldinov, A.S. Gas exchange and acid-base balance of blood of pregnant women with community-acquired pneumonia / I.A. Andrievskaya, I.V. Zhukovets, A.S. Abuldinov, K.S. Lyazgiyan, N.A. Smirnova // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2021. — Vol. 203. — P. A3875.

3. Abuldinov, A.S. Factors that aggravate the course of pneumonia in pregnant women / I.A. Andrievskaya, I.V. Zhukovets, N.A. Smirnova, A.S. Abuldinov, K.S. Lyazgiyan // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2021. — Vol. 203. — P. A3874.

4. Abuldinov, A.S. Changes in Uterine, Umbilical and Fetal Cerebral Blood Flow in Pregnant Women with Exacerbation of Chronic Simple Bronchitis Associated with Cytomegalovirus Infection / I.N. Gorikov, I.A. Andrievskaya, V.P. Kolosov, N.A. Ishutina, A.S. Abuldinov // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2021. — Vol. 203. — P. A3915.

5. Abuldinov, A.S. The clinical course of community-acquired pneumonia caused by SARS-COV-2 in pregnant women / I.A. Andrievskaya, I.V. Zhukovets, N.A. Smirnova, O.V. Demura, A.S. Abuldinov, K.S. Lyazgian, V.P. Kolosov // *European Respiratory Journal*. — 2021. — Vol. 58, №S65. — P. 287.

6. Abuldinov, A.S. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-COV-2 / I.A. Andrievskaya, I.V. Zhukovets, N.A. Smirnova, O. V. Demura, A.S. Abuldinov, K.S. Lyazgian, V.P. Kolosov // *European Respiratory Journal*. — 2021. — Vol. 58, №S65. — P. 444.

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Абулдинов, А.С. Особенности кислородтранспортной функции крови у беременных с внебольничной пневмонией / А.С. Абулдинов // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2020. — №75. — С. 126-136.

2. Абулдинов, А.С. Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с внебольничными пневмониями бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии / А.С. Абулдинов, И.А. Андриевская // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2022. — № 83. — С. 59-65.

3. Абулдинов, А. С. Клинические показатели красной крови у беременных с бактериальной и COVID-19-ассоциированной внебольничными пневмониями /

А.С. Абулдинов, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2022. — №84. — С. 70-76.

Публикации в иных журналах

1. Абулдинов, А. С. Особенности течения внебольничной пневмонии у беременных / А.С. Абулдинов // Молодежь XXI века: шаг в будущее: материалы XXI региональной научно-практической конференции: в 4 т. (Благовещенск, 20 мая 2020 года) / Дальневосточный государственный аграрный университет. — Благовещенск, 2020. — С. 36-37.

2. Абулдинов, А. С. Показатели оксиметрии и кислотно-основного состояния крови у беременных с внебольничной пневмонией, вызванных бактериальной инфекцией и SARS-COV-2 / А.С. Абулдинов, И.А. Андриевская, К.С. Лязгиян // Материалы IX Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. академика РАН В.П. Колосова. — Благовещенск, 2021. — С. 47-51.

3. Абулдинов, А.С. Оценка и корреляционный анализ параметров оксиметрии и маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики у беременных во втором и третьем триместрах беременности с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (SARS-CoV-2) этиологии / А.С. Абулдинов // Наука и практика в медицине. Сборник материалов всероссийского образовательного форума / отв. ред. С.В. Ходус. — Благовещенск, 2022. — С. 132-136.

Патенты на изобретения Российской Федерации

1. Пат. № 2772906 Рос. Федерация. Способ прогнозирования анемии беременных с COVID-19 пневмонией / Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л., Абулдинов А.С., Лязгиян К.С., Жуковская О.В.; опубл. 26.05.2022.

Список основных сокращений

АП — артерии пуповины	Лас — лактат
ВП — внебольничная пневмония	МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах
ИНОТ — индекс необратимой трансформации	МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
ИОТ — индекс обратной трансформации	MCV — средний объём эритроцитов
ИТ — индекс трансформации	MetHb — метгемоглобин
КАК — клинический анализ крови	O ₂ Hb — оксигемоглобин
МА — маточные артерии	PvCO ₂ — парциальное напряжение углекислого газа в венозной крови
ПИ — пульсационный индекс	PvO ₂ — парциальное напряжение кислорода в венозной крови
СМА — средняя мозговая артерия	RBC — общее количество эритроцитов в крови
УЗИ — ультразвуковое исследование	RDW — вариабельность эритроцитов по объёму
ЦПО — церебро-плацентарное отношение	SvO ₂ — насыщение гемоглобина венозной крови кислородом
ВЕ — дефицит или избыток оснований	
СОHb — карбоксигемоглобин	
HCT — гематокрит	
HGB — гемоглобин	
HHb — дезоксигемоглобин	
HIF-1 α — индуцированный гипоксией фактора 1-альфа	