

Высшая школа общественного здравоохранения

УДК 618.2:578.834.1

На правах рукописи

ЕРКЕНОВА САНДУГАШ ЕРКЕНКЫЗЫ

**Усовершенствование прегравидарной подготовки
у женщин, перенесших COVID-19**

8D10141–Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор,
В.Н.Локшин

Зарубежный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор,
И.А.Жабченко
(заведующая отделением патологии
беременности и родов ГУ «Всеукраинский
центр материнства и детства НАМН Украины»,
Киев)

Республика Казахстан
Алматы, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	6
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7
ВВЕДЕНИЕ	8
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН И ПОДХОДЫ К ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ	14
1.1 Воздействие COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин и исследование состояния репродуктивного и общего здоровья после перенесенного COVID-19.....	14
1.2 Особенности лабораторной и инструментальной диагностики COVID-19 у беременных женщин.....	23
1.3 Лечение COVID-19 в период беременности: особенности и подходы	32
1.4 Лечение, направленное на воздействие на патогенез заболевания COVID-19 у беременных женщин, рожениц и тех, кто находится в процессе родов.....	35
1.5 Меры предотвращения коронавирусного заболевания COVID-19.....	41
1.6 Восстановление функции репродуктивной системы у женщин после преодоления COVID-19.....	44
2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Дизайн исследования.....	45
2.2 Характеристика исследуемых групп.....	46
2.3 Методы исследования.....	48
2.4 Методы статистического анализа.....	50
3 ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	52
3.1 Особенности течения беременности и родов у женщин с перенесенным COVID-19 средней и тяжелой степени.....	52
3.2 Клинико-anamnestическая характеристика и лабораторные показатели небеременных женщин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени.....	60
3.3 Оценка отдаленного влияния COVID-19 средней и тяжелой степени на репродуктивную функцию женщин	70
4 АЛГОРИТМ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19	80
4.1 Научное обоснование разработки алгоритма прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19	80
4.2 Структура и этапы алгоритма.....	81
4.3 Апробация алгоритма.....	83
ОБСУЖДЕНИЕ	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	99

ПРИЛОЖЕНИЕ А —Акты внедрения.....	109
ПРИЛОЖЕНИЕ Б —Свидетельство на авторское право.....	116

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Постановление Правительства Республики Казахстан. Об утверждении национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая Нация»: утв. 12 октября 2021 года, №725.

Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: принят 7 июля 2020 года, №360-VI.

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы: утв. постановлением Правительства Республики Казахстан от 26 декабря 2019 года, №982.

Постановление Правительства Республики Казахстан. Об утверждении перечня гарантированного объема бесплатной медицинской помощи: утв. 16 октября 2020 года, №672.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Правил оказания первичной медико-санитарной помощи: утв. 24 августа 2021 года, №ҚР ДСМ-90 (зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 24 августа 2021 года, №24094).

Приказ Министерства Здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении перечня заболеваний, при которых специализированная медицинская помощь стационарных условиях оказывается в плановой форме: утв. 11 декабря 2020 года, №ҚР ДСМ-258/2020 (зарегистрирован в Министерстве Юстиции Республики Казахстан 15 декабря 2020 года №21784).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении стандарта организации оказания медико-социальной помощи в области психического здоровья населению Республики Казахстан: утв. 30 ноября 2020 года, №ҚР ДСМ-224/2020 (зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 2 декабря 2020 года, №21712).

Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении стандарта оказания специальных социальных услуг в области здравоохранения: утв. 30 октября 2009 года, №630 (зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 26 ноября 2009 года, №5917).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. О внесении изменений в приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 января 2011 года №7 "Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь": утв. 27 февраля 2017 года, №40 (зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 27 марта 2017 года, №14943).

Приказ Министерства Здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении правил прикрепления физических лиц к организациям здравоохранения, оказывающим первичную медико-санитарную помощь: утв. 13 ноября 2020 года, №ҚР ДСМ-194/2020.

ГОСТ 7.32-2017. Межгосударственный Стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Анемия – низкий уровень содержания красных кровяных телец и гемоглобина.

Аntenatalный период – от момента образования зиготы до начала родов.

Живорождение – полное изгнание или извлечение продукта зачатия из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности, причем плод после такого отделения дышит или проявляет другие признаки жизни, такие, как сердцебиение, пульсация пуповины или иные движения произвольной мускулатуры, независимо от того, перерезана ли пуповина и отделилась ли плацента.

Интранатальный период – жизнь плода от начала родов до рождения.

Недоношенные дети – родившиеся с массой тела 1500г и меньше («глубоко недоношенные», с очень низкой массой тела) и, особенно менее 1000г («экстремально недоношенные», с экстремально низкой массой тела).

Новорождённый ребёнок – ребенок с момента рождения до 28-го дня своей жизни.

Перинатальный период – с 28 недель беременности до 7 дней жизни ребенка.

Постнатальный период – этап онтогенеза, в процессе которого растущий организм начинает приспосабливаться к влиянию внешней окружающей среды.

Роженица – медицинский термин в акушерстве и гинекологии, обозначает беременную женщину, которая уже находится в родах (рожает).

Родильница – это женщина, которая уже (только что, недавно) родила.

Ребенок – лицо, не достигшее совершеннолетия.

Репродуктивный период (возраст) – период времени, в течение которого женщина способна к деторождению. Для статистических целей в большинстве стран условно принимается период 15-49 лет.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ACOG	–American college of Obstetrics and Gynecology
CDC	–Centres for Disease Control and Prevention
CSS	–cytokine storm syndrome
CCL2	–C-C motif ligand 2
IDSA	–Infectious diseases society of American/Американское общество по инфекционным болезням
IgG	–иммуноглобулин G
IgM	–иммуноглобулин M
IQR	–Interquartile Range/медианный межквартильный размах
OR	–Odds ratio/отношения шансов
SARS-CoV	–Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SpO ₂	–сатурация кислородом
TNF α	–фактор некроза опухоли альфа
АЦ	– альвеоциты
АО	–Акционерное общество
АСТ	–аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	–активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	–Всемирная организация здравоохранения
ГКП	–Государственное коммунальное предприятие
ДИ	–доверительный интервал
ДС	–дыхательная система
ДН	–дыхательная недостаточность
ЖКТ	–желудочно-кишечный тракт
ИФА	–иммуноферментный анализ
МЗ РК	–Министерство здравоохранения Республики Казахстан
МНО	–международное нормализованное отношение
МОН РК	–Министерство образования и науки Республики Казахстан
КП	–клинический протокол
КТ	–компьютерная томография
ПЦР	–полимеразно-цепная реакция
ОИТ	–отделение интенсивной терапии
ОРДС	–острый респираторный дистресс-синдром
ОПЛ	–острое повреждение легких
РК	–Республика Казахстан
РОГК	–рентгенография органов грудной клетки
СМП	– скорая медицинская помощь
СН	–сердечная недостаточность
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
ССС	–сердечно-сосудистая система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, признана Всемирной организацией здравоохранения чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, и продолжает оказывать значительное влияние на все сферы жизни, включая репродуктивное здоровье женщин. По данным ВОЗ, беременные женщины, инфицированные COVID-19, имеют повышенный риск развития тяжелых форм заболевания, осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов [1].

Предыдущие эпидемии, вызванные другими коронавирусами - SARS-CoV и MERS-CoV, - продемонстрировали значительное повышение частоты осложнений беременности, включая преждевременные роды, задержку внутриутробного развития и перинатальную смертность. Так, в одном из исследований было показано, что у женщин, перенесших SARS, частота самопроизвольных выкидышей достигала 57%, а перинатальная смертность - 25% [2]. Аналогично, при MERS-CoV инфекции во время беременности наблюдались преждевременные роды в 50% случаев и внутриутробная гибель плода в 27% случаев [3].

В контексте новой пандемии результаты исследований указывают, что у беременных с COVID-19 часто выявляются пневмония, гипоксия и потребность в кислородной поддержке, а также выше частота кесарева сечения по сравнению с общей популяцией [4]. Другие наблюдения показали, что даже бессимптомные беременные пациентки могут являться источником внутрибольничного распространения инфекции, что требует строгого соблюдения мер изоляции и мониторинга состояния матери и плода [5].

Особую тревогу вызывает влияние перенесенного COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. Многочисленные исследования подтверждают, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), которые экспрессируются в яичниках, эндометрии, влагалище и плаценте [6,7]. Мета-анализ Li R. (2021) продемонстрировал, что у 28% женщин после COVID-19 наблюдаются нарушения менструального цикла [8], а исследование Khan S.M. (2022) выявило снижение овариального резерва по уровню АМН у переболевших [9].

Клинические наблюдения свидетельствуют о развитии специфического «постковидного репродуктивного синдрома», который проявляется нарушениями менструальной функции (в 34–46% случаев) [10], снижением овариального резерва (у 19% пациенток) [11], а также повышенной частотой эндокринного бесплодия (в 2,3 раза чаще по сравнению с контрольной группой) [12].

Согласно рекомендациям ISUOG [13], COVID-19 во время беременности требует особого протокола ведения, включающего регулярную оценку фетоплацентарного кровотока, мониторинг дыхательной функции матери и

своевременное родоразрешение при угрозе жизнеугрожающих осложнений. При этом, как отмечают Белокриницкая Т.Е. и Шаповалов К.Г. [14], ещё в контексте гриппозных эпидемий было показано, что вирусные инфекции у беременных существенно повышают риск гестационных осложнений и требуют проведения целенаправленной прегравидарной подготовки в группах риска.

Таким образом, накопленные данные указывают на то, что женщины, перенесшие COVID-19, могут иметь повышенные риски нарушений репродуктивного здоровья и осложнений в последующую беременность. Эти риски обусловлены как возможным прямым повреждающим действием вируса на ткани репродуктивной системы, так и опосредованным влиянием через системный воспалительный ответ, гипоксию и коагулопатию.

Научная проблема заключается в отсутствии комплексных клинко-лабораторных критериев и обоснованных подходов к прегравидарной подготовке женщин после перенесённого COVID-19. Несмотря на растущее число исследований о влиянии инфекции на репродуктивное здоровье, в литературе отсутствуют апробированные алгоритмы профилактики и подготовки к беременности в постковидный период, что определяет необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования:

Разработать и обосновать алгоритм прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19 средней и тяжёлой степени, на основе анализа клинко-лабораторных, гормональных и функциональных показателей, с учётом выявленных постковидных нарушений репродуктивного здоровья.

Задачи исследования:

1. Оценить исходы беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19 средней и тяжёлой степени, и определить частоту основных акушерских и перинатальных осложнений.

2. Изучить особенности репродуктивной функции у женщин после COVID-19, включая изменения менструального цикла, овариального резерва и гормонального статуса.

3. Проанализировать показатели гемостаза, уровень воспалительных маркеров и гормональные сдвиги у небеременных женщин репродуктивного возраста через 3 и 6 месяцев после перенесённого COVID-19.

4. Разработать и апробировать алгоритм прегравидарной подготовки у женщин пост-COVID, учитывающий ключевые предикторы неблагоприятного репродуктивного прогноза, и оценить его эффективность.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Перенесённый COVID-19 средней и тяжёлой степени у женщин репродуктивного возраста достоверно повышает риск гестационных и перинатальных осложнений, включая анемию, преждевременные роды, гипоксию плода, атонические кровотечения и послеродовые инфекции.

2. У женщин после COVID-19 выявлены стойкие нарушения репродуктивной функции, характеризующиеся снижением овариального резерва, гормональным дисбалансом (повышение ФСГ, ЛГ, ТТГ при снижении

эстрадиола) и дефицитом витамина D.

3. Через 3–6 месяцев после перенесённого COVID-19 сохраняются признаки системного воспаления и коагулопатии (повышенные уровни D-димера, С-реактивного белка, интерлейкина-6, ферритина), сопровождающиеся изменениями гормонального профиля и овариального резерва.

4. Разработанный и апробированный алгоритм прегравидарной подготовки женщин после COVID-19 средней и тяжёлой степени, включающий коррекцию гормональных, воспалительных и метаболических нарушений, обеспечивает восстановление функциональных показателей репродуктивной системы и повышает вероятность наступления физиологической беременности.

5. Включение постковидного мониторинга в клиническую практику является перспективным направлением совершенствования акушерско-гинекологической помощи и профилактики осложнённых беременностей.

Предмет исследования:

Предметом исследования выступают особенности состояния репродуктивного здоровья у женщин репродуктивного возраста после COVID-19 средней и тяжёлой степени, включая гормональный и метаболический статус, параметры гемостаза, воспалительные маркеры и ультразвуковые показатели органов малого таза, рассматриваемые в контексте планирования беременности и совершенствования алгоритма прегравидарной подготовки.

Объект исследования:

Объектом исследования стали 1078 женщин репродуктивного возраста, в том числе 180 беременных и 898 небеременных, перенёсших COVID-19 средней и тяжёлой степени, а также контрольные группы женщин без COVID-19.

В рамках исследования:

- проведён анализ исходов беременности и родов у 120 женщин, перенёсших COVID-19, и у 60 женщин без COVID-19 (контроль);
- выполнено ретроспективное исследование 844 небеременных женщин пост-COVID, включая подгруппы средней (n=783) и тяжёлой (n=61) степени заболевания;
- проведено проспективное наблюдение за 150 женщинами через 3 и 6 месяцев после COVID-19 и у 54 женщин без COVID-19 (контроль);
- апробирован алгоритм прегравидарной подготовки на 30 женщинах, планировавших беременность после COVID-19, с последующим сравнением с группой из 46 женщин, не включённых в алгоритм.

Критерии включения и исключения, а также методологические особенности формирования групп подробно изложены в разделе «Материалы и методы».

Научная новизна работы:

Впервые в Республике Казахстан проведён комплексный анализ акушерских и репродуктивных исходов у женщин, перенёсших COVID-19 средней и тяжёлой степени. Установлена достоверная взаимосвязь перенесённой инфекции с нарушениями гормонального баланса, системы

гемостаза, уровней витамина D и воспалительных маркеров. Получены новые данные о динамике восстановления репродуктивного и психоэмоционального здоровья женщин через 3 и 6 месяцев после заболевания. На основании выявленных постковидных изменений разработан и научно обоснован алгоритм прегравидарной подготовки, учитывающий индивидуальные клинико-лабораторные особенности и факторы риска неблагоприятных репродуктивных исходов.

Практическая значимость работы:

Разработан и апробирован алгоритм прегравидарной подготовки для женщин, перенёвших COVID-19 средней и тяжёлой степени, основанный на индивидуальных клинико-лабораторных характеристиках. Его внедрение в практику женских консультаций, центров репродуктивного здоровья и амбулаторных клиник позволяет повысить эффективность планирования беременности, снизить частоту осложнений и улучшить репродуктивные исходы. Полученные результаты могут быть использованы при разработке клинических протоколов, подготовке образовательных программ и обучении специалистов в области акушерства и гинекологии.

Апробация результатов диссертации:

Основные положения и результаты исследования неоднократно представлялись и обсуждались на международных и национальных научных форумах, что обеспечило их широкое профессиональное признание и экспертную оценку. В частности, доклады по теме диссертации были сделаны на 5-м международном научно-образовательном форуме «Ана мен бала» (Алматы, 2022), международной конференции по гинекологии и акушерству (*International Conference on Gynecology and Obstetrics*, Дубай, 2024), а также на международном конгрессе «Global Health», организованном совместно Национальным научным центром имени С. Қайырбековой, Ассоциацией менеджмента и общественного здравоохранения и КМУ «КДСЖМ» (Алматы, 2022).

Отдельные результаты исследования освещались на конференции *Science and Youth – Conference on the Quality of Medical Care and Health Literacy* (2024) и на 3-й международной научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье подростков и молодежи» (Алматы, 2024).

Таким образом, апробация охватила как международные, так и национальные научные площадки, что подтверждает актуальность и значимость проведённого исследования.

Опубликованные работы по теме диссертационной работы:

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, что соответствует требованиям Комитета по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования.

Из них:

3 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом:

1. Долгосрочное воздействие LONG COVID на репродуктивную систему женщин: обзор литературы // Репродуктивная медицина. – 2023. – №3(56). – С. 35–39.

2. *Влияние инфекции SARS-COV-2 на репродуктивную систему // Вестник КазНМУ. – 2022. – №1. – С. 28–36.*
3. *Влияние коронавирусной инфекции на женскую репродуктивную систему: обзор литературы // Репродуктивная медицина. – 2023. – №2(55). – С. 46–52.*

3 статьи- в международных журналах, индексируемых в базе Scopus, включая журналы Q1:

4. *Preconception care to improve pregnancy outcomes in COVID-19 survival Women: A systematic review // Research J. Pharm. and Tech. – 2023. – Vol. 16, Issue 11. – P. 5485–5491 (Q3, процентиль 27%).*
5. *Interrupted time series analysis of the impact of the COVID-19 pandemic and compulsory social health insurance system on fertility rates: a study of live births in Kazakhstan // Frontiers in Public Health. – 2024. – Vol. 22. – P. 1250–1262 (Q1, процентиль 86%).*
6. *Structural and Hormonal Changes in Reproductive-Age Women Post-COVID-19: A Cross-Sectional Ultrasound and Biochemical Study // Diagnostics (Basel). – 2025. – Vol. 15(12):1536. doi:10.3390/diagnostics15121536 (Q1, процентиль 72%).*

Сведения о внедрениях:

Разработаны акты внедрения результатов научно-исследовательской работы на базах ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №24», ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №16», ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №20», ЦРБ Талгарского района, ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №4» (Приложение А)

По результатам диссертационной работы разработаны:

Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. Название объекта: «Алгоритм предгравидарной подготовки после COVID-19». Дата регистрации: 10.02.2025г. Номер свидетельства: №54390. Алгоритм медицинских мероприятий для реализации программы прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени, направленный на оптимизацию репродуктивного здоровья (Приложение Б).

Объем и структура диссертации:

Диссертационная работа выполнена согласно установленным правилам, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, списка литературы из 128 источников. Диссертация изложена на 116 страницах компьютерного текста, оформленного с соблюдением необходимых стандартов, содержит 34 таблицы и 6 рисунка.

Работа выполнялась с 2021 года по 2023 год в г. Алматы, на базах городской инфекционной больницы имени И.С. Жекеновой, ГКП на ПХВ городская больница №4, ГКП на ПХВ «Городской родильный дом №4», ГКП на ПХВ «Городской родильный дом №1» при финансовой поддержке Комитета науки Министерства и высшего образования Республики Казахстан в рамках

проекта «Влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин и охрана женского здоровья» (грант №AP14872263).

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН И ПОДХОДЫ К ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ

1.1 Воздействие COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин и исследование состояния репродуктивного и общего здоровья после перенесенного COVID-19

Инцидент новой коронавирусной инфекции впервые зафиксировали в Китае в 2019 году, и после этого заболевание распространилось по всему миру. За развитием этой пандемии стоял новый тип коронавируса SARS-CoV-2, и оно получило название COVID-19 [15]. Пандемия COVID-19 стала серьезным испытанием для систем здравоохранения, экономики и общественной жизни в масштабах всей планеты. Хотя основными клиническими проявлениями этого заболевания являются респираторные нарушения, нельзя ограничивать COVID-19 только локальной респираторной патологией. Исследования показывают, что COVID-19 в основном передается воздушно-капельным путем, но также возможны воздушно-пылевой и контактный пути передачи. Согласно данным исследования Li Q. и др. (2020), средний инкубационный период составляет 5,2 дня, причем в большинстве случаев (до 95% наблюдений) он не превышает 12,5 дня [4]. Исследование Guan WJ и др. (2020), проведенное на 1099 больных, утверждает, что средний инкубационный период COVID-19 равен 3 дня, но отмечает, что этот период может продлиться до 24 дней [2].

В работе Henderson L.A. и соавт. (2020) указывается на несколько неблагоприятных факторов риска, влияющих на течение заболевания COVID-19. Среди них выделяются пациенты старше 60 лет, наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет (в 20% случаев), артериальная гипертензия (в 15% случаев), и патологии сердечно-сосудистой системы (15% случаев). Также отмечаются случаи подавления иммунитета под воздействием лекарственных препаратов и избыточной массы тела [16].

В параллельном контексте существуют два понятия, связанных с последствиями COVID-19: "Постковидный синдром" и "Долгий Ковид" (Long COVID) [17]. "Постковидный синдром" и "Долгий Ковид" (или "Long COVID") — это два термина, которые используются для описания долгосрочных последствий и осложнений после перенесенного COVID-19.

1. Долгий Ковид (Long COVID): Этот термин описывает состояние, когда у людей, перенесших COVID-19, сохраняются симптомы или появляются новые проблемы в течение продолжительного времени после выздоровления от острой фазы болезни. Симптомы Long COVID могут включать усталость, затрудненное дыхание, боли в мышцах, проблемы с памятью и концентрацией, бессонницу, боли в груди и другие неврологические и психологические симптомы. Это состояние может продолжаться в течение многих месяцев и влиять на качество жизни человека.

2. Постковидный синдром: Этот термин также относится к долгосрочным последствиям COVID-19. Постковидный синдром включает широкий спектр

симптомов, включая утомляемость, проблемы с дыханием, головные боли, бессонницу, проблемы с памятью и концентрацией, боли в мышцах и суставах, а также депрессию и тревожность. Этот синдром охватывает физические, психологические и неврологические симптомы, которые могут продолжаться на протяжении продолжительного времени после выздоровления от острой фазы болезни.

Оба эти термина используются для описания подобных долгосрочных последствий COVID-19, и исследования в этой области активно проводятся для понимания механизмов и эффективного лечения этих состояний.

Организация Всемирного Здравоохранения определяет репродуктивное здоровье как общее благополучие человека как физически, умственно, так и социально-экономически, обеспечивающее правильное функционирование системы репродукции. Состояние здоровья женщин в области репродукции, особенно у молодых женщин, представляет собой серьезную медико-социальную проблему, которая изменилась в свете ухудшения здоровья после пандемии COVID-19.

Известно, что ухудшение состояния здоровья женщин, связанное с распространением острых респираторных заболеваний в населении, оказывает прямое воздействие на демографическую ситуацию во всем мире [18]. COVID-19, как в острой, так и в после острой фазах, может вызвать обострение уже существующих у человека хронических заболеваний или привести к новым.

Одним из наиболее часто регистрируемых эффектов являются нарушения менструального цикла, включая изменения длины цикла, продолжительности и интенсивности кровотечений, при этом на вышесказанные нарушения влияют как сам вирус, так и вакцинация. В нескольких работах были исследованы менструальные циклы женщин фертильного возраста. Так, Taşkaldıran I. и др. провели очный опрос среди менструирующих женщин в возрасте 18-50 лет в период с 31 мая по 31 июля 2022 года. Женщин расспрашивали об их первых трех менструальных циклах, которые произошли после заражения COVID-19 или вакцинации. Из 241 женщины, инфицированной COVID-19, 86 (35,7%) отметили, что в течение первых трех циклов после заражения у них наблюдались различные изменения в менструальном цикле. Из 537 участниц, получивших различные вакцины против COVID-19, 82 (15,1%) заявили, что после вакцинации у них изменились менструальные циклы. Частота появления изменений в менструальном цикле после вакцинации была выше у женщин, получавших вакцины Pfizer-BioNTech и Sinovac (CoronaVac). Только 10,9% женщин, у которых были изменения в менструальном цикле после вакцинации или инфекции, обратились за консультацией к врачу [19].

Менструальный цикл чувствителен к различным факторам, включая инфекции и изменения в образе жизни. Регулярность менструального цикла является показателем нормальной работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и является важным показателем здоровья и благополучия у женщин. Нарушения менструального цикла могут включать изменения в его частоте, регулярности, продолжительности или интенсивности, а также меж

менструальные кровотечения. У женщин с нерегулярными менструациями обычно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, бесплодия, преждевременной менопаузы, рака молочной железы и яичников в позднем возрасте [20].

Существующие данные указывают на возможное неблагоприятное воздействие на менструальную и репродуктивную функцию у женщин вследствие повреждения рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АСЕ2), экспрессия которого имеется в различных органах, включая яичники, матку и влагалище. Это может привести к нарушениям процессов фолликулогенеза, овуляции, повреждению желтого тела и развитию аномальных маточных кровотечений [21].

Опосредованное неблагоприятное воздействие перенесенной инфекции на состояние репродуктивной системы у женщин может быть обусловлено токсичностью используемых лекарственных средств, продолжительным пребыванием пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии, развитием декомпенсации сопутствующих хронических патологий, а также непосредственным воздействием на нейрорегуляторные механизмы гормонального гомеостаза и повреждением самих гонад [22].

Согласно мнению Худяковой Д.Р. и коллег, значительное сужение просвета спиральных артериол эндометрия и усиленная активность коагулирующей системы способствуют возникновению патологической менструальной кровопотери. Развивающееся нарушение эндотелиальной функции и сбой в системе гемостаза, критически важные компоненты эндометриальной функции во время менструации, могут быть причиной потенциального эндометриального механизма нарушения менструального цикла [23].

В работе Халимовой З.У. и соавторов (2022) был проведен анализ гормональных показателей у 21 женщины, находившихся в острой фазе COVID-19. В результате обследования установлено значительное повышение уровня лютеинизирующего гормона и снижение уровня прогестерона, а уровень эстрадиола оставался в пределах нормы. Эти изменения связываются с нарушениями менструальной функции в виде олиго-, альго- и гиперменореи после перенесенной коронавирусной болезни [24].

Исследование Li K отмечает наличие нарушений менструального цикла у 28% женщин репродуктивного возраста после COVID-19: изменения в объеме кровопотери за время менструации (25% случаев), увеличение продолжительности цикла (19% наблюдений) [25]. Участницы исследования из штата Аризона чаще всего сообщали о нерегулярности менструации (60%), усилении предменструальных симптомов (45%) и редких месячных (35%) [26].

По данным Парфёновой Я.А. и коллег, среди 83 женщин с COVID-19 чаще встречались олигоменорея и сильная менструальная кровопотеря. У пациенток с болезнью частота нарушений менструального цикла через 3-6

месяцев после болезни значительно возросла по сравнению с доинфекционным периодом, особенно из-за увеличения случаев олиго- и аменореи [27].

Анализ исследований Phelan N показал, что среди 1031 женщины 46% отметили изменения менструального цикла после начала пандемии: усиление предменструальных симптомов (53%), меноррагия (18%) и дисменорея (30%) [28].

Мальцева А.Н. представила результаты исследования 30 женщин репродуктивного возраста, из которых 20 имели расстройства менструального цикла после COVID-19. Установлены нерегулярности цикла, увеличение его длительности, а у женщин с тяжёлой формой болезни - снижение размера доминирующего фолликула и ухудшение показателей кровотока в яичниковых артериях [29].

Исследование Li R. указывает на негативное влияние коронавирусной инфекции на репродуктивную систему женщин. Вирус SARS-CoV-2 воздействует на гранулозные клетки яичников, что может привести к ухудшению качества ооцитов и стать причиной возможных проблем с вынашиванием беременности [30].

Помимо воздействия вируса SARS-CoV-2 на рецепторы АПФ-2, причинами нарушений менструальной функции также является увеличение концентрации стрессовых гормонов в крови в период пандемии [31-33].

Среди главных факторов, вызывающих нарушения репродуктивной системы, следует выделить стрессовое состояние, резкое снижение массы тела, интенсивные физические нагрузки и фармакотерапию. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, возникшие из-за стресса, могут продолжать проявляться длительное время после прекращения стрессового фактора [34]. Согласно современной классификации, все нарушения менструального цикла, обусловленные стрессом, относятся к гипоталамическим аменореям. Большинство авторов считает эти термины синонимичными, а в некоторых случаях вместо термина «гипоталамическая» аменорея используется термин «психогенная» аменорея, которую некоторые авторы связывают с функциональными нарушениями центральной нервной системы [35].

Demir O et al (2021) провели онлайн обследование 263 женщин репродуктивного возраста, где оценивался характер их менструального цикла во время пандемии COVID-19. Увеличение уровня тревоги сопровождалось увеличением нарушений менструального цикла, включающих изменение продолжительности менструации и уменьшение объёма выделений крови [36].

Исследования Ozimek N. и его коллег, проведенные в Соединённых Штатах, показали, что из 210 женщин более половины отметили изменения в своих менструальных циклах во время пандемии COVID-19. Женщины, испытывавшие высокий уровень воспринимаемого стресса во время COVID-19, чаще сообщали о более длительных периодах менструации и усиленных выделениях крови по сравнению с женщинами, испытывавшими умеренный уровень стресса [37].

Исследование Takmaz T. и его коллег, которое охватило турецких женщин - медицинских работников, указывает на влияние психологического стресса, вызванного пандемией COVID-19, на менструальный цикл. Из общего числа женщин (952), 10,7% сообщили о коротких или длительных менструациях, у 12,9% наблюдалось изменение продолжительности менструального цикла более чем на 9 дней. 5,8% участниц отметили длительные менструации, 11% женщин указали на скудные или сильные кровотечения, а 6,5% сообщили о межменструальном кровотечении. Это исследование подтверждает, что психологический стресс, вызванный пандемией COVID-19, тесно связан с нарушениями менструального цикла, а предполагаемые результаты исследования указывают на возможные последствия этих нарушений для репродуктивного здоровья в будущем [38].

Алексеев Б.Е. и соавторов отмечают, что развитие сексуальной дисфункции у лиц с депрессией обусловлено расстройствами психической и нейрогуморальной составляющих копулятивного цикла. Хотя не было обнаружено непосредственной связи между тяжестью нарушения сексуальных функций и уровнем депрессии, тяжёлая депрессия может привести к развитию тиреоидной недостаточности и нарушению баланса эстрогенов у женщин, что может вызвать аменорею, а у мужчин - ухудшение сперматогенеза [39].

Исследования показывают, что у беременных женщин, зараженных COVID-19, гестационный период может быть тяжелее, что увеличивает риск материнской смертности [40,41]. В то время как анализ акушерских и перинатальных осложнений у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию во время беременности в Таджикистане, показал, что уровень преждевременных родов составил 30,4%, а также отмечены случаи летальных исходов, связанных с острым дыхательным недостатком и коронавирусной пневмонией [42].

Исследование Абдусаматзода З.М. и соавт. (2021) также подчеркивает связь между COVID-19 и увеличением объема кровопотери после родов. Однако, это исследование не выявило статистически значимых различий в среднем объеме кровопотери после родов между женщинами, перенесшими COVID-19, и теми, кто этим вирусом не болел [43].

В своём исследовании Абдусаматзода З.М. и соавт. (2021) установили, что частота летального исхода у больных COVID-19 во время беременности зависела от акушерских причин. Среди причин летальных исходов отмечены сепсис, массивная кровопотеря в родах, преэклампсия, эклампсия, развитие HELLP-синдрома и другие акушерские осложнения [44].

В отличие от этого, исследование Wang M.J.etal (2020) выявило, что у беременных, заболевших COVID-19, не наблюдается увеличенного риска акушерских кровотечений и материнской заболеваемости по сравнению с женщинами, не зараженными COVID-19. Однако, обнаружены риски связанные с преждевременными родами, преэклампсией в тяжелой форме, необходимостью кесарева сечения и применением общей анестезии [45].

По данным исследования Kampf G.etal (2020), у беременных женщин, зараженных COVID-19, отмечается увеличение случаев преждевременных родов и кесаревых сечений, связанных с обнаруженными нарушениями плода в ходе кардиотокографического исследования. Тем не менее, беременность и процесс родов не усугубляли течение COVID-19, и, в некоторых случаях, выздоровление у беременных наступало даже до начала родов [46].

В ходе исследований Ходжамуродовой Д.А. и соавторов (2021), изучавших течение и осложнения беременности в первом триместре у женщин, переболевших COVID-19 в 2020-2021 гг., было обнаружено, что у 40% беременных был угрожающий выкидыш, у 60% - начавшийся выкидыш, и у 55% случаев был зафиксирован токсикоз (рвота) [47].

Курбанова М. Х. и его коллеги (2021) представили данные, согласно которым среди пациенток, госпитализированных по поводу различных осложнений в первом триместре, 20 женщин, перенесших COVID-19, имели чаще избыточный вес, повышенный уровень тромбоцитов и ускоренную СОЭ. Исследователи отметили пузырный занос в 10% случаев, анэмбрионию в 5% и замершую беременность в 65% случаев [48].

Данные DiMascio D etal (2020) также свидетельствуют о повышенном риске преждевременных родов, частой необходимости кесарева сечения, преэклампсии и перинатальной смертности у женщин, заразившихся коронавирусной инфекцией [49].

Информация о самых последних исследованиях по состоянию здоровья женщин репродуктивного возраста, которые перенесли коронавирусную инфекцию, может включать в себя данные, указывающие на ухудшение их общего состояния здоровья после заболевания. Однако, актуальные исследования и точная оценка влияния COVID-19 на здоровье женщин репродуктивного возраста могут различаться в зависимости от контекста, уровня заболевания и других факторов.

Согласно опросу, проведенному среди 204 женщин репродуктивного возраста в возрастном диапазоне от 17 до 49 лет, выявлено, что почти больше половины (54,4%) имели предыдущие беременности, завершившиеся родами, в то время как 15,7% перенесли аборт. Около 53,4% женщин из данной выборки перенесли коронавирусную инфекцию в 2020 году. Анализ указывает на изменения в здоровье после перенесенного COVID-19.

У женщин в возрасте от 17 до 21 лет (14,2%) выделяются наиболее выраженные симптомы: выпадение волос (16,7%), когнитивные нарушения (снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга) (15,0%), апатия (15,0%) и раздражительность (10,0%).

У женщин в возрасте от 22 до 35 лет (62,7%) также наблюдаются симптомы, такие как выпадение волос (16,0%), когнитивные нарушения (14,3%), апатия и раздражительность (по 13,2%), а также частые простуды (12,0%).

У женщин в возрасте от 36 до 49 лет (23,0%) выявлены признаки выпадения волос (18,4%), когнитивные нарушения (11,8%), раздражительность

и апатия (по 13,8%), а также частые простуды (10,5%). После перенесенной коронавирусной инфекции 47,5% женщин отметили боли в голове, 27,5% испытывали боли в пояснице, 12,3% - в груди и 12,7% - внизу живота [50].

Полученные данные показывают, что женщины репродуктивного возраста, перенесшие коронавирусную инфекцию, испытывают ухудшение состояния здоровья. Это выражается в появлении слабости, когнитивных нарушениях, выпадении волос, потере запаха и вкуса, а также в частых простудах. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 негативно влияет на репродуктивное здоровье женщин. Для получения более глубоких знаний в этой области требуются дальнейшие исследования. Изменения в здоровье после перенесенного COVID-19 у женщин разных возрастных групп [51].

Группу, наиболее подверженную развитию тяжелых форм COVID-19, представляют беременные женщины, страдающие различными соматическими заболеваниями: такими как хронические заболевания легких, включая бронхиальную астму средней и тяжелой степени тяжести, заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, сахарный диабет, онкологические заболевания, ожирение (ИМТ>30 кг/м²), хроническая болезнь почек, а также заболевания печени [31].

Случаи заражения COVID-19 у новорожденных до настоящего времени чаще всего связывают с близким контактом с зараженной матерью или лицами, ухаживающими за ребенком [20, p.5;32, p.802]. Центр контроля и профилактики заболеваний США (CDC, 2020) также отмечает, что передача вируса SARS-CoV-2 от матери к плоду во время беременности маловероятна, однако после рождения ребенок может заразиться в результате контакта с инфицированным человеком. Однако систематический обзор, охватывающий 100000 беременных, выявил вероятность вертикальной передачи у 5,3% случаев, а также отметил частоту рождения новорожденных с COVID-19 – 8% [28, p. e2208-1-e2208-28]. В 12% случаев обнаружено выделение SARS-CoV-2 из плаценты, в 6% из пуповины, в 5,6% из амниотической жидкости, в 5,0% из грудного молока и в 4,6% из вагинального секрета [28, p. e2208-1-e2208-28].

Частота преждевременных родов у женщин с COVID-19 составляет от 14,3 до 25,0%, преэклампсии – 5,9%, выкидышей – 14,5%, преждевременного разрыва плодных оболочек – 9,2%, и задержка внутриутробного развития плода – от 2,8 до 25,0% [28, p. e2208-1-e2208-28;29, p.39-1-39-26]. Наиболее распространенным послеродовым осложнением у женщин с COVID-19 являются послеродовые кровотечения (54,5%) [28, p. e2208-1-e2208-28]. Процент кесаревых сечений составляет более половины у беременных (от 48 до 100%) [28, p.e2208-1-e2208-28;29, p.39-1-39-26]. Сравнение исходов беременности показывает, что у женщин с COVID-19 заметно чаще встречаются кесаревы сечения (OR=3; 95% CI= 2–5), роды детей с низким весом тела (OR=9; 95% CI= 2,4–30) и преждевременные роды (OR= 2,5; 95% CI=1,5–3,5) по сравнению с беременными без COVID-19 [28, p.e2208-1-e2208-28;29, p.39-1-39-26]. Интенсивная терапия и реанимация необходимы для 3,6–31,3% беременных, инвазивная вентиляция легких требуется примерно у 4,0%,

и смертность составляет от 0,14 до 2,7% [22, с.50; 28, p.e2208-1-e2208-28;29, p. 39-1-39-26].

Среди исходов беременности и родов чаще всего встречаются дистресс-синдром плода (26,5-30,0%), низкий вес при рождении (25,0%) и асфиксия новорожденных (1,4%). Примерно в 43% случаев необходима госпитализация новорожденных в отделение интенсивной терапии, а уровень перинатальной смертности составляет от 0,35 до 2,2% [21, с.9; 22, с.51; 28, p.e2208-1-e2208-28;33,p.310;34, с.87].

COVID-19 может проявляться в различных формах, включая легкую, умеренную, тяжелую и критическую. В Организации здравоохранения (WHO) и других медицинских исследованиях были предложены общие критерии для классификации тяжести заболевания COVID-19 [29, p.39-1-39-26]:

1. Легкая форма:

–симптомы, подобные простуде (например, горло, насморк, легкая утомляемость);

–легкое или умеренное повышение температуры;

–отсутствие или незначительная одышка;

–температура организма не превышает 38°C, возникает кашель, ощущается слабость и боль в горле.

2. Умеренная форма:

–лихорадка;

–кашель;

–одышка или утомляемость;

–часто увеличенное количество симптомов простуды;

–некоторые люди могут иметь более серьезные симптомы, такие как боли в груди или нарушения дыхания;

–лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$;

–частота дыхания (ЧДД) $> 22/\text{мин}$.

–одышка при физических нагрузках;

–пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких);

–сатурация кислорода (SpO_2) $< 95\%$;

–С-реактивный белок сыворотки крови $> 10 \text{ мг/л}$.

3. Тяжелая форма:

–частота дыхания более 30 в минуту;

–уровень кислорода в крови (pO_2) $\leq 93\%$;

– отношение показателей кислорода к объемной доле кислорода вдыхаемого воздуха (PO_2/FiO_2) менее 300 мм рт. ст.;

– выявлены изменения в легких при КТ (рентгенографии), характерные для вирусного поражения;

–снижение уровня сознания, возможно, возбуждение;

– неустойчивая гемодинамика (систолическое артериальное давление меньше 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление меньше 60 мм рт. ст., уменьшенное количество мочи - менее 20 мл в час);

–уровень лактата в артериальной крови выше 2 ммоль/л;

–значение показателя qSOFA более 2 баллов.

4. Критическая форма:

–тяжелая форма острой дыхательной недостаточности (ОДН) с необходимостью поддержки дыхания (инвазивная вентиляция легких);

–септический шок;

–множественная органная недостаточность;

–высокая температура тела, стойкая лихорадка;

–острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Изменения в легких при КТ (рентгенографии), характерные для выраженного вирусного поражения или характеристики острой формы респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Эти категории могут использоваться для помощи медицинским работникам в оценке степени тяжести заболевания и принятии решения о лечении пациента с COVID-19. Однако каждый случай может иметь индивидуальные особенности, и оценка должна проводиться врачом на основе всех симптомов и показателей состояния пациента.

Подозрение на случай COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц основывается на стандартных подходах [29, р.39-1-39-26]. Подозрительный случай COVID-19 включает в себя клинические симптомы острой респираторной инфекции (температура тела $> 37,5^{\circ}\text{C}$ и наличие одного или нескольких из следующих признаков: кашель, затрудненное дыхание, ощущение тяжести в грудной клетке, пониженный уровень насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметра ($\text{SpO}_2 < 95\%$), боль в горле, насморк, потеря обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита, слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь), при отсутствии других известных причин, объясняющих клиническую картину, независимо от эпидемиологического контекста [29, р.39-1-39-26].

Клинические симптомы острой респираторной инфекции (температура тела $>37,5^{\circ}\text{C}$ и наличие одного или нескольких из следующих симптомов: кашель, затрудненное дыхание, ощущение тяжести в грудной клетке, пониженный уровень насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметра ($\text{SpO}_2 <94\%$), боль в горле, насморк, потеря обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита, слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при наличии хотя бы одного из следующих эпидемиологических факторов:

–возвращение из-за границы в течение последних 14 дней до появления симптомов;

–близкий контакт за последние 14 дней с человеком, находившимся под наблюдением из-за COVID-19, который потом заболел;

–близкий контакт за последние 14 дней с человеком, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;

–профессиональный контакт с лицами, у которых подтвержден или есть подозрение на COVID-19.

Наличие тяжелых клинических признаков пневмонии, ОРДС, сепсиса или наличие пневмонии с характерными изменениями легких на компьютерной томографии или обзорном рентгене грудной клетки, независимо от результатов ПЦР на SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза.

Подтвержденный случай COVID-19: положительный результат лабораторного тестирования на наличие РНК SARS-CoV-2 с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) или антигена SARS-CoV-2 с использованием иммунохроматографического анализа, независимо от клинических симптомов.

1.2 Особенности лабораторной и инструментальной диагностики COVID-19 у беременных женщин

Применение методов диагностики у беременных имеет свои особенности и требует специального подхода:

1. Безопасность методов: Выбор методов диагностики должен учитывать их безопасность для беременности и плода. Например, в рентгенологических исследованиях рекомендуется использовать минимальные дозы излучения для защиты плода.

2. Учет физиологических изменений: Беременность сопровождается физиологическими изменениями в организме женщины, что может повлиять на интерпретацию результатов тестов. Например, некоторые нормальные изменения в беременности могут влиять на результаты анализов крови.

3. Выбор оптимального метода: Использование методов диагностики, которые максимально информативны и имеют наименьший риск для беременной и плода. Например, ультразвуковое исследование является безопасным методом и широко используется во время беременности.

4. Мониторинг и контроль: Беременные часто проходят регулярные медицинские обследования и тесты для контроля состояния как матери, так и плода. Это помогает выявить любые отклонения в ранней стадии и принять необходимые меры.

5. Индивидуальный подход: Каждая беременность уникальна, и применение методов диагностики должно основываться на индивидуальных особенностях и медицинских показаниях каждой женщины.

Беременность требует особого внимания и осторожности при выборе и применении методов диагностики, чтобы обеспечить безопасность и эффективность для будущей матери и плода.

Анализы и тестирование в лабораторных условиях для выявления заболеваний или оценки состояния организма:

1. Общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы. Особое значение имеет лимфопения [36, с. 3-55].

2. Биохимический анализ крови (креатинин, печеночные ферменты, альбумин, лактат, лактатдегидрогеназа, ферритин, СРБ, прокальцитонин). Биохимический анализ крови не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, имеют определенное прогностическое значение, оказывают влияние на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии и является основанием для начала противовоспалительной терапии [36, с. 3-55]. Прокальцитонин при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких находится в пределах референсных значений. Повышение прокальцитонина свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях. В диагностике и прогнозе течения сепсиса имеет значение уровень прокальцитонина: <0.5 мкг/л – низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода;>0.5 мкг/л – пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция. Анализ на прокальцитонин является дополнительной информацией для ранней оценки риска и исключения бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19.

3. Гемостазиограмма

Рекомендуется контролировать уровни лабораторных показателей гемостаза у беременных женщин и рожениц, столкнувшихся с COVID-19, включая международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена, тромбоцитов и гемоглобина, учитывая повышенный риск развития нарушений свертывания крови и гиперфибринолиза [37, р. 1648-1651]. Частота обследований зависит от степени тяжести заболевания и применяемых антикоагулянтов.

При уменьшении количества тромбоцитов до $< 100 \times 10^9/\text{л}$ или уровне фибриногена $< 2 \text{ г/л}$, повышении АЧТВ или МНО, увеличении числа тромбоцитов $> 300 \times 10^9/\text{л}$ или уровне фибриногена $> 6 \text{ г/л}$ у женщин с подтвержденным COVID-19 во время беременности, родов и послеродового периода, рекомендуется провести тромбоэластографию/тромбоэластометрию [37, р.1650].

Согласно мета-анализу GungorBaris и соавт. (2021), динамическое увеличение уровня D-димера связано с тяжестью течения COVID-19 и высокой смертностью [38, р.175]. Частота анализа уровня D-димера, протромбинового времени, фибриногена и количества тромбоцитов зависит от тяжести заболевания COVID-19, и важна не только абсолютная величина показателей, но и их изменения со временем, как в сторону повышения, так и понижения.

При снижении количества тромбоцитов, увеличении МНО (протромбинового времени), и повышении уровня D-димера рекомендуется

обратить внимание на возможное наличие сепсис-индуцированной коагулопатии, что может быть начальной стадией синдрома распространенного внутрисосудистого свертывания [39, p. 1025].

Требуется обязательное лабораторное исследование на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), независимо от наличия клинических проявлений.

Прямые методы этиологической диагностики COVID-19 включают:

1. Обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 с использованием метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК).

2. Обнаружение антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических тестов.

Непрямые методы этой диагностики включают:

1. Обнаружение иммуноглобулинов классов А, М и G (IgA, IgM и IgG) к SARS-CoV-2, включая рецептор-связывающий домен поверхностного гликопротеина S.

Биоматериал для лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 чаще всего получают при взятии мазка из носоглотки и ротоглотки (из обоих носовых ходов). Эти мазки объединяют в одну пробирку для повышения концентрации вируса. Если у пациента есть признаки нижних дыхательных путей и мазки из носоглотки и ротоглотки дали отрицательный результат, проводится дополнительное исследование мокроты (при наличии) или промывных вод бронхов, полученных при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж) или иных методах.

У интубированных пациентов рекомендуется брать и исследовать аспират из трахеи для выявления SARS-CoV-2. При сборе и транспортировке образцов соблюдаются соответствующие санитарные правила.

Обнаружение антител к SARS-CoV-2 используется в качестве дополнительного метода для диагностики текущей инфекции и основного для оценки иммунного ответа на инфекцию. Тестирование проводится с использованием иммунохимических методов и решение о его необходимости принимает врач, опираясь на клиническую целесообразность.

Антитела IgA появляются примерно через 2 дня после начала заболевания, достигают пика через 2 недели и сохраняются длительное время. IgM обнаруживаются примерно через 7 дней, достигают пика через неделю и могут присутствовать до 2 месяцев и более. IgG обычно определяются примерно через 3 недели, иногда раньше, чем IgM. Особенностью гуморального ответа на инфекцию является небольшой временной интервал между появлением IgM и IgG, иногда их одновременное формирование.

4. Пульсоксиметрия. Пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность. Пациентам с признаками ОДН ($SpO_2 < 90\%$) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата [36, с.24-28].

Всех пациентов с COVID-19 или подозрением на эту инфекцию рекомендуется оценивать по шкале NEWS 2 (National Early Warning Score). Применительно к пациентам с COVID-19 или подозрением на эту инфекцию рекомендуется рассмотреть целесообразность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при сумме баллов 5 и выше [36, с. 14-52].

Оценка пациентов с COVID-19 или подозрением на эту инфекцию по шкале NEWS 2 (National Early Warning Score) является важным инструментом в обеспечении качественной медицинской помощи. COVID-19, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2, представляет значительные вызовы для медицинской системы в мире, требуя эффективного и оперативного мониторинга состояния пациентов для своевременного вмешательства и лечения.

Шкала NEWS 2 представляет собой инструмент, который позволяет оценивать состояние пациента на основе нескольких клинических показателей, таких как частота дыхания, наличие кислородной терапии, артериальное давление, частота пульса, температура тела и уровень сознания. Каждый из этих параметров оценивается числовым значением, а суммарный результат определяет степень тяжести состояния пациента. Это позволяет медицинским работникам быстро и систематически оценивать изменения в состоянии пациента, выявлять потенциальные ухудшения и своевременно реагировать.

Оценка по шкале NEWS 2 особенно важна для пациентов с COVID-19 из-за их повышенного риска развития осложнений, таких как острая респираторная недостаточность, пневмония и сепсис. Коронавирус может быстро прогрессировать, приводя к острым состояниям, поэтому регулярное мониторинговое позволяет своевременно выявлять признаки ухудшения и принимать необходимые медицинские меры.

Использование шкалы NEWS 2 в контексте COVID-19 помогает установить не только тяжесть заболевания, но и определить необходимость госпитализации, интенсивной терапии или пересмотра стратегии лечения. Более высокий балл по шкале NEWS 2 указывает на необходимость более внимательного наблюдения и медицинского вмешательства, тогда как более низкие баллы могут указывать на стабильное состояние пациента.

Оценка баллов по шкале NEWS 2 и их пороговые значения определяют частоту мониторинга и реакцию в клиническом контексте:

1. Баллы NEWS – 0 баллов, частота мониторинга: минимум каждые 12 часов, клиническая реакция: продолжить рутинную оценку по шкале NEWS.

2. Баллы NEWS – сумма баллов 1-4, частота мониторинга: минимум каждые 4-6 часов, клиническая реакция: информировать медсестру, которая наблюдает пациента. Медсестра принимает решение, нужно ли увеличить частоту оценки и/или усилить проводимое лечение.

3. Баллы NEWS – оценка 3 балла для любого отдельного параметра, частота мониторинга: ежечасно, клиническая реакция: медсестра уведомляет

врача, который оценит ситуацию и решит - есть ли необходимость в усилении терапии.

4. Баллы NEWS – оценка 5 баллов и более- порог срочной реакции, частота мониторинга: ежечасно, клиническая реакция: медсестранемедленно уведомляет врача, который ведет пациента. Медсестра запрашивает срочную оценку состояния пациента врачом, компетентным в оказании экстренной помощи.

5. Баллы NEWS – оценка 7 баллов и более- порог экстренной реакции, частота мониторинга: постоянный мониторинг жизненно-важных функций, клиническая реакция: медсестранемедленно уведомляет врача, который ведет пациента. Экстренная оценка командой, компетентной в оказании экстренной помощи, включая расширенные навыки обеспечения проходимости дыхательных путей. Принятие решения о переводе в палату интенсивной терапии или ОАРИТ. Интенсивная терапия в условиях постоянного мониторинга.

5. Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких. Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких представляет собой эффективный метод визуализации для обнаружения поражений легких и плевры. В период беременности оценка состояния легких у женщин с подозрением на COVID-19 требует быстроты и эффективности. УЗИ легких как диагностический инструмент обладает чувствительностью более 90% и специфичностью выше 95%, включая случаи беременности. Следует отметить, что УЗИ не входит в стандартные процедуры по диагностике пневмоний и не упоминается в клинических рекомендациях и стандартах лечения внебольничной пневмонии. Важно учитывать, что эффективность данного исследования во многом зависит от опыта и квалификации медицинского специалиста, проводящего его. Рекомендуется проведение УЗИ легких у беременных женщин для быстрой предварительной оценки наличия или отсутствия поражения легочной ткани в срочных случаях.

Характерные результаты УЗИ легких при пневмонии, вызванной COVID-19.

Для облегчения анализа информации и упрощения динамического наблюдения предложено использовать оценку ультразвуковых изменений в легких с использованием различных градаций:

- 0 – Отсутствие патологических изменений;
- 1a – Умеренные интерстициальные изменения;
- 2a – Локальная кортикальная консолидация;
- 2б – Распространенная кортикальная консолидация;
- 3a – Сегментарная консолидация;
- 3б – Долевая консолидация.

"Программа быстрого обучения УЗИ легких" доказала свою эффективность у врачей-акушеров-гинекологов, ухаживающих за беременными с подозрением на COVID-19 [46, p.112]. "Программа быстрого обучения УЗИ легких" представляет собой успешную и эффективную методику, особенно

среди врачей-акушеров-гинекологов, занимающихся беременными женщинами, у которых имеется подозрение на заражение COVID-19. Эта программа обучения демонстрирует свою важность в контексте пандемии, позволяя медицинским специалистам проводить более точную оценку состояния легких через УЗИ. Учитывая ограничения и риски, связанные с другими методами изображения легких, такими как компьютерная томография, УЗИ легких становится предпочтительным методом для беременных женщин, так как он безопасен, быстр и не требует использования ионизирующего излучения. Такая программа обучения помогает расширить навыки врачей-акушеров-гинекологов, что позволяет им быстро и точно оценить состояние легких у беременных с подозрением на COVID-19, что в свою очередь способствует более качественной и своевременной медицинской помощи этой уязвимой группе пациентов.

Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) у беременных является важной частью акушерской практики, особенно в условиях пандемии COVID-19. Показания для проведения УЗИ у беременных в данной ситуации могут быть связаны с различными аспектами здоровья как матери, так и плода, а также с учетом особых требований, вызванных пандемией:

Во-первых, УЗИ у беременных может быть назначено для мониторинга роста и развития плода. Это позволяет выявлять аномалии развития, оценивать размеры и положение плода, а также следить за его общим состоянием. В условиях пандемии, где доступ к медицинской помощи может быть ограничен, проведение регулярных УЗИ может быть критически важным для обеспечения здоровья как матери, так и ребенка.

Во-вторых, ультразвуковое исследование может использоваться для оценки состояния плодных оболочек, плодного водного обмена, плаценты и других параметров, связанных с общим здоровьем беременной и развитием плода. Это позволяет выявлять потенциальные проблемы в развитии и здоровье плода на ранних стадиях и своевременно предпринимать меры по их коррекции.

Также, УЗИ может быть назначено для оценки состояния матки и окружающих тканей, что особенно важно в случае осложнений или выявления аномалий, требующих медицинского вмешательства.

В условиях пандемии COVID-19 проведение УЗИ также может иметь дополнительные аспекты. Среди них могут быть рекомендации о максимально возможном сокращении контактов пациента с другими людьми, в том числе с медицинским персоналом. В связи с этим, проведение УЗИ может быть способом минимизации риска заражения, так как это исследование обычно проходит в специализированных кабинетах или клиниках, где предпринимаются соответствующие меры безопасности и санитарной гигиены.

В целом, показания к проведению УЗИ у беременных в условиях пандемии COVID-19 остаются сходными с обычными показаниями для оценки здоровья матери и плода. Однако в данном контексте может уделяться больше внимания соблюдению мер предосторожности и безопасности, чтобы

минимизировать риск заражения, как для беременной женщины, так и для медицинского персонала.

Показания для проведения ультразвукового исследования (УЗИ) у беременных в период пандемии COVID-19 [51, с. 3-58] включают следующее:

1. Плановое УЗИ: Осуществление первого и второго скрининга. При возможности рекомендуется перенос всех запланированных визитов.

2. Экстренное УЗИ: В случае кровотечения, угрозы самопроизвольного выкидыша и других неотложных ситуаций.

3. Патология плода, требующая динамического наблюдения: включает фето-фетальный синдром, гипоксию плода, врожденные аномалии развития, задержку роста плода и прочие аномалии.

6. Компьютерная томография (КТ) является основным методом лучевой диагностики для выявления вирусных пневмоний, включая COVID-19. У беременных и детей КТ должно проводиться только при строгих клинических показаниях и при соблюдении принципа ALARA для минимизации лучевой нагрузки [47, р. 4523-4527]. У беременных КТ следует выполнять только при тяжелых формах заболевания, а решение о проведении данной процедуры в других случаях принимает медицинская комиссия.

Для угрожаемых беременных и новорожденных с подозрением на пневмонию COVID-19 рекомендуется ограничивать дозы облучения. В случае беременности, КТ может быть проведено только у пациенток с тяжелыми или крайне тяжелыми формами заболевания. В случае тяжелых и крайне тяжелых случаев, экстренное КТ исследование рекомендуется без внутривенного контрастирования. При среднетяжелой форме заболевания также рекомендуется КТ для оценки эффективности лечения. В отделении реанимации и интенсивной терапии может быть проведена экстренная рентгенография или, при возможности, КТ с передвижным аппаратом. Проведение УЗИ легких дополняет рентгенографию или КТ при наличии клинических показаний. Оценка динамики пневмонии COVID-19 производится по клиническим показателям. Кратность повторного КТ, рентгенографии или УЗИ зависит от клинической необходимости оценки легочных изменений и рекомендуется не чаще одного раза в 7 дней.

При проведении КТ органов грудной клетки, беременная матка и плод не находятся в зоне сканирования, не подвергаясь прямому воздействию излучения. В большинстве случаев рекомендуется использование рентгенозащитной юбки для защиты области беременной матки и таза. Получение информированного согласия пациента перед КТ необходимо [15, р.705;47, р. 4525]. Использование контрастных средств при КТ грудной клетки оправдано только при необходимости исключения тромбоза легочной артерии (ТЭЛА). Результаты КТ позволяют определить вероятность наличия вирусной пневмонии и выразительность изменений в легких, а также определить стадию заболевания [52].

Вероятность наличия вирусной пневмонии классифицируется следующим образом:

1. Высокая вероятность (характерная КТ-картина).
2. Средняя вероятность (неопределенность).
3. Низкая вероятность (указание на альтернативный диагноз).
4. Нормальное состояние (отсутствие патологических изменений).

Степень выраженности изменений в легочной ткани определяется по эмпирической визуальной шкале [53]:

1. Отсутствие характерных признаков (КТ-0).
2. Минимальный объем поражения: меньше 25% объема легких (КТ-1).
3. Средний объем поражения: распространенность от 25 до 50% объема легких (КТ-2).
4. Значительный объем поражения: распространенность от 50 до 75% объема легких (КТ-3).
5. Критический объем поражения: распространенность более 75% объема легких (КТ-4).

Стадии заболевания классифицируются следующим образом:

1. Ранняя стадия (первые дни заболевания).
2. Прогрессирующая стадия (5-8 суток от начала заболевания).
3. Пиковая стадия (9-13 суток от начала заболевания).
4. Стадия разрешения (более 14 суток от начала заболевания).
7. Рентгенография органов грудной клетки не способна выявить начальные признаки заболевания. Применение этого метода может быть рекомендовано лишь в случаях, когда проведение компьютерной томографии невозможно по причинам тяжести состояния пациента, неспособности транспортировки в отделение КТ или отсутствия необходимого оборудования.

Критерии выбора методов лучевой диагностики [29, р. 39-1-39-26]:

1. Отсутствие симптомов и клинических проявлений ОРВИ (даже при наличии соответствующей медицинской истории) не подразумевает использование лучевых исследований.
2. Наличие симптомов ОРВИ (легкое течение без признаков дыхательной недостаточности) также не требует применения лучевых исследований.
3. Если имеются симптомы ОРВИ (легкое течение без признаков дыхательной недостаточности) и есть подозрение на COVID-19 (включая анамнез), применение лучевых исследований не рекомендуется.
4. При наличии симптомов ОРВИ (легкое течение без признаков дыхательной недостаточности) и подтвержденном диагнозе COVID-19 (по лабораторным данным РНК SARS-CoV-2) применение лучевых исследований не рекомендуется.
5. В случае наличия симптомов ОРВИ, проявлений дыхательной недостаточности и отсутствия лабораторного подтверждения COVID-19 рекомендуется проведение компьютерной томографии (или рентгенографии органов грудной клетки и/или УЗИ органов грудной клетки, если проведение КТ невозможно).
6. При наличии симптомов ОРВИ, признаков дыхательной недостаточности и подтвержденном COVID-19 (по лабораторным данным РНК

SARS-CoV-2) рекомендуется проведение компьютерной томографии (а также рентгенографии органов грудной клетки и/или УЗИ ОГК, если выполнение КТ невозможно).

В существующих клинических рекомендациях, действующих на данный период времени, отмечается, что применение рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) для скрининга (поиск патологий при отсутствии клинических симптомов) в случаях внебольничных пневмоний в целом и при COVID-19, в частности, не является целесообразным. Все выявляемые при лучевых исследованиях признаки, включая показатели на КТ, не обладают специфичностью для какой-либо определенной инфекции и не позволяют точно установить этиологический диагноз. В нормальной клинической практике эти изменения не могут быть однозначно отнесены к COVID-19 пневмонии, а также отличены от других видов пневмоний и невоспалительных заболеваний. Результаты лучевых исследований не заменяют результаты тестов на наличие РНК SARS-CoV-2. Отсутствие изменений при КТ не исключает возможность наличия инфекции COVID-19 и развития пневмонии после проведения исследования.

Сравнение визуальной картины пневмонии при использовании различных методов визуализации затруднено и, как правило, субъективно. Ультразвуковое исследование легких возможно, но только при наличии двух условий: информации об истинной природе и масштабах поражения легких, а также опытного медицинского персонала.

Исследование беременных с известной или предполагаемой COVID-19 пневмонией проводится с применением общепринятых методов рентгенографии и КТ. Необходимы предварительно установленные программы для ограничения дозы облучения и защиты органов и плода от радиации (область живота и таза) с использованием стандартных защитных средств, таких как фартуки и воротники, имеющиеся в медицинских учреждениях. В случае отказа от проведения КТ и рентгенографии или их невозможности, возможно использование УЗИ легких при наличии подготовленного медицинского персонала. Для обследования новорожденных с известной или предполагаемой COVID-19 пневмонией, при наличии соответствующих клинических показаний, исследование может начинаться с УЗИ легких, плевральных полостей и средостения, и, при необходимости, продолжаться рентгенографией и/или КТ органов грудной полости [29, р.39-1-39-26].

8. Эхо-КГ у всех беременных, рожениц и родильниц с симптомами дыхательной недостаточности. Учитывая высокую вероятность поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19, рекомендуется проводить Эхо-КГ у всех беременных, рожениц и родильниц с симптомами дыхательной недостаточности каждые 3-5 дней. При обнаружении признаков, таких как легочная гипертензия, трикуспидальная регургитация, увеличение размеров правых отделов сердца, снижение фракции выброса до менее 50%, а также появление перикардального выпота, рекомендуется проводить последующие Эхо-КГ не реже 1 раза в день до тех пор, пока указанные параметры не

вернутся к норме. У беременных, рожениц и родильниц также нередко отмечается развитие перипартальной кардиомиопатии [54,55].

9. Забор материала у женщин в периоде беременности и после родов. При подозрении на наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19 производится взятие назофарингеального мазка для последующего анализа методом ПЦР в реальном времени.

–в случае отрицательного результата пациентка подлежит наблюдению как при наличии острой респираторной вирусной инфекции;

–в случае положительного результата проводится повторное тестирование на наличие вируса SARS-CoV-2 на 11-й сутки, а затем повторные тесты проводятся каждые 3 дня [56-60].

1.3 Лечение COVID-19 в период беременности: особенности и подходы

В последнее время большое внимание уделяется преконцепционной помощи (ПКК) как альтернативной и дополнительной стратегии борьбы с сохраняющимися неблагоприятными исходами беременности во всем мире. Центры по контролю и профилактике заболеваний описывают ПКК как "комбинацию методов лечения, направленных на выявление и устранение биологических, поведенческих и социальных рисков для здоровья женщины или исхода беременности путем профилактики и управления". По мнению Американского колледжа акушеров-гинекологов и Американской академии педиатрии, основными компонентами преконцепционного ухода являются четыре группы процедур: материнский скрининг, иммунизация, обследование и консультирование[61].

Общие методы лечения включают поддержание баланса воды и электролитов в организме и облегчение симптомов (включая жаропонижающие препараты и препараты против диареи).

Для контроля состояния матери важно постоянно отслеживать жизненно важные функции и уровень насыщения кислородом с целью предотвращения гипоксии. Это включает анализ газов артериальной крови, регулярные радиографии грудной клетки (по необходимости) и периодический мониторинг крови, функций почек и печени, а также свертываемости

Необходимо проводить наблюдение за беременными в соответствии с результатами обследований, вне зависимости от срока беременности на момент заражения. Неотложные акушерские консультации должны осуществляться согласно местным рекомендациям. Регулярные плановые встречи следует отложить на 14 дней или до получения отрицательного результата анализов

Касательно плода, необходимо ежедневно оценивать сердечную активность, особенно, если беременность достигла срока жизнеспособности плода (22 недели и более). Это включает проведение КТГ, УЗИ плода и

доплерографии в соответствии с рекомендованными сроками беременности [62].

Следует стремиться к минимизации количества персонала, взаимодействующего с пациенткой [63].

Лечение женщин с подтвержденным диагнозом заболевания включает комплексный подход с учетом особенностей беременности. Эффективность лечения определяется тщательным мониторингом состояния и применением соответствующих медикаментозных и нетерапевтических методов.

Беременные с COVID-19 требуют особого внимания к поддержанию устойчивого состояния. Лечение часто включает симптоматическую терапию для уменьшения температуры и облегчения других симптомов. Пациентки должны получать достаточную гидратацию и поддерживать баланс электролитов. Также важно медицинское наблюдение за дыханием и уровнем насыщения кислородом для предотвращения гипоксии. В тяжелых случаях может потребоваться кислородотерапия или использование аппаратов искусственной вентиляции легких.

Лечение должно быть индивидуализированным, учитывая физиологические особенности беременности и потенциальные риски для матери и плода. Постоянный мониторинг состояния пациенток и активное вмешательство при возникновении осложнений являются ключевыми компонентами успешного лечения. Лечение COVID-19 в соответствии с текущими протоколами включает в себя оказание помощи как подтвержденным, так и вероятным случаям заболевания. В процессе медицинской помощи необходимо тщательно отслеживать состояние пациента, чтобы обнаружить возможные изменения в клиническом состоянии. Пациенты, зараженные SARS-CoV-2, должны получать лечение, направленное на поддержку патогенеза и симптомов. Лечение сопутствующих заболеваний и осложнений проводится в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами, характерными для этих состояний заболевания.

Благополучные и умеренные стадии заболевания. Поддержка гомеостаза жидкости и электролитов в организме, симптоматическое лечение и эпидемиологический надзор соответствуют подходам, используемым при лечении женщин с предполагаемым или вероятным случаем заболевания.

В настоящее время эффективность противовирусных лекарств при лечении COVID-19 у беременных не имеет однозначного подтверждения [64]; большинство из них имеют противопоказания для применения во время беременности, особенно в первом триместре.

Контроль за состоянием плода: ежедневное наблюдение за частотой сердечных сокращений, проведение кардиотокографии (КТГ) начиная с 30-й недели беременности.

Важно учитывать, что лечение женщин с COVID-19 во время беременности представляет собой сложную задачу из-за потенциального воздействия лекарств на развивающегося плода. Отсутствие доказательств эффективности противовирусных препаратов в этой группе пациенток

подчеркивает необходимость осторожного выбора лечения и более внимательного подхода к мониторингу состояния как матери, так и плода. Кардиотокография (КТГ) в конце беременности играет важную роль в оценке здоровья плода и может быть полезной для раннего обнаружения каких-либо аномалий или изменений в сердечной активности плода.

Тяжелое проявление болезни. Тяжелое протекание пневмонии, характеризующееся высоким риском материнской и перинатальной смертности, требует интенсивного лечения, включающего поддержание уровня гидратации и оксигенотерапию. Пациентки должны находиться в изолированных палатах с отрицательным давлением в отделении интенсивной терапии, желательно в положении на левом боку. При этом обязательно участие команды специалистов различных профилей: акушеров-гинекологов, реаниматологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов или пульмонологов, неонатологов, инфекционистов, клинических фармакологов [65]. Антибактериальная терапия, адаптированная под возможные вторичные бактериальные инфекции, следует начать немедленно, сочетая ее с противовирусными препаратами. Кроме того, важен постоянный контроль артериального давления и поддержание нормального водно-электролитного баланса.

Причины для передачи пациента в Отделение реанимации и интенсивной терапии в случае заболевания COVID-19.

–ускоренное прогрессирование острой дыхательной недостаточности: Частота дыхания более 25 в минуту, насыщение кислородом (SpO₂) ниже 94%;

–наличие других видов органной недостаточности (2 и более баллов по шкале SOFA);

–общая сумма баллов 5 и выше по шкале NEWS 2.

При возможности рекомендуется госпитализировать беременных женщин с COVID-19 в помещение с негативным давлением. Если требуется подача кислорода, носовые канюли следует поместить под хирургическую маску для лица. Рекомендуется провести консультацию врачебной комиссии для принятия решений о стратегии ведения беременности, необходимости продления беременности и определении сроков родов вместе с акушерами-гинекологами, анестезиологами-реаниматологами и неонатологами.

Лечение, направленное на устранение причины заболевания у беременных, женщин в период родов и послеродового периода при COVID-19:

Лечение COVID-19 у женщин в периоде беременности и грудного вскармливания на данный момент не имеет специфических рекомендаций, направленных на прямое устранение причины заболевания. Применение рекомбинантного интерферона альфа-2b и противомаларийных препаратов не рекомендуется в период беременности из-за их противопоказаний. Однако решение о применении рекомбинантного интерферона альфа-2b при беременности должно приниматься врачебной комиссией, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски для ребенка. Исключением является препарат Гриппферон®, разрешенный для использования в этот период.

Относительно противовирусных препаратов, их назначение может быть рекомендовано, если они эффективны против SARS-CoV-2 и не представляют серьезной угрозы для беременности или грудного вскармливания. В послеродовом периоде применение противовирусной терапии, включая фавипиравир, может проводиться согласно общим медицинским нормам. В стационарных условиях возможно использование препарата ремдесивир для лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19. Его применение рекомендуется при сильных симптомах и низком уровне насыщения кислородом (SpO₂ до 94%), когда необходима дополнительная подача кислорода, вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Следует применять по 200 мг внутривенно в первый день и 100 мг внутривенно в последующие дни на протяжении до 10 дней, исключая при этом грудное вскармливание во время лечения [66-70].

Согласно современным представлениям о патогенезе COVID-19, рекомендуется начинать применение препаратов, предназначенных для этапной терапии, на ранних стадиях, желательно не позже 7-8 дней с начала проявления симптомов болезни. Оптимальное начало лечения в раннем периоде значительно способствует выздоровлению. Применение противовирусных средств у беременных с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания целесообразно и на более поздних этапах заболевания. Решение о применении противовирусных препаратов у беременных в случае тяжелого или прогрессирующего течения заболевания принимается по рекомендации врачебной комиссии, учитывая баланс между потенциальной пользой и риском [71,72].

1.4 Лечение, направленное на воздействие на патогенез заболевания COVID-19 у беременных женщин, рожениц и тех, кто находится в процессе родов

Подходы к патогенетическому лечению беременных, рожениц и родильниц, пораженных COVID-19, представляют собой важный аспект обеспечения эффективной медицинской помощи. С учетом специфических особенностей и высокого риска для матери и плода, применяемые методы подразделяются на несколько категорий.

Одним из подходов к патогенетическому лечению является рациональное использование противовирусных препаратов, которое основывается на данных о прогрессировании заболевания. Несмотря на это, эффективность применения таких препаратов для беременных с COVID-19 требует дополнительных исследований.

Другим аспектом патогенетической терапии является поддержание уровня кислорода в организме пациентки. Для этого используются методы оксигенотерапии и респираторная поддержка, необходимые при развитии гипоксии.

Осуществление этапной и адекватной терапии, основанной на клинической картине, помогает минимизировать осложнения и улучшить прогноз заболевания у беременных. Однако принятие решений о лечении должно быть основано на индивидуальном подходе, учитывающем особенности каждой конкретной ситуации и рекомендации врачебной комиссии.

Восполнение жидкости в организме для поддержания оптимального уровня гидратации

В процессе лечения COVID-19 следует обеспечивать адекватное употребление жидкости. Восстановление суточной нормы жидкости должно осуществляться в основном через устную гидратацию. Определение ежедневной потребности в жидкости требует учета таких факторов, как лихорадка, затрудненное дыхание, потери жидкости при поносе или рвоте, в случае их присутствия у пациента. Нормальный объем потребляемой жидкости составляет в среднем от 2,5 до 3,5 литров в сутки, при отсутствии противопоказаний, связанных с соматическими заболеваниями. Если имеется явная интоксикация или проявляются дискомфорт в области живота, тошнота или рвота, рекомендуется использование адсорбентов (коллоидный диоксид кремния, полиметилсилоксанаполигидрат и другие).

Во время проведения инфузионной терапии врач следит за суточным объемом мочеиспускания, динамикой артериального давления, изменениями в легочной аускультации и уровнем гематокрита. Если наблюдается снижение объема мочеиспускания, повышение артериального давления, усиление хрипов в легких или снижение уровня гематокрита, объем вводимой жидкости должен быть уменьшен.

Для уменьшения объема инфузионной терапии рекомендуется поддерживать пациента путем перорального или зондового питания, используя стандартные и полуэлементарные смеси для энтерального питания. Питание должно быть частым и в небольших порциях для предотвращения переполнения желудка и уменьшения риска увеличения дыхательной нагрузки [28, p. e2208-1-e2208-28].

При обнаружении патологических изменений в легких, соответствующих КТ 1-4, или при наличии средней степени пневмонии по данным рентгенологического обследования (проявляющейся неоднородными округлыми тенями различного размера и формы; затрагивающей до 50% паренхимы легких) или при выявлении тяжелой степени (представленной сливными инфильтратами, так называемым "симптомом белых легких", затрагивающими более 50% паренхимы легких) в сочетании с двумя или более перечисленными признаками:

– $SpO_2 \leq 93$, дыхание в покое или прогрессирующая одышка в первые 2-3 дня;

– повышение температуры тела $> 38^\circ C$ в течение 2-3 дней или возвращение высокой температуры на 5-10-й день после временного улучшения состояния;

–уровень С-реактивного белка $\geq 9N$ или увеличение в 3 раза уровня СРБ за 3-5 дней заболевания;

–уровень лейкоцитов $<3,0 \times 10^9/\text{л}$;

–абсолютное число лимфоцитов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$;

–уровень ферритина в сыворотке крови ≥ 2 нормы через 3-5 дней заболевания;

– уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови $\geq 1,5$ нормы через 3-5 дней заболевания;

–уровень ферритина в крови ≥ 250 нг/мл;

–уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) > 40 пк/мл.

Противопоказания к применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП):

–сепсис, вызванный другими патогенами, не связанный с COVID-19;

–выраженная чувствительность или аллергическая реакция на любой из компонентов препарата;

–наличие вирусного гепатита В;

–сопутствующие заболевания, которые, по медицинскому решению, связаны с неблагоприятным прогнозом;

–применение иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов;

–нейтропения меньше $0,5 \times 10^9/\text{л}$;

–значительное увеличение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз от нормы;

–тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$;

–применение ГИБП в период беременности не рекомендуется.

На фоне применения блокаторов ИЛ-6 следует учитывать возможное появление серьезных нежелательных реакций:

–инфекционные заболевания, такие как бактериальная пневмония, флегмона, инфекции, вызванные Herpeszoster и другие;

–увеличение активности печеночных трансаминаз;

–наличие сыпи, зуда, крапивницы;

–повышение артериального давления;

–лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;

–изменение показателей липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП).

Промежуточные результаты исследования RECOVERY [73] показали значительное снижение смертности спустя 28-дней у больных COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке, которые получали терапию ГКС.

Терапия ГКС должна быть назначена беременным, нуждающимся в кислородной поддержке или ИВЛ, в течение 10 дней [74-77]. Режим дозирования:

– если нет показаний для назначения ГКС для созревания легких плода, преднизолон 40 мг принимают внутрь 1 раз в день или гидрокортизон 80 мг 2 раза в день внутривенно;

– если терапию ГКС необходимо назначить для созревания легких плода, дексаметазон назначают по схеме внутримышечно в дозе 6 мг 4 раза с интервалом 12 часов или в дозе 8 мг 3 раза с интервалом 8 часов (суммарная доза 24 мг) в соответствии с клиническими рекомендациями.

«Преждевременные роды» [76, с. 2-41], далее переходят на пероральный прием преднизолона 40 мг 1 раз в день или гидрокортизон 80 мг 2 раза в день внутривенно [31]. 10-дневный курс стероидов не требует их постепенного снижения дозы.

Из-за риска гипергликемии у женщины показано проведение тщательного мониторинга уровня глюкозы [78,79].

Применение ГКС должно быть в сочетании с антикоагулянтной терапией низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Дексаметазон значительно проникает через плацентарный барьер по сравнению с другими ГКС, поэтому его длительное применение может привести к неблагоприятному воздействию на плод. Напротив, другие ГКС такие, как метилпреднизолон и гидрокортизон, имеют меньшее стероидное влияние на плод, поэтому могут быть назначены в качестве альтернативного лечения для матери.

Возможно использование дексаметазона в дозировке 6 мг в сутки в течение 10 дней в послеродовом периоде. ГКС необходимо применять с осторожностью при:

- сахарном диабете;
- гипертонической болезни;
- язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;
- ожирении;
- признаках активной бактериальной инфекции;
- тромботических нарушениях.

Основными критериями эффективности противовоспалительной терапии являются динамика клинического ответа: снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение SpO₂.

Лечение антибактериальными препаратами в случае осложненных инфекций у беременных, женщин в период родов и после родов с COVID-19

Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции у беременных, рожениц и родильниц с COVID-19 представляет собой значимый аспект в управлении состоянием этих пациенток. В контексте инфекций, вызванных коронавирусом, необходимо учитывать не только воздействие самого вируса, но и потенциальные осложнения, связанные с возможным развитием бактериальных инфекций, особенно в тяжелых случаях.

У беременных женщин с COVID-19 риск развития бактериальных осложнений увеличен из-за нарушений иммунной системы и изменений в организме во время беременности. Диагностика и лечение данных осложнений являются важным компонентом управления состоянием пациенток.

Применение антибактериальной терапии у беременных с COVID-19 должно основываться на индивидуальном подходе и учете клинических симптомов, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Назначение антибиотиков следует проводить при подтвержденной или подозреваемой бактериальной инфекции.

Использование антибактериальных препаратов у беременных требует особого внимания к их безопасности как для матери, так и для плода. Важно учитывать возможные побочные эффекты и риски, связанные с применением антибиотиков в период беременности, чтобы максимально снизить негативное воздействие на развитие плода.

Критерии выбора антибактериальных препаратов у беременных с COVID-19 должны учитывать их безопасность, спектр действия, возможность проникновения через плаценту, а также резистентность микроорганизмов.

Необходимость антибактериальной терапии у беременных с COVID-19 подчеркивает значимость комплексного подхода к лечению этих пациенток. Эффективность и безопасность антибактериальных препаратов при осложненных формах инфекции у беременных требует более глубокого исследования и дальнейшего изучения в рамках клинических исследований. Основной целью остается обеспечение безопасности и успешного исхода для матери и ребенка.

Причины для применения антибактериальных препаратов:

–подтвержденная COVID-19 инфекция (подтвержденная с помощью ПЦР, КТ-сканирования или клинической картины) не требует автоматического применения эмпирических антибиотиков;

–применение эмпирических антибиотиков рекомендуется только в случае подозрения на бактериальную инфекцию с характерными симптомами (например, нейтрофильный сдвиг, локальные изменения на КТ или рентгенограмме и т.д.). Однако отсутствие этих признаков не исключает возможность бактериальной инфекции.

При решении о применении антибактериальных препаратов следует:

–начинать эмпирическое лечение антибиотиками после установления диагноза пневмонии в течение 4 часов, а в случае тяжелой пневмонии – незамедлительно (в течение часа);

–микробиологическое исследование мокроты должно быть проведено до начала антимикробной терапии, но назначение лечения должно начаться без ожидания результатов этого исследования. После получения результатов лабораторного исследования проводится либо дэскалация (в случае положительной динамики), либо коррекция, учитывая обнаруженные патогены для пациентов с отрицательной динамикой или отсутствием положительных изменений;

–если есть подозрение на сепсис у пациента, необходимо начать лечение в течение 1 часа;

–выбор антибиотиков и метод их введения зависит от тяжести состояния пациента, анализа факторов риска встречи с устойчивыми к препаратам

микроорганизмами (наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибиотиков и т.д.) и результатов микробиологических исследований;

– для начальной терапии пациентов со средней степенью тяжести, имеющих признаки вторичной бактериальной пневмонии, рекомендуется использовать однокомпонентную схему лечения, включающую ингибитор защищенных аминопенициллинов или цефалоспорины III поколения для беременных женщин. Для беременных пациенток целесообразно сочетать терапию ингибиторами защищенных аминопенициллинов и цефалоспорины с макролидами (азитромицин, джозамицин) в виду возможной вторичной пневмонии, вызванной внутриклеточными патогенами (микоплазмы, хламидии).

У женщин с тяжелым состоянием (ОАРИТ) рекомендуется применять комбинированную терапию, включающую ингибиторы защищенных аминопенициллинов (амксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) или цефалоспорины V поколения (цефтаролинфосамил) внутривенно, комбинируемые с азитромицином или кларитромицином. После родов альтернативой является применение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) в сочетании с респираторными фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно. В предыдущих эпидемиях гриппа (2009-2010) и коронавирусных вспышках (2004, 2012) отмечалось увеличение выявления золотистого стафилококка, включая MRSA [80]. Учитывая это, у определенных групп пациентов (недавно проведенные операции, госпитализация, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ) рекомендуется эмпирическое применение препаратов с активностью против золотистого стафилококка (цефтаролинфосамил, линезолид, ванкомицин) в сочетании с азитромицином внутривенно.

У людей, имеющих факторы риска заражения *P. aeruginosa* (длительное применение системных ГКС, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, прием системных антибиотиков), рекомендуется использование комбинации β -лактаманного антибиотика с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем) совместно с ципрофлоксацином или левофлоксацином. В качестве альтернативы может быть использована комбинация β -лактаманного препарата с антисинегнойной активностью, аминогликозидами II-III поколения и макролидами, либо респираторным фторхинолоном.

Если лечение неэффективно или появляются нозокомиальные осложнения, выбор антибактериального препарата определяется на основе риска резистентных возбудителей, предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и другие). У пациенток с тяжелым течением заболевания антибактериальные препараты вводятся внутривенно.

1.5 Меры предотвращения коронавирусного заболевания COVID-19

1. Профилактика COVID-19 неспецифического характера

Неспецифические меры предотвращения направлены на уменьшение распространения инфекции и охватывают действия, которые нацелены на источник инфекции (заболевшие), способы передачи возбудителя, а также группы людей, подверженные риску заражения (лица, контактировавшие с заболевшими).

Действия по отношению к источнику инфекции включают:

–раннее обнаружение и выявление зараженных, включая тех, у кого нет видимых симптомов;

–изоляция больных и тех, у кого есть подозрения на заболевание;

–применение специфической терапии для этого заболевания.

Меры, направленные на предотвращение передачи возбудителя инфекции:

–соблюдение режима самоизоляции;

–поддержание личной гигиены (мытьё рук, использование одноразовых салфеток при кашле или чихании, избегание контакта с лицом грязными руками);

–использование одноразовых медицинских масок с их регулярной сменой;

–применение средств индивидуальной защиты для медицинских работников;

–проведение дезинфекции;

–утилизация медицинских отходов соответствующего класса;

–специальная транспортировка больных для предотвращения распространения инфекции.

Меры для уязвимых групп:

– элиминационная терапия, которая включает орошение слизистой оболочки носа изотоническим раствором натрия, способствует уменьшению числа вирусов и бактерий, вызывающих инфекции;

– применение лекарственных препаратов для местного использования, которые имеют защитные свойства;

–Быстрый обращение к медицинским учреждениям при первых признаках ОРВИ является важным фактором для предотвращения осложнений и распространения инфекции.

2. Профилактика COVID-19 у беременных с использованием лекарственных средств

Медикаментозная профилактика COVID-19 у беременных осуществляется через интраназальное введение рекомбинантного ИФН- α (капли или спрей).

Планирование беременности в контексте COVID-19:

В свете имеющейся информации об относительно более легком течении COVID-19 у беременных по сравнению с общей популяцией и низкой частоте передачи инфекции от матери к плоду, никакая профессиональная ассоциация акушеров-гинекологов не рекомендует задерживать планирование беременности и появление новых членов семьи на последующий послековидный этап. В то же время крайне важно строго соблюдать меры профилактики как в процессе планирования беременности, так и в период беременности. При планировании беременности в условиях пандемии следует следовать рекомендациям по вакцинации [80,81] и мерам немедикаментозной и медикаментозной профилактики, описанным в разделе 9, касающимся беременных.

Вакцинация. Имея в виду высокий риск заражения SARS-CoV-2 во время беременности, рекомендуется прививка от COVID-19 как мужчинам, так и женщинам в возрасте, планирующим зачатие. Это подтверждается отсутствием данных, свидетельствующих о негативном воздействии вакцин от COVID-19 на репродуктивную функцию мужчин и женщин. Также не имеется информации о возможном снижении овариального резерва у женщин или о влиянии на сперматогенез у мужчин [82,83].

Планирование беременности рекомендуется осуществлять после 28 дней с момента получения первой компоненты вакцины, когда, согласно имеющимся данным [84,85], формируется защитный иммунитет против инфекции SARS-CoV-2.

Тем временем, следует отметить, что воздействие перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на репродуктивную функцию человека, может иметь негативные последствия. Согласно информации, клетки гранулезы фолликулов всех стадий развития, поверхностный эпителий яичников, клетки теки и гранулезы желтых тел обладают высокой представленностью клеточных рецепторов для SARS-CoV-2, таких как ангиотензин-превращающий фермент человека (ACE2), трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) и басигин (CD147). Это предполагает возможность инфицирования вирусом SARS-CoV-2 указанных тканей и клеток, что может оказать влияние на фолликулогенез и предполагает возможное поражение яичников, ооцитов и эндометрия через эти рецепторы [86,87].

Белки ACE2, TMPRSS2 и CD147 широко представлены в различных тканях яичек, включая клетки Лейдига, клетки Сертоли и клетки семенных канальцев. Это может создать условия для входа вируса SARS-CoV-2 и привести к поражению сперматозоидов и других клеток (согласно базе данных GeneCards <https://www.genecards.org/>, базе данных Bgee <https://bgee.org/>) [88]. Такие факты позволяют предположить, что коронавирусная инфекция может негативно воздействовать на мужскую репродуктивную систему и мужскую фертильность [89]. Установлено, что при COVID-19, особенно при тяжелых случаях, повышенная температура тела и воспалительные реакции с оксидативным стрессом могут нанести ущерб клеткам и тканям мужской половой системы [90]. Доступны данные о негативном воздействии инфекции

на сперматогенез и о проникновении вируса SARS-CoV-2 в сперму [91]. Кроме того, изменения в процессе сперматогенеза, обусловленные инфекцией, чаще всего являются обратимыми и связаны с тяжестью инфекции [92-94].

Белки ACE2, TMPRSS2 и CD147 также широко распространены в тканях женской репродуктивной системы. Установлена совместная экспрессия ACE2 и TMPRSS2 в трофэктодерме бластоцист и синцитиотрофобласте на 8 неделе гестации [95,96]. Кроме того, обнаружено выражение этих молекул в эндометрии, которое повышается во время «окна имплантации» [97]. Имеются публикации, указывающие на возможное снижение овариального резерва у женщин при COVID-19 [98].

Эти сведения подчеркивают важность проведения плановой вакцинации от COVID-19 у лиц репродуктивного возраста, особенно у тех, кто планирует беременность.

Дополнительные методы репродукции

Как упоминалось ранее, инфекция, вызванная SARS-CoV-2, может негативно влиять на сперматогенез и оогенез, как напрямую, так и через гипертермию и оксидативный стресс. Однако это воздействие, как правило, является временным. Учитывая возможность поражения тканей яичника, существует риск усиления этого эффекта при проведении трансвагинальной пункции фолликулов яичников (ТВП), используемой в методах дополнительной репродукции. По этой причине рекомендуется отложить программы дополнительной репродуктивной терапии до полного выздоровления пациентки и/или ее партнера, включая постковидный период восстановления.

Существуют группы пациентов с бесплодием, у которых наблюдается неблагоприятный прогноз репродуктивной функции, связанный с фактором времени. Среди них можно выделить пациенток, относящихся к 2, 3 и 4 группам по классификации Poseidon (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualize DOocyte Number, 2015).

Женщины в позднем репродуктивном возрасте с нормальным овариальным резервом, женщины в раннем репродуктивном возрасте с уменьшенным овариальным резервом, женщины в позднем репродуктивном возрасте с уменьшенным овариальным резервом, женщины, столкнувшиеся с онкологическими заболеваниями перед проведением гонадотоксического лечения, а также женщины с аутоиммунными заболеваниями, планирующие гонадотоксическую терапию, и партнеры женщин после завершения лечения, имеющего временный эффект [99,100]. Для этой категории пациенток необходимо разработать индивидуальный подход с минимальной задержкой процедур, чтобы сохранить репродуктивные возможности.

Программы вспомогательных репродуктивных технологий проводятся с строгим соблюдением мер по инфекционному контролю в соответствии с рекомендациями профессиональных ассоциаций в области вспомогательных репродуктивных технологий, таких как ESHRE, ASRM, РАРЧ [91,92].

1.6 Восстановление функции репродуктивной системы у женщин после преодоления COVID-19

Восстановление репродуктивного здоровья у женщин после прохождения COVID-19 в настоящее время не поддерживается утвержденными рекомендациями. Несмотря на то, что женщины, по статистическим данным, переносят данное заболевание менее тяжело, чем мужчины, важно учитывать потенциальные последствия этой инфекции для их репродуктивного здоровья. [101-103].

Женщины, переболевшие COVID-19, могут проявить интерес к выбору методов контрацепции, планированию беременности, лечению гинекологических заболеваний. Для врачей акушеров-гинекологов становится важной задачей предоставление специализированной медицинской помощи с учетом факта перенесенного COVID-19. Планирование такой помощи для этих пациенток может зависеть от тяжести протекания заболевания, сопутствующих состояний, использованных методов лечения нового коронавируса и общего состояния после его перенесения [104-106].

Влияние пройденной COVID-19 на репродуктивную систему может быть связано с токсическими эффектами применяемых лекарств, продолжительностью пребывания в реанимационном отделении, а также декомпенсацией уже существующих хронических заболеваний. На данный момент нет точной информации о возможных долгосрочных последствиях этой инфекции для репродуктивного здоровья женщин. В связи с этим женщины, особенно те, кто перенес тяжелую форму заболевания, подлежат включению в группу повышенного риска для развития осложнений и должны быть подвергнуты более внимательному медицинскому наблюдению в течение года после госпитализации из-за COVID-19. Это необходимо для определения дальнейших тактик восстановления менструального цикла, лечения бесплодия или проведения оперативных вмешательств [107,108].

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведено смешанное ретроспективное и проспективное когортное исследование, осуществлённое на базе городских клинических учреждений Алматы (инфекционная больница им. И.С. Жекеновой, городская больница №4, родильный дом №4, а также женские консультации и поликлиники) в период 2021–2023 гг.

Исследование было структурировано на три взаимосвязанных блока:

I блок – ретроспективный анализ акушерских исходов. Включал изучение медицинской документации женщин, перенёсших COVID-19 средней и тяжёлой степени во время беременности. Анализировались: течение гестации, осложнения в антенатальном периоде, особенности родов, перинатальные исходы. В качестве контрольной группы рассматривались беременные женщины без перенесённого COVID-19. Цель блока заключалась в выявлении особенностей течения беременности и родов при постковидном статусе и оценке их вклада в репродуктивные исходы.

II блок – проспективное наблюдение за женщинами вне беременности.

Проводилось динамическое обследование женщин репродуктивного возраста через 3 и 6 месяцев после перенесённого COVID-19. В программу включались клиническая оценка репродуктивной функции, лабораторное исследование гормонального и метаболического профиля, показатели системы гемостаза, уровень воспалительных маркеров, а также ультразвуковые параметры органов малого таза. Сравнительная группа состояла из женщин, не болевших COVID-19. Цель блока – определить ранние и среднесрочные последствия перенесённой инфекции, которые могут оказывать влияние на репродуктивное здоровье и планирование беременности.

III блок – разработка и апробация алгоритма прегравидарной подготовки.

На основании выявленных клиничко-лабораторных изменений у пациенток после COVID-19 была сформирована система рекомендаций по прегравидарной подготовке. Алгоритм включал этапы комплексного обследования, коррекцию выявленных нарушений (гормональных, метаболических, психоэмоциональных), рекомендации по срокам планирования беременности. Его эффективность оценивалась в проспективной группе женщин, планировавших беременность в течение года после перенесённой инфекции. Ключевой конечной точкой являлась успешность наступления и исхода беременности при использовании предложенного подхода по сравнению с традиционным наблюдением.

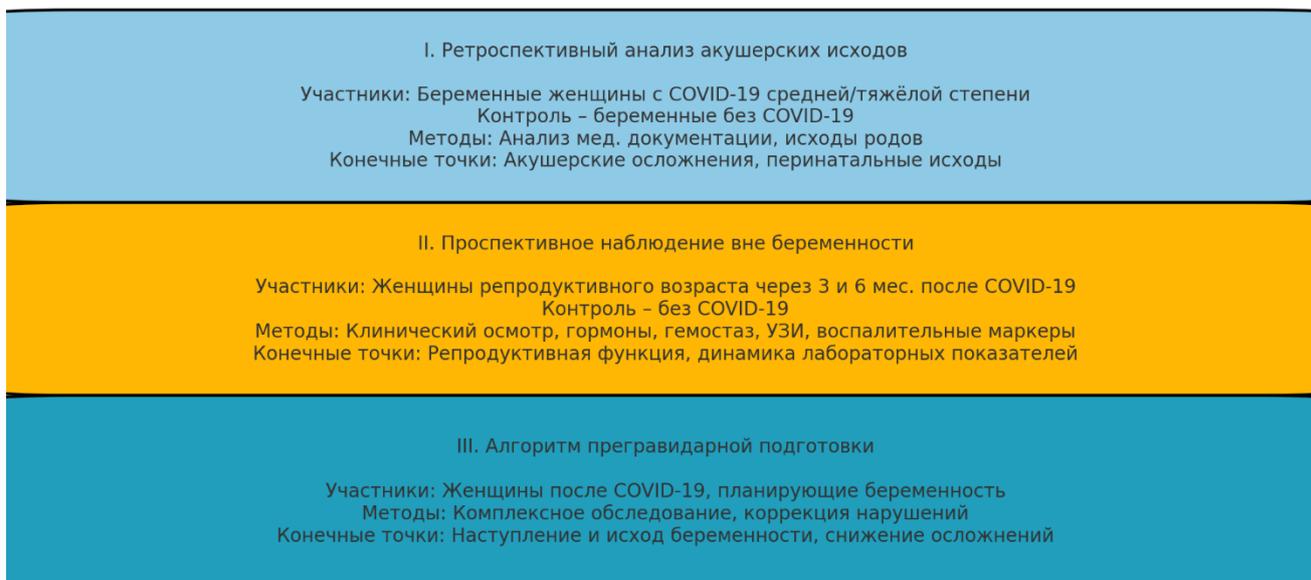


Рисунок 1 - Структура исследования и последовательность этапов

2.2 Характеристика исследуемых групп

В исследование было включено 1078 женщин, из которых 180 беременных и 898 женщин репродуктивного возраста вне беременности. Формирование групп осуществлялось поэтапно в соответствии с целями и задачами исследования.

I. Беременные женщины

Для анализа исходов беременности и родов, а также частоты и структуры акушерских осложнений были изучены истории родов 180 женщин, распределённых на две группы:

- Основная группа - 120 беременных женщин, перенёсших COVID-19 средней и тяжёлой степени до наступления беременности, родоразрешённых в городском родильном доме №4 г. Алматы.
- Контрольная группа - 60 беременных женщин, не болевших COVID-19, родивших в родильном доме №1 г. Алматы.

Критерии включения: возраст 18–45 лет; наличие/отсутствие перенесённого COVID-19 (в зависимости от группы); отсутствие острых воспалительных заболеваний и тяжёлой хронической сопутствующей патологии (онкология, ВИЧ, аутоиммунные заболевания вне ремиссии).

Критерии исключения: лёгкое течение COVID-19; наличие тяжёлых хронических заболеваний; приём гормональных препаратов менее чем за 3 месяца до беременности.

Средний возраст женщин составил $29,8 \pm 4,1$ лет в основной группе и $29,3 \pm 3,9$ лет в контрольной ($p > 0,05$). Группы были сопоставимы по паритету и структуре экстрагенитальной заболеваемости.

II. Небеременные женщины (ретроспективный анализ)

Для оценки влияния перенесённой инфекции на репродуктивное здоровье был проведён ретроспективный анализ медицинской документации 844 женщин репродуктивного возраста, перенёсших COVID-19 средней и тяжёлой степени в 2021–2023 гг.

По степени тяжести течения заболевания пациентки были разделены на две подгруппы:

- 1-я подгруппа - 783 женщины со средней тяжестью течения инфекции.
- 2-я подгруппа - 61 женщина с тяжёлым течением.

Анализ включал возраст, анамнестические данные (сопутствующие заболевания, менструальная функция, паритет), длительность лихорадки, сроки госпитализации и лабораторные показатели. Средний возраст женщин составил $28,4 \pm 5,1$ и $27,8 \pm 4,9$ лет соответственно ($\chi^2 = 2,06$; $p = 0,725$). Наиболее многочисленную группу составили пациентки 30–39 лет (53,0% при средней форме и 47,5% при тяжёлой).

III. Проспективное наблюдение

Для выявления постинфекционных изменений репродуктивной системы проведено проспективное обследование 150 женщин из ретроспективной когорты. Все пациентки перенесли COVID-19 средней или тяжёлой степени и проходили контроль через 3 и 6 месяцев после выздоровления.

- Основная группа - 150 женщин, обследованных в динамике.
- Контрольная группа - 54 женщины репродуктивного возраста, не болевшие COVID-19.

Критерии включения: возраст 18–45 лет; отсутствие беременности; подтверждённый диагноз COVID-19 средней или тяжёлой степени (для основной группы); письменное информированное согласие на участие.

Критерии исключения: лёгкое течение COVID-19; тяжёлые хронические заболевания; приём гормональных препаратов в течение последних 3 месяцев.

IV. Апробация алгоритма прегравидарной подготовки

На заключительном этапе проведено проспективное исследование, направленное на оценку эффективности разработанного алгоритма прегравидарной подготовки. В исследование были включены 75 женщин из общей когорты (844).

- Основная группа - 30 женщин, планировавших беременность в течение 12 месяцев после COVID-19 и включённых в программу прегравидарной подготовки.
- Группа сравнения - 45 женщин, перенёсших COVID-19, но не планировавших беременность в течение ближайшего года.

Группы формировались из одной исходной когорты, что обеспечило их сопоставимость по возрасту и клиничко-анамнестическим характеристикам. Незначительные различия в частоте отдельных признаков объяснялись выборочной вариабельностью.

Критерии включения: возраст 18–45 лет; перенесённый COVID-19 средней или тяжёлой степени; отсутствие острых воспалительных заболеваний; согласие на динамическое наблюдение.

Критерии исключения: лёгкое течение инфекции; тяжёлые хронические заболевания; приём гормональных препаратов менее чем за 3 месяца до включения.

После прохождения лечебно-профилактических мероприятий в соответствии с алгоритмом проводилась оценка их эффективности путём сравнения с результатами группы женщин, не проходивших подготовку.

IV. Апробация алгоритма прегравидарной подготовки

На заключительном этапе проведено проспективное исследование, направленное на оценку эффективности разработанного алгоритма прегравидарной подготовки. В исследование были включены 75 женщин из общей когорты (844).

- Основная группа - 30 женщин, планировавших беременность в течение 12 месяцев после COVID-19 и включённых в программу прегравидарной подготовки.
- Группа сравнения - 45 женщин, перенёсших COVID-19, но не планировавших беременность в течение ближайшего года.

Группы формировались из одной исходной когорты, что обеспечило их сопоставимость по возрасту и клинико-anamnestическим характеристикам. Незначительные различия в частоте отдельных признаков объяснялись выборочной вариабельностью.

Критерии включения: возраст 18–45 лет; перенесённый COVID-19 средней или тяжёлой степени; отсутствие острых воспалительных заболеваний; согласие на динамическое наблюдение.

Критерии исключения: лёгкое течение инфекции; тяжёлые хронические заболевания; приём гормональных препаратов менее чем за 3 месяца до включения.

После прохождения лечебно-профилактических мероприятий в соответствии с алгоритмом проводилась оценка их эффективности путём сравнения с результатами группы женщин, не проходивших подготовку.

Таким образом, исследование охватывало разнородные, но взаимосвязанные группы женщин, что позволило комплексно оценить как исходы беременности после COVID-19, так и долгосрочные последствия инфекции для репродуктивного здоровья, а также провести апробацию разработанного алгоритма прегравидарной подготовки.

2.3 Методы исследования

Ретроспективный анализ медицинской документации. Изучались амбулаторные карты (форма 001/у), истории болезни и истории родов женщин, включённых в исследование. Анализ проводился по унифицированной схеме с выделением следующих параметров: возраст, анамнез жизни и заболеваний, сведения о перенесённой инфекции COVID-19 (форма, тяжесть, длительность госпитализации), сопутствующие экстрагенитальные и

гинекологические заболевания, акушерский анамнез (количество беременностей, родов, выкидышей), течение настоящей беременности и её исходы.

Клинико-anamнестическое обследование проводилось как при первичном визите, так и в ходе последующих наблюдений. Оно включало подробный сбор жалоб и анамнеза заболевания с особым акцентом на наличие симптомов постковидного синдрома и их возможное влияние на репродуктивное здоровье. Дополнительно уточнялись сведения об особенностях менструального цикла, репродуктивной функции, а также наличии сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

Физикальное обследование проводилось по стандартным протоколам и включало оценку общего состояния пациентки, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, а также проведение антропометрических измерений (рост, масса тела, окружность талии и бёдер) с последующим расчётом индекса массы тела. Гинекологический осмотр позволял оценить состояние наружных и внутренних половых органов, а также определить соответствие полученных данных фазе менструального цикла. Особое внимание уделялось оценке характера цервикальных выделений и возможным структурным изменениям.

Лабораторные исследования выполнялись с использованием стандартных иммунохемилюминесцентных и иммуноферментных методик.

В рамках оценки репродуктивной функции определялись уровни основных половых гормонов, включая фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, эстрадиол, прогестерон, пролактин и антимюллеров гормон (АМГ). Последний рассматривался как ключевой маркёр овариального резерва, особенно значимый для женщин, перенёсших COVID-19 [Yerkenovaetal., 2025].

Для исключения нарушений тиреоидного статуса проводилось исследование уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (свТ₃) и свободного тироксина (свТ₄).

Метаболический статус оценивался по показателям 25(ОН)-витамина D, уровню ферритина, а также содержанию микроэлементов (магния и цинка).

Система гемостаза изучалась путём определения концентрации D-димера, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса и международного нормализованного отношения (МНО).

Для характеристики воспалительной активности и иммунного ответа определялись уровни С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (IL-6) и прокальцитонина (PCT). Эти маркёры позволяли оценить наличие персистирующего воспаления, ассоциированного с постковидным синдромом.

Инструментальные методы исследования

Инструментальная диагностика занимала ключевое место в исследовании.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось трансвагинально на 5–7-й день менструального цикла. В ходе обследования определялись размеры и объём яичников, количество антральных фолликулов,

толщина эндометрия, а также наличие кистозных и иных структурных изменений. Особое внимание уделялось признакам снижения овариального резерва, которые оценивались по совокупности ультразвуковых данных и уровню АМГ [Yerkenovaetal., 2025].

Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполнялось при выявлении отклонений в уровне тиреоидных гормонов. При этом анализировались структура железы, её объём, а также наличие узловых образований или диффузных изменений.

Дополнительные методы исследования применялись при наличии клинических показаний. Так, эхокардиография и электрокардиография проводились при подозрении на кардиальные осложнения, ассоциированные с перенесённой коронавирусной инфекцией. В случаях выявленного дефицита витамина D и нарушений кальциево-фосфорного обмена выполнялась денситометрия для оценки минеральной плотности костной ткани.

Таким образом, применённый комплекс клинико-лабораторных и инструментальных методов позволял провести всестороннюю оценку репродуктивного здоровья женщин, перенёвших COVID-19, и выявить ключевые патогенетические изменения, влияющие на их фертильность и исходы планируемой беременности.

2.4 Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26.0 и R версии 4.0.

Для описательной статистики количественные данные представлялись в виде среднего значения с соответствующим стандартным отклонением ($M \pm SD$) при нормальном распределении либо в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом ($Q1-Q3$) при отклонении распределения от нормального. Качественные показатели описывались в виде абсолютных чисел и относительных частот ($n, \%$).

Сравнительный анализ между группами проводился в зависимости от характера распределения данных. Для количественных переменных с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении — критерий Манна–Уитни. Для анализа различий в структуре качественных признаков использовался критерий χ^2 (хи-квадрат), а в случаях, когда ожидаемые частоты в таблицах сопряжённости были менее 5, применялся точный критерий Фишера. Для количественной оценки силы связи между признаками рассчитывались отношения шансов (ОШ) с построением 95% доверительных интервалов (ДИ).

Для выявления независимых факторов риска осложнений беременности и нарушений репродуктивной функции применялась многофакторная логистическая регрессия с включением в модель значимых на этапе однофакторного анализа переменных. При этом проводилась коррекция на

возможные смешивающие факторы (возраст, индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний).

Динамика показателей в зависимости от этапа наблюдения или проведённой коррекции оценивалась с помощью парных критериев. Для данных с нормальным распределением использовался парный t-критерий, для данных с ненормальным распределением — критерий Уилкоксона. Критический уровень статистической значимости во всех анализах устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Дополнительно применялись методы оценки времени до наступления события. Для анализа времени до наступления беременности после коррекции использовался метод Каплана–Майера с построением кривых выживаемости. Взаимосвязи между лабораторными и клиническими параметрами определялись с помощью корреляционного анализа: коэффициент Пирсона при нормальном распределении данных и коэффициент Спирмена — при ненормальном.

Таким образом, использование комбинации параметрических и непараметрических методов статистики позволило всесторонне оценить как различия между исследуемыми группами, так и выявить ключевые предикторы нарушений репродуктивного здоровья у женщин, перенёсших COVID-19.

ЗОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Особенности течения беременности и родов у женщин с перенесенным COVID-19 средней и тяжелой степени

В настоящем разделе представлены результаты сравнительного анализа клинико-anamnestических характеристик беременных женщин, перенёсших COVID-19 средней и тяжёлой степени, и женщин без анамнеза коронавирусной инфекции. Основное внимание уделено социально-демографическим особенностям, репродуктивному анамнезу и частоте репродуктивных потерь, поскольку именно эти параметры имеют ключевое значение для оценки влияния перенесённой инфекции на репродуктивное здоровье. Для обеспечения корректности сравнения на первом этапе проведена оценка сопоставимости групп по возрасту и паритету, а также анализ частоты аборт и самопроизвольных выкидышей.

В исследование были включены результаты экспертной оценки 180 историй родов женщин, родоразрешённых в родильном доме № 4 г. Алматы. Основную группу составили 120 женщин, перенёсших COVID-19 средней и тяжёлой степени до наступления беременности, контрольную группу - 60 беременных, не имевших в анамнезе коронавирусной инфекции.

Сравнительный анализ показал, что группы были сопоставимы по возрасту, паритету, а также по частоте экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости, что обеспечивает корректность последующего сравнения.

Средний возраст женщин в основной группе составил $29,8 \pm 4,1$ лет, в контрольной - $29,3 \pm 3,9$ лет ($p > 0,05$). Как показано в таблице 1, распределение по возрастным подгруппам не выявило статистически значимых различий.

Таблица 1 – Распределение беременных по возрасту у беременных перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

Возрастная группа	Основная COVID-группа (n=120)	Контрольная группа (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
≤ 18	2 (1,7%)	1 (1,7%)	1,00 (0,09–11,25)	1,000
19-25	28 (23,3%)	16 (26,7%)	0,84 (0,41–1,71)	0,713
26-29	32 (26,7%)	18 (30,0%)	0,85 (0,43–1,68)	0,725
30-39	48 (40,0%)	22 (36,7%)	1,15 (0,61–2,18)	0,746
≥ 40	10 (8,3%)	3 (5,0%)	1,73 (0,46–6,53)	0,549

Анализ паритета также не выявил достоверных различий между группами: доля первородящих составила 48,3% в основной и 55,0% в контрольной группе ($p = 0,430$). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение беременных по паритету у беременных перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

Паритет	Основная COVID-группа (n=120)	Контрольная группа (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Первородящие	58 (48,3%)	33 (55,0%)	0,77 (0,42–1,43)	0,430
Повторнородящие	62 (51,7%)	27 (45,0%)	1,30 (0,70–2,43)	0,430

Особый интерес представляют данные о репродуктивных потерях. Как показано в таблице 3, частота аборт и самопроизвольных выкидышей оказалась значительно выше среди женщин, перенёвших COVID-19. Так, один аборт в анамнезе имели 17,5% женщин основной группы против 46,7% в контроле (ОШ = 0,24; 95% ДИ: 0,13–0,45; p = 0,001). При этом наличие двух и более аборт достоверно чаще встречалось у женщин с перенесённой коронавирусной инфекцией (52,5% против 20,0%; ОШ = 4,42; 95% ДИ: 2,14–9,15; p < 0,001).

Сходная тенденция выявлена и в отношении самопроизвольных выкидышей: при однократных потерях беременности различия между группами не достигли статистической значимости (6,7% против 5,0%; p = 0,754). Однако при наличии двух и более выкидышей различия стали крайне выраженными — 35,0% в основной группе против 6,7% в контрольной (ОШ = 7,54; 95% ДИ: 2,56–22,23; p < 0,001).

Таблица 3 – Частота аборт и самопроизвольных выкидышей у беременных перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

Наименование	Количество	Основная COVID-группа (n=120)	Контрольная группа (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Аборты	1	21 (17,5%)	28 (46,7%)	0,24 (0,13–0,45)	0,001
	2 и более	63 (52,5%)	12 (20,0%)	4,42 (2,14–9,15)	0,000
Выкидыши	1	8 (6,7%)	3 (5,0%)	1,36 (0,35–5,31)	0,754
	2 и более	42 (35,0%)	4 (6,7%)	7,54 (2,56–22,23)	0,000

Таким образом, проведённый анализ выявил достоверно более высокую частоту репродуктивных потерь у женщин, перенёвших COVID-19 средней и тяжёлой степени, причём особенно значимыми оказались различия при повторных абортах и выкидышах. Эти результаты могут указывать как на наличие фоновых нарушений репродуктивной функции, так и на усугубление гинекологического статуса на фоне перенесённой инфекции. Полученные данные подчёркивают необходимость прегравидарной подготовки, регулярного мониторинга состояния репродуктивной системы и своевременной коррекции выявленных нарушений у данной категории пациенток.

Для оценки влияния перенесённой коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье женщин был проведён анализ особенностей менструальной функции, включая частоту дисменореи, нарушения менструального цикла, возраст менархе и продолжительность цикла (таблица 4).

Таблица 4 – Характер менструальной функции у беременных перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

Показатель	Основная COVID-группа (n=120)	Контрольная группа (n=60)	ОШ (95% ДИ) / $\Delta \pm SD$	P
Болезненные менструации (дисменорея)	52 (43,3%, 95% ДИ: 34,5–52,4%)	20 (33,3%, 95% ДИ: 21,9–46,3%)	1,53 (0,82–2,87)	0,183
Нарушения менструального цикла	34 (28,3%, 95% ДИ: 20,6–37,3%)	10 (16,7%, 95% ДИ: 8,3–28,5%)	1,98 (0,91–4,32)	0,084
Возраст менархе (лет, $M \pm SD$)	12,8 \pm 1,1	13,0 \pm 1,0	-0,2 \pm 0,2	0,154
Длительность менструального цикла (дней, $M \pm SD$)	29,4 \pm 2,5	28,8 \pm 2,0	+0,6 \pm 0,4	0,132

У женщин, перенёсших COVID-19, чаще отмечались болезненные менструации (43,3% против 33,3% в контрольной группе) и нарушения менструального цикла (28,3% против 16,7%), однако различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Средний возраст менархе был незначительно ниже у пациенток COVID-группы (12,8 \pm 1,1 года против 13,0 \pm 1,0 года), а продолжительность менструального цикла — выше (29,4 \pm 2,5 дня против 28,8 \pm 2,0 дня). Эти различия также не имели статистической значимости, но указывают на возможные тенденции к изменениям менструальной функции на фоне перенесённой инфекции.

Важным аспектом, влияющим на исходы беременности, является наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии. Частота её регистрации в обеих группах представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Частота экстрагенитальной патологии у беременных перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

Заболевание	Основная COVID-группа (n=120)	Контрольная группа (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
-------------	-------------------------------	---------------------------	-------------	---

Продолжение таблицы – 5

Хр. артериальная гипертензия	18 (15,0%, ДИ: 9,1–22,6%)	4 (6,7%, ДИ: 1,9–16,2%)	2,48 (0,80–7,72)	0,104
Ожирение	28 (23,3%, ДИ: 16,2–31,8%)	7 (11,7%, ДИ: 5,2–22,2%)	2,29 (0,94–5,61)	0,070
Болезни щитовидной железы	24 (20,0%, ДИ: 13,4–28,2%)	6 (10,0%, ДИ: 4,0–20,1%)	2,25 (0,86–5,91)	0,092
ВРВ нижних конечностей	35 (29,2%, ДИ: 21,8–37,8%)	20 (33,3%, ДИ: 22,7–45,9%)	0,83 (0,43–1,59)	0,578
Гипо- или гипертиреоз	4 (3,3%, ДИ: 1,3–8,3%)	1 (1,7%, ДИ: 0,3–8,9%)	2,01 (0,22–18,45)	0,518
Пиелонефрит	25 (20,8%, ДИ: 14,5–28,9%)	13 (21,7%, ДИ: 13,1–33,6%)	0,94 (0,44–1,99)	0,871

У пациенток основной группы чаще встречались ожирение (23,3% против 11,7%), заболевания щитовидной железы (20,0% против 10,0%) и хроническая артериальная гипертензия (15,0% против 6,7%). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p>0,05$), полученные результаты свидетельствуют о тенденции к большей отягощённости соматическим статусом у женщин, перенёвших COVID-19. Распространённость варикозной болезни нижних конечностей и пиелонефрита в обеих группах была сопоставимой.

Анализ показал, что среди женщин, перенёвших COVID-19 средней и тяжёлой степени, чаще регистрировались хронические воспалительные и доброкачественные гинекологические заболевания по сравнению с контрольной группой (табл. 6). Наибольшую распространённость имели воспалительные процессы органов малого таза – у 26,7% пациенток против 16,7% в группе контроля. Несмотря на недостоверную разницу (ОШ=1,84; $p=0,127$), прослеживается тенденция к более частому выявлению хронического аднексита, эндометриоза и миомы матки в основной группе, что может указывать на возможное влияние перенесённой коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье.

Таблица 6 – Частота гинекологической заболеваемости у беременных перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

Заболевание	Основная COVID-группа (n=120)	Контрольная группа (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Хронический аднексит	20 (16,7%, ДИ: 10,5–24,8%)	4 (6,7%, ДИ: 1,9–16,2%)	2,80 (0,91–8,61)	0,068

Продолжение таблицы – 6

Эндометриоз	10 (8,3%, ДИ: 4,0–14,8%)	2 (3,3%, ДИ: 0,4–11,5%)	2,64 (0,55– 12,57)	0,217
Миома матки	8 (6,7%, ДИ: 2,9–12,7%)	1 (1,7%, ДИ: 0,0–9,1%)	4,19 (0,51–34,6)	0,163
Воспалительные заболевания (цервициты, кольпиты)	32 (26,7%, ДИ: 19,1–35,5%)	10 (16,7%, ДИ: 8,3–28,5%)	1,84 (0,84–4,03)	0,127

При оценке течения беременности выявлены более выраженные неблагоприятные исходы у пациенток, перенёсших COVID-19 (табл. 7). Достоверно чаще диагностировалась анемия (25,0% против 10,0%; $p=0,015$; ОШ=3,00), преэклампсия (18,3% против 5,0%; $p=0,022$; ОШ=4,27), гестационный сахарный диабет (11,7% против 3,3%; $p=0,047$; ОШ=3,88) и преждевременные роды (15,0% против 5,0%; $p=0,049$; ОШ=3,35). Существенно чаще фиксировались осложнения в родах: гипоксия плода (16,7% против 3,3%; $p=0,021$; ОШ=5,88) и атонические кровотечения (10,0% против 1,7%; $p=0,049$; ОШ=6,53). Эти данные могут отражать последствия нарушения фетоплацентарного кровотока и коагуляционных сдвигов, ассоциированных с перенесённой инфекцией.

Таблица 7 – Частота осложнений настоящей беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

Осложнение	Основная COVID-группа (n=120)	Контрольная группа (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Анемия	30 (25,0%, ДИ: 18,1–33,4%)	6 (10,0%, ДИ: 4,7–20,1%)	3,00 (1,20–7,51)	0,015
Преждевременные роды	18 (15,0%, 95% ДИ: 9,7–22,5%)	3 (5,0%, 95% ДИ: 1,7–13,7%)	3,35 (0,95–11,87)	0,049
Атоническое кровотечение	12 (10,0%, 95% ДИ: 5,8–16,8%)	1 (1,7%, 95% ДИ: 0,3–8,9%)	6,53 (0,83–51,3)	0,049
Послеродовые инфекции	14 (11,7%, 95% ДИ: 7,1–18,6%)	2 (3,3%, 95% ДИ: 0,9–11,4%)	3,88 (0,85–17,7)	0,047
Преэклампсия	22 (18,3%, 95% ДИ: 12,4–26,2%)	3 (5,0%, 95% ДИ: 1,7–13,7%)	4,27 (1,20–15,13)	0,022
Гестационный диабет	14 (11,7%, 95% ДИ: 7,1–18,6%)	2 (3,3%, 95% ДИ: 0,9–11,4%)	3,88 (0,85–17,7)	0,047
Гипоксия плода	20 (16,7%, 95% ДИ: 11,1–24,3%)	2 (3,3%, 95% ДИ: 0,9–11,4%)	5,88 (1,30–26,62)	0,021

Продолжение таблицы – 7

Маловодие/многоводие	13 (10,8%, 95% ДИ: 6,4–17,8%)	6 (10,0%, 95% ДИ: 4,7–20,1%)	1,09 (0,39–3,09)	0,872
Гестационная артериальная гипертензия	10 (8,3%, 95% ДИ: 4,6–14,7%)	4 (6,7%, 95% ДИ: 2,6–15,9%)	1,25 (0,37–4,22)	0,716
ПОНРП	5 (8,9%)	1 (5,6%)	1,66 (0,18–15,34)	0,643
ОРВИ во время беременности	40 (33,3%, 95% ДИ: 25,5–42,2%)	18 (30,0%, 95% ДИ: 19,9–42,5%)	1,16 (0,60–2,24)	0,654
СЗРП	2 (1,7%, 95% ДИ: 0,5–5,9%)	1 (1,7%, 95% ДИ: 0,3–8,9%)	1,00 (0,09–11,25)	1,000

В послеродовом периоде у женщин, перенёсших COVID-19, отмечались более частые инфекционные осложнения (11,7% против 3,3%; $p=0,047$; ОШ=3,88), что, вероятно, связано с остаточными явлениями иммунной дисфункции после перенесённого заболевания.

Частота оперативного родоразрешения также оказалась выше в основной группе (31,7% против 16,7%; ОШ=2,30; $p=0,026$). При этом у пациенток после COVID-19 чаще встречались экстренные показания – гипоксия плода (8,3%), тяжёлая преэклампсия (6,7%), декомпенсация при пневмонии (4,2%), тромбозы (2,5%). В контрольной группе превалировали плановые вмешательства, связанные с анатомическими особенностями таза и предлежанием плода (табл. 8).

Таблица 8 – Показания к кесареву сечению у женщин, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

Показания к кесареву сечению	Основная COVID-группа (n=120)	Контрольная группа (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Гипоксия плода	10 (8,3%, 4,6–14,7%)	1 (1,7%, 0,3–8,9%)	5,28 (0,66–42,35)	0,071
Преэклампсия тяжёлой степени	8 (6,7%, 3,4–12,7%)	1 (1,7%, 0,3–8,9%)	4,14 (0,51–33,36)	0,129
Декомпенсация при тяжёлой пневмонии	5 (4,2%, 1,8–9,4%)	0 (0,0%)	∞ (1,1– ∞)	0,028
Тромбоэмболические осложнения	3 (2,5%, 0,8–7,1%)	0 (0,0%)	∞ (0,75– ∞)	0,121
Отслойка нормально расположенной плаценты	3 (2,5%, 0,8–7,1%)	1 (1,7%, 0,3–8,9%)	1,50 (0,15–14,7)	0,699

Продолжение таблицы - 8

Узкий таз / несоответствие размеров плода	4 (3,3%, 1,3–8,3%)	3 (5,0%, 1,7–13,7%)	0,65 (0,15–2,84)	0,566
Тазовое / поперечное предлежание	3 (2,5%, 0,8–7,1%)	2 (3,3%, 0,9–11,4%)	0,62 (0,10–3,79)	0,610
Несостоятельность рубца на матке	2 (1,7%, 0,5–5,9%)	1 (1,7%, 0,3–8,9%)	1,00 (0,09–11,25)	1,000
Всего кесаревых сечений	38 (31,7%)	10 (16,7%)	2,30 (1,09–4,87)	0,026

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о более сложном течении беременности и родов у женщин, перенёсших COVID-19, с повышением частоты как фоновых гинекологических заболеваний, так и акушерских осложнений. Это подчёркивает необходимость более тщательного наблюдения и профилактики у данной группы пациенток.

Распределение новорождённых по массе тела при рождении представлено в таблице 9. Установлены статистически значимые различия: в основной (COVID) группе доля детей с массой <3000 г составила 38,3%, что почти вдвое выше, чем в контроле (18,3%; ОШ=2,79; 95% ДИ: 1,33–5,83; p=0,006). В то же время новорождённых с массой ≥3500 г было меньше (20,0% против 35,0%; ОШ=0,47; 95% ДИ: 0,23–0,96; p=0,038). Эти данные указывают на повышенный риск внутриутробной гипотрофии и задержки роста плода у женщин, перенёсших коронавирусную инфекцию.

Таблица 9 – Масса тела новорожденных при рождении у женщин, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

Масса тела новорождённого	Основная COVID-группа (n=120)	Контрольная группа (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
<3000 г	46 (38,3%)	11 (18,3%)	2,79 (1,33–5,83)	0,006
3000–3499 г	50 (41,7%)	28 (46,7%)	0,81 (0,44–1,48)	0,489
≥ 3500 г	24 (20,0%)	21 (35,0%)	0,47 (0,23–0,96)	0,038

Частота назначения медикаментозных средств у беременных, перенёсших COVID-19, представлена в таблице 10. В данной группе достоверно чаще использовались препараты, направленные на коррекцию метаболических, гормональных и гемостатических нарушений. Так, статистически значимо чаще назначались витамин D (75,8% против 55,0%; p=0,006), магний В6 (61,7% против 43,3%; p=0,026), прогестерон содержащие препараты (утрожестан – 46,7% против 20,0%; p=0,001; дюфастон – 47,5% против 20,0%; p<0,001),

антибактериальные средства (27,5% против 8,3%; $p=0,003$), антикоагулянты (26,7% против 5,0%; $p<0,001$), а также железосодержащие препараты (72,5% против 51,7%; $p=0,008$).

Таблица 10 – Частота применения лекарственных препаратов у женщин, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

Препарат	Основная COVID-группа (n=120)	Контрольная группа (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Йодомарин	81 (67,5%)	39 (65,0%)	1,12 (0,58–2,15)	0,740
Витамин D	91 (75,8%)	33 (55,0%)	2,57 (1,33–4,96)	0,006
Магний B6	74 (61,7%)	26 (43,3%)	2,10 (1,12–3,95)	0,026
Утрожестан	56 (46,7%)	12 (20,0%)	3,50 (1,69–7,24)	0,001
Дюфастон	57 (47,5%)	12 (20,0%)	3,62 (1,75–7,49)	0,000
Антибиотики	33 (27,5%)	5 (8,3%)	4,17 (1,54–11,33)	0,003
Антикоагулянты	32 (26,7%)	3 (5,0%)	6,91 (2,02–23,63)	0,000
Гормоны щитовидной железы	27 (22,5%)	9 (15,0%)	1,65 (0,72–3,77)	0,323
Железосодержащие препараты	87 (72,5%)	31 (51,7%)	2,47 (1,29–4,70)	0,008

Таким образом, перенесённая коронавирусная инфекция ассоциировалась не только с более высокой частотой неблагоприятных исходов беременности, но и с необходимостью расширенного медикаментозного сопровождения. Вероятно, это обусловлено повышенным риском гестационных осложнений, развитием нарушений микроциркуляции, гормонального дисбаланса и иммунной дисфункции.

Анализ исходов беременности у женщин, перенёсших COVID-19 средней и тяжёлой степени, показал, что инфекция оказывала значимое неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье. В основной группе достоверно чаще наблюдались низкая масса тела новорождённых и признаки внутриутробной гипотрофии, а также выявлена повышенная потребность в медикаментозной поддержке беременности, включающей препараты прогестерона, антикоагулянты, антибиотики и витаминно-минеральные комплексы. Эти данные свидетельствуют о том, что перенесённая коронавирусная инфекция существенно повышает риск развития осложнений гестации и требует более интенсивного клинического наблюдения и фармакологической коррекции.

Для более полной характеристики влияния перенесённой коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье женщин нами также проведён анализ клиничко-anamнестических особенностей и лабораторных показателей у

небеременных женщин репродуктивного возраста. Данный подход позволяет комплексно оценить последствия COVID-19 не только в период беременности, но и в общей популяции женщин, что имеет важное значение для разработки мер профилактики и реабилитации.

3.2 Клинико-anamнестическая характеристика и лабораторные показатели беременных женщин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени

В условиях пандемии COVID-19 особое значение приобрела оценка последствий перенесённой инфекции у женщин репродуктивного возраста, так как именно эта группа играет ключевую роль в демографическом и общественном здоровье. Несмотря на то, что у большинства пациенток заболевание протекало в лёгкой или средней форме, у части женщин развивались выраженные воспалительные и метаболические нарушения, влияющие на репродуктивную функцию и общее соматическое состояние.

С целью выявления клинико-anamнестических особенностей течения COVID-19 у беременных женщин репродуктивного возраста был проведён ретроспективный анализ медицинской документации 844 пациенток, перенесших заболевание средней и тяжёлой степени тяжести в период 2021–2023 гг. Женщины были разделены на две группы:

- Ia группа – 783 пациентки со средней степенью тяжести;
- Ib группа – 61 пациентка с тяжёлой степенью тяжести.

Анализ включал оценку возраста, сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, характеристик менструальной функции, паритета, длительности лихорадочного периода, сроков госпитализации и лабораторных показателей.

Таблица 11 – Возрастная структура беременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19

Возрастная группа	Ia группа (n=783, средняя степень)	Ib группа (n=61, тяжёлая степень)
≤18 лет	6 (0,8%)	0 (0,0%)
19–25 лет	188 (24,0%)	19 (31,1%)
26–29 лет	173 (22,1%)	13 (21,3%)
30–39 лет	415 (53,0%)	29 (47,5%)
≥40 лет	1 (0,1%)	0 (0,0%)
$\chi^2=2,06; p=0,725$		

Средний возраст пациенток составил 28,4±5,1 лет в группе средней степени тяжести и 27,8±4,9 лет в тяжёлой группе ($p>0,05$). Существенных различий по возрасту выявлено не было, что позволяет исключить возраст как фактор, определяющий тяжесть COVID-19 в данной выборке.

Таблица 12 – Частота сопутствующей экстрагенитальной патологии у небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19

Сопутствующее заболевание	Ia группа (n=783)	Ib группа (n=61)	χ^2	p
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	191 (24,4%)	30 (49,2%)	17,84	<0,001
Железодефицитная анемия	163 (20,8%)	20 (32,8%)	4,59	0,032
Артериальная гипертензия	91 (11,6%)	21 (34,4%)	26,53	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	28 (3,6%)	13 (21,3%)	31,27	<0,001
Аутоиммунные тиреопатии	33 (4,2%)	6 (9,8%)	3,91	0,048
Хронический пиелонефрит	25 (3,2%)	4 (6,6%)	1,63	0,201
Хронический гастрит/язвенная болезнь	41 (5,2%)	6 (9,8%)	2,67	0,102

Сравнительный анализ показал, что наиболее значимыми ассоциированными факторами тяжёлого течения COVID-19 у женщин репродуктивного возраста были ожирение ($p < 0,001$), артериальная гипертензия ($p < 0,001$) и сахарный диабет 2 типа ($p < 0,001$). Эти состояния, известные как ключевые метаболические факторы риска, повышали вероятность развития тяжёлого воспалительного ответа и полиорганных осложнений при коронавирусной инфекции. Кроме того, у пациенток тяжёлой группы чаще регистрировались железодефицитная анемия ($p = 0,032$) и аутоиммунные тиреопатии ($p = 0,048$), что может свидетельствовать о дополнительной роли нарушений гемопоэза и эндокринного дисбаланса в утяжелении течения заболевания.

Вместе с тем, такие патологии, как хронический пиелонефрит и гастроэнтерологические заболевания, не продемонстрировали статистически значимого влияния на тяжесть течения COVID-19 ($p > 0,05$).

Полученные результаты подтверждают ключевую роль метаболических нарушений и сердечно-сосудистых факторов риска в утяжелении течения COVID-19 у женщин репродуктивного возраста и формируют основу для дальнейшего анализа лабораторных показателей в данной когорте.

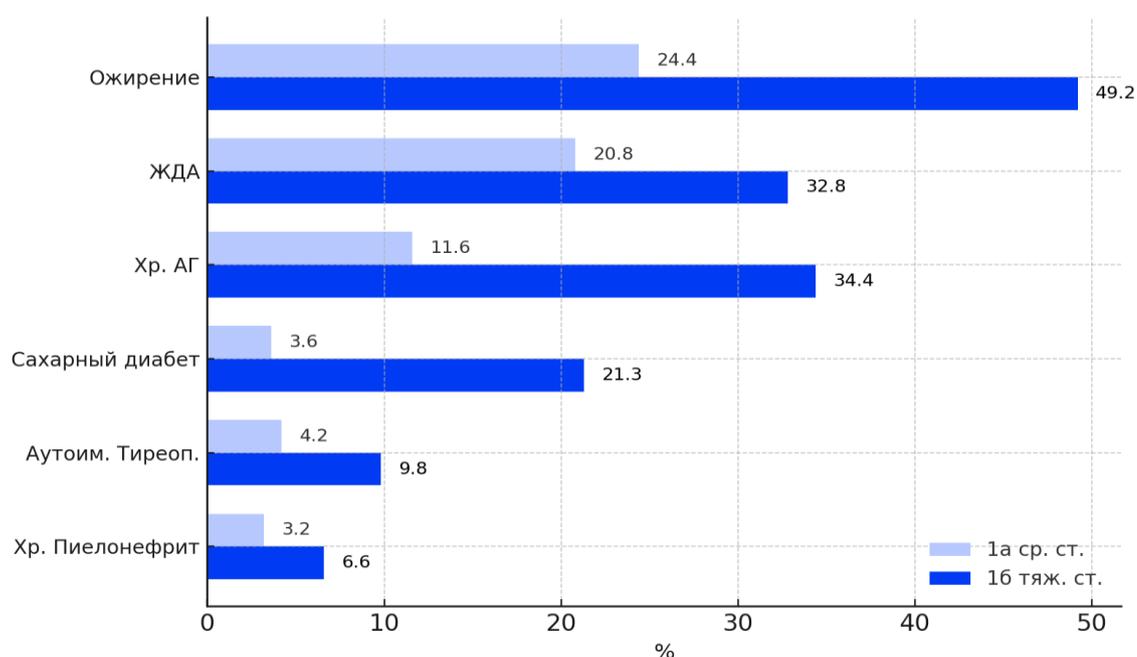


Рисунок 2—Частота сопутствующей экстрагенитальной патологии у небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19

Установлено, что у пациенток с тяжёлым течением заболевания значительно чаще выявлялись ожирение (49,2% против 24,4%), железодефицитная анемия (32,8% против 20,8%), хроническая артериальная гипертензия (34,4% против 11,6%), сахарный диабет (21,3% против 3,6%) и аутоиммунный тиреоидит (9,8% против 4,2%). Также хронический пиелонефрит встречался чаще в тяжёлой группе (6,6% против 3,2%). Эти данные указывают на ассоциацию тяжёлого течения COVID-19 с большей частотой фоновой соматической патологии.

Для оценки влияния тяжести, перенесённого COVID-19 на репродуктивное здоровье дополнительно проанализированы характеристики менструальной функции и репродуктивного анамнеза. Сводные результаты представлены в таблице 13, а ключевые различия визуализированы на рисунке 3.

Таблица 13 – Характер менструальной функции и паритет небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19

Показатель	1а группа (n=783, ср. степень)	1б группа (n=61, тяжёлая ст.)	P
Средний возраст менархе, лет	13,1 ± 1,2	13,3 ± 1,3	0,116
Нерегулярный менструальный цикл, %	18,2% (142)	21,3% (13)	0,482

Продолжение таблицы -13

Обильные менструации (гиперменорея)	13,5% (106)	21,3% (13)	0,043
Длительные менструации (меноррагия > 7 дней)	9,2% (72)	16,4% (10)	0,038
Дисменорея (болезненные менструации)	17,1% (134)	26,2% (16)	0,031
Выкидыши в анамнезе, % (n)	25,8% (202)	34,4% (21)	0,041
Аборты в анамнезе, % (n)	17,1% (134)	24,6% (15)	0,048
ЭКО в анамнезе, % (n)	4,2% (33)	8,2% (5)	0,041
Роды в анамнезе, % (n)	71,7% (561)	65,6% (40)	0,329
Среднее число родов	1,7 ± 0,9	1,5 ± 1,0	0,214

Как видно из таблицы 13, выявлены статистически значимые различия по ряду показателей: средний возраст менархе составил 13,1±1,2 лет в 1а группе против 13,3±1,3 лет в 1б группе (p=0,116), частота нерегулярного менструального цикла - 18,2% (142) в 1а группе по сравнению с 21,3% (13) в 1б группе (p=0,482). При этом в 1б группе достоверно чаще наблюдались гиперменорея (21,3% против 13,5%, p=0,043), меноррагия (16,4% против 9,2%, p=0,038) и дисменорея (26,2% против 17,1%, p=0,031). В анамнезе пациенток 1б группы значимо чаще регистрировались выкидыши (34,4% против 25,8%, p=0,041), аборты (24,6% против 17,1%, p=0,048) и ЭКО (8,2% против 4,2%, p=0,041). При этом показатели родовой деятельности (71,7% в 1а группе против 65,6% в 1б группе, p=0,329) и среднее число родов (1,7±0,9 против 1,5±1,0, p=0,214) не имели статистически значимых различий между группами.

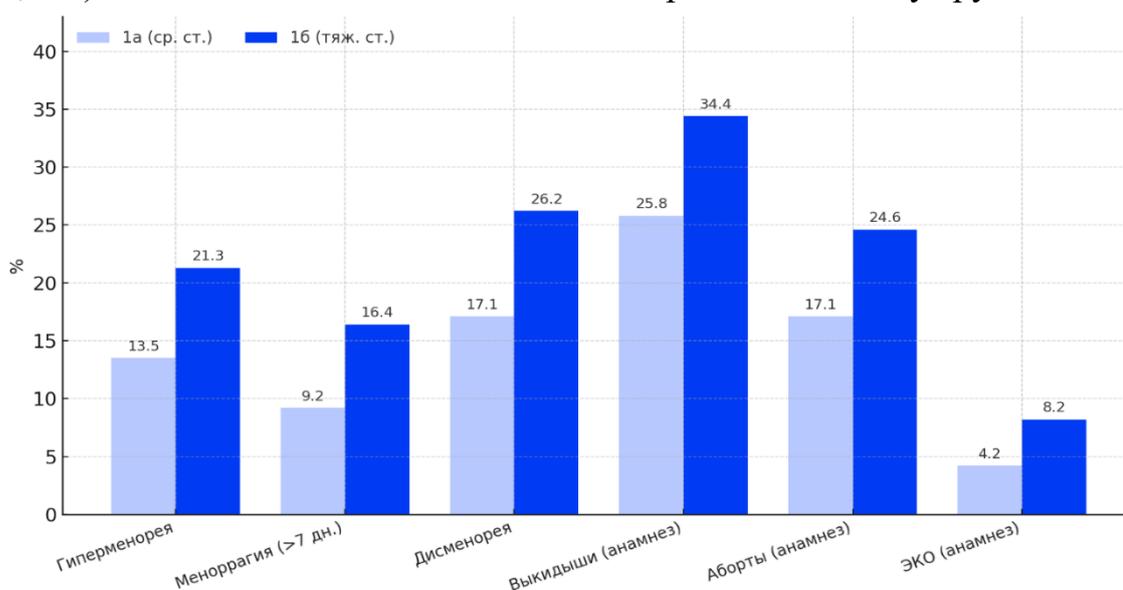


Рисунок 3 –Сравнение частоты нарушений менструальной функции и неблагоприятных исходов репродуктивного анамнеза у женщин с COVID-19 средней (1а) и тяжёлой (1б) степени.

Проведённый анализ демонстрирует, что пациентки с тяжёлой формой патологии имеют статистически значимо более выраженные нарушения менструального цикла (гиперменорея, меноррагия, дисменорея) и худшие показатели репродуктивного анамнеза (частота выкидышей, аборт и ЭКО) по сравнению с группой средней степени тяжести, при этом показатели фертильности (частота родов и среднее число родов) между группами достоверно не различались.

В таблице 14 представлена частота гинекологической заболеваемости у небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19.

Таблица 14 – Частота гинекологической заболеваемости у небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19

Заболевание	1а группа (n=783, ср. степень)	1б группа (n=61, тяжёлая ст.)	P
Миома матки	12,1% (95)	16,4% (10)	0,218
Эндометриоз	8,2% (64)	13,1% (8)	0,094
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	10,3% (81)	11,5% (7)	0,748
Хронический сальпингоофорит	6,5% (51)	11,5% (7)	0,048
Гиперплазия эндометрия	7,3% (57)	9,8% (6)	0,472
Кисты яичников	9,1% (71)	14,8% (9)	0,127
Цервицит / эктопия шейки матки	14,8% (116)	21,3% (13)	0,041
Аденомиоз	5,7% (45)	9,8% (6)	0,137

Как видно из таблицы 14, у пациенток с тяжёлым течением COVID-19 чаще встречались хронический сальпингоофорит (11,5% против 6,5%, $p=0,048$) и цервицит/эктопия шейки матки (21,3% против 14,8%, $p=0,041$). По остальным нозологиям (миома матки, эндометриоз, СПКЯ, гиперплазия эндометрия, кисты яичников, аденомиоз) статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что тяжёлое течение COVID-19 может быть ассоциировано с более высокой частотой воспалительных и цервикальных заболеваний, тогда как распространённость прочей гинекологической патологии не зависит от тяжести перенесённой инфекции.

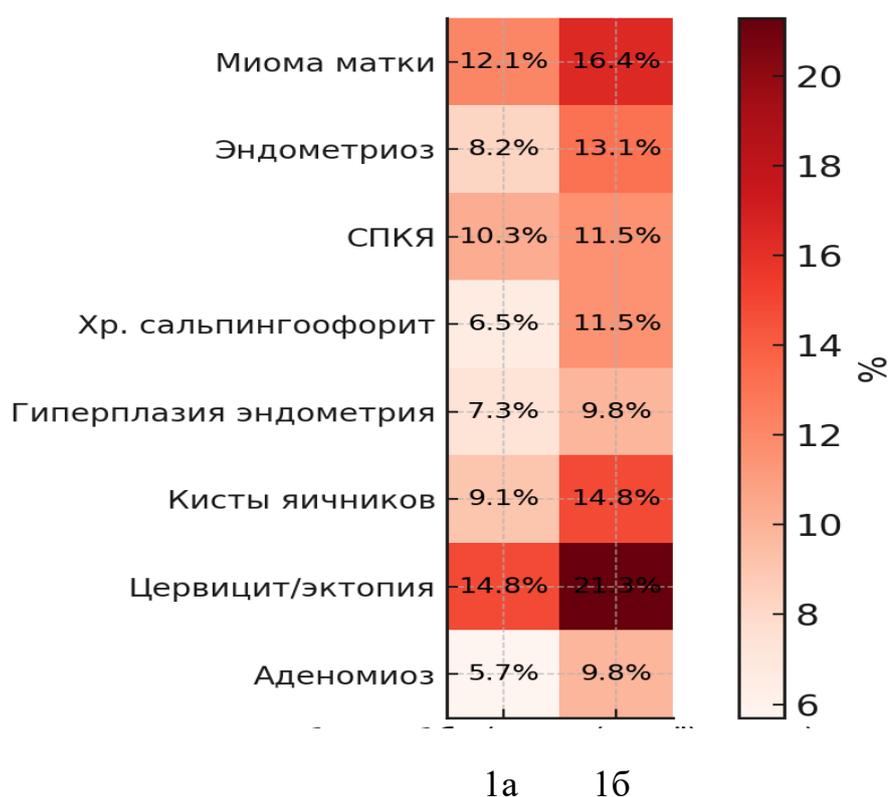


Рисунок 4 – Частота гинекологической заболеваемости

Длительность лихорадки и госпитализации представлены в таблице 15.

В группе 1б (тяжелая степень) средняя длительность лихорадки составила $9,3 \pm 2,5$ суток, что достоверно превышало показатель в группе 1а (средняя степень) - $6,5 \pm 2,1$ суток ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась для продолжительности госпитализации: в тяжелой группе пациенты находились на стационарном лечении в среднем $17,5 \pm 5,2$ суток против $10,2 \pm 3,8$ суток в группе средней степени тяжести ($p < 0,001$).

Таблица 15 – Длительность лихорадки и госпитализации и у небеременных женщин репродуктивного в зависимости от тяжести COVID-19

Показатель	1а группа (n=783, ср. степень)	1б группа (n=61, тяжёлая ст.)	P
Длительность лихорадки, сут	$6,5 \pm 2,1$	$9,3 \pm 2,5$	<0,001
Госпитализация, сут	$10,2 \pm 3,8$	$17,5 \pm 5,2$	<0,001

Результаты исследования показывают выраженную зависимость между степенью тяжести заболевания и длительностью основных клинико-эпидемиологических показателей: при тяжелом течении заболевания

продолжительность лихорадочного периода увеличивается в среднем на 2,8 суток, а срок госпитализации - на 7,3 суток по сравнению со среднетяжелыми формами ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Оценка сатурации кислорода и характера поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) является ключевым элементом при стратификации тяжести течения COVID-19. Уровень сатурации служит маркером степени дыхательной недостаточности, а объём и интенсивность изменений в лёгких по КТ - объективным отражением выраженности воспалительного поражения.

В таблице 16 представлены показатели сатурации и КТ у небеременных женщин репродуктивного возраста перенесших COVID-19.

Таблица 16 – Показатели сатурации и КТ у небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19

Показатель	1а группа (n=783, ср. степень)	1б группа (n=61, тяжёлая ст.)	P
Сатурация > 95%	771 (98,5%)	12 (19,7%)	<0,001
Сатурация < 95%	12 (1,5%)	49 (80,3%)	
КТ-I степень (до 25%)	645 (82,4%)	3 (4,9%)	<0,001
КТ-II степень (25–50%)	138 (17,6%)	25 (41,0%)	
КТ-III степень (51–75%)	0 (0%)	21 (34,4%)	
КТ-IV степень (>75%)	0 (0%)	12 (19,7%)	

Как видно из таблицы 16, в группе 1а (среднетяжелое течение) подавляющее большинство пациенток (98,5%) имели сатурацию >95%, тогда как в группе 1б (тяжелое течение) этот показатель был зарегистрирован лишь у 19,7% ($p < 0,001$). Напротив, сатурация <95% наблюдалась у 80,3% пациенток с тяжелой формой против 1,5% в группе средней тяжести.

Данные КТ также выявили существенные различия: в 1а группе преобладала КТ-I степень поражения легких (82,4%), КТ-II степень отмечалась у 17,6%, а более тяжелые изменения (КТ-III и КТ-IV) отсутствовали. В 1б группе лишь 4,9% имели КТ-I степень, тогда как КТ-II степень выявлена у 41%, КТ-III – у 34,4%, а КТ-IV (поражение >75%) – у 19,7% ($p < 0,001$).

Полученные результаты показывают, что тяжесть COVID-19 у небеременных женщин репродуктивного возраста достоверно связана с гипоксемией (сатурация <95%) и обширным поражением легких по данным КТ. КТ-III и КТ-IV степени поражения легких встречались исключительно в группе тяжелого течения, что подчеркивает их прогностическую значимость в оценке тяжести COVID-19.

Данные результаты подтверждают, что сатурация <95% и КТ-2–4 степени могут служить маркерами тяжелого течения COVID-19 у женщин репродуктивного возраста.

Показатели общего анализа крови отражают системный воспалительный отклик, оксидативный стресс в остром периоде COVID-19. Результаты анализа представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Показатели общего анализа крови у небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19

Показатель	1а группа (n=783, ср. степень)	1б группа (n=61, тяжёлая ст.)	P
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$8,2 \pm 2,1$	$12,7 \pm 2,9$	<0,001
Нейтрофилы (%)	$71,3 \pm 7,4$	$85,9 \pm 5,3$	<0,001
Лимфоциты (%)	$21,8 \pm 5,2$	$8,2 \pm 3,8$	<0,001
СОЭ (мм/ч)	$26,4 \pm 9,1$	$54,2 \pm 11,3$	<0,001
Гемоглобин (г/л)	$119,6 \pm 8,7$	$111,5 \pm 10,4$	<0,001
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$231,2 \pm 51,6$	$187,9 \pm 46,2$	<0,001
Лимфопения (<20%) n (%)	232 (29,6%)	56 (91,8%)	<0,001
Нейтрофилёз (>75%) n (%)	187 (23,9%)	51 (83,6%)	<0,001

В группе 1б (тяжёлое течение COVID-19) по сравнению с группой 1а (среднетяжелое течение) зарегистрированы статистически значимые ($p < 0,001$) изменения показателей крови: уровень лейкоцитов составил $12,7 \pm 2,9$ против $8,2 \pm 2,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов - $85,9 \pm 5,3\%$ против $71,3 \pm 7,4\%$ (частота нейтрофилёза $83,6\%$ против $23,9\%$), лимфоцитов - $8,2 \pm 3,8\%$ против $21,8 \pm 5,2\%$ (лимфопения встречалась в $91,8\%$ случаев против $29,6\%$), СОЭ - $54,2 \pm 11,3$ против $26,4 \pm 9,1$ мм/ч, гемоглобина - $111,5 \pm 10,4$ против $119,6 \pm 8,7$ г/л, тромбоцитов - $187,9 \pm 46,2$ против $231,2 \pm 51,6 \times 10^9/\text{л}$.

Таким образом, данные общего анализа крови отражают развитие более выраженного системного воспалительного ответа, иммуносупрессии и гематологических нарушений при тяжёлых формах заболевания.

У пациенток обеих групп были выявлены нарушения системы гемостаза, но выраженность изменений существенно отличалась в зависимости от тяжести течения COVID-19, таблица 18.

Таблица 18 – Показатели гемостаза у небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19

Показатель	1а группа (n=783, ср. степень)	1б группа (n=61, тяжёлая ст.)	P
------------	-----------------------------------	----------------------------------	---

Продолжение таблицы – 18

D-димер (мкг/мл)	0,98 ± 0,45	2,12 ± 0,73	<0,001
Фибриноген (г/л)	4,23 ± 0,89	5,31 ± 1,06	<0,001
АЧТВ (сек)	30,8 ± 2,9	27,6 ± 3,2	<0,001
Протромбиновый индекс (%)	97,5 ± 7,8	109,2 ± 8,5	<0,001
МНО	0,99 ± 0,08	1,11 ± 0,09	<0,001
Тромбиновое время (сек)	15,7 ± 1,6	17,3 ± 2,1	<0,001
Повышенный D-димер (>0,5) n (%)	304 (38,8%)	57 (93,4%)	<0,001

В группе пациенток с тяжелым течением COVID-19 (подгруппа 1б) по сравнению с пациентками со среднетяжелым течением заболевания (подгруппа 1а) были выявлены статистически значимые различия по основным параметрам гемостаза ($p < 0,001$). Так, уровень D-димера в группе 1б достоверно превышал показатели подгруппы 1а и составил в среднем $2,12 \pm 0,73$ мкг/мл, тогда как в группе среднетяжелого течения этот показатель равнялся $0,98 \pm 0,45$ мкг/мл. Повышенные значения D-димера наблюдались у 93,4% пациенток с тяжелым COVID-19, что значительно превышало частоту выявления данного маркера у женщин с более легким течением заболевания – 38,8%. Кроме того, уровень фибриногена у пациенток подгруппы 1б также был статистически значимо выше – $5,31 \pm 1,06$ г/л по сравнению с $4,23 \pm 0,89$ г/л у пациенток подгруппы 1а. Другие показатели гемостаза также продемонстрировали выраженные изменения: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в группе тяжелого течения заболевания составляло $27,6 \pm 3,2$ секунды, что было ниже, чем у пациенток со среднетяжелой формой – $30,8 \pm 2,9$ секунды; протромбиновый индекс (ПТИ) у пациенток с тяжелым COVID-19 был выше – $109,2 \pm 8,5$ против $97,5 \pm 7,8\%$, а международное нормализованное отношение (МНО) – $1,11 \pm 0,09$ против $0,99 \pm 0,08$ соответственно. Кроме того, тромбиновое время в подгруппе 1б было достоверно увеличено и составляло $17,3 \pm 2,1$ секунды, в то время как у пациенток с менее тяжелым течением заболевания этот показатель равнялся $15,7 \pm 1,6$ секунды.

Полученные данные свидетельствуют о выраженной активации коагуляционного каскада и формировании состояния гиперкоагуляции у женщин с тяжелым COVID-19. Это, в свою очередь, указывает на значительно повышенный риск развития тромботических осложнений у данной категории пациенток.

Нами проведен анализ показателей биохимического анализа крови у исследуемых женщин, таблица 19.

Таблица 19 – Показатели биохимического анализа крови у небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19

Показатель	1а группа (n=783, ср. степень)	1б группа (n=61, тяжёлая ст.)	P
АЛТ, Ед/л	34,6 ± 10,8	47,2 ± 14,3	<0,001
АСТ, Ед/л	30,2 ± 9,6	42,5 ± 13,1	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	13,7 ± 4,2	19,6 ± 5,8	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	78,3 ± 12,4	96,1 ± 15,7	<0,001
Общий белок, г/л	69,8 ± 6,1	65,3 ± 7,2	0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 1,2	6,4 ± 1,6	0,008

У пациенток с тяжелым течением COVID-19 (подгруппа 1б) по сравнению с женщинами, перенесшими среднетяжелую форму заболевания (подгруппа 1а), выявлены статистически значимые различия по ключевым биохимическим показателям ($p < 0,001$). В частности, активность печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) – была достоверно выше у пациенток с тяжелым течением: среднее значение АЛТ составило $47,2 \pm 14,3$ Ед/л против $34,6 \pm 10,8$ Ед/л в группе 1а, а активность АСТ – $42,5 \pm 13,1$ Ед/л по сравнению с $30,2 \pm 9,6$ Ед/л соответственно. Уровень общего билирубина также оказался значительно повышенным в группе 1б – $19,6 \pm 5,8$ мкмоль/л против $13,7 \pm 4,2$ мкмоль/л в группе среднетяжелого течения.

Кроме того, показатели функции почек демонстрировали значительные различия между группами: концентрация креатинина в сыворотке крови пациенток с тяжелым COVID-19 была существенно выше и составила $96,1 \pm 15,7$ мкмоль/л, в то время как у пациенток с более легким течением этот показатель находился на уровне $78,3 \pm 12,4$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Также отмечено статистически значимое снижение уровня общего белка в крови у женщин с тяжелой формой заболевания – $65,3 \pm 7,2$ г/л против $69,8 \pm 6,1$ г/л ($p = 0,002$), что может свидетельствовать о нарушении белкового обмена. Уровень глюкозы у пациенток из подгруппы 1б был достоверно выше – $6,4 \pm 1,6$ ммоль/л против $5,6 \pm 1,2$ ммоль/л ($p = 0,008$), что, возможно, отражает усиленную воспалительную реакцию и метаболические нарушения при тяжелом течении COVID-19.

Таким образом, полученные данные подтверждают наличие более выраженного цитолитического синдрома, усиленной воспалительной реакции, а также нарушений обмена белков и почечной функции у пациенток с тяжелыми формами COVID-19.

Показатели воспалительного ответа представлены в таблице 20.

В группе пациенток с тяжелым течением COVID-19 (1б) зафиксированы статистически значимо более высокие уровни маркеров воспаления по сравнению с группой среднетяжелого течения (1а): концентрация IL-6 составила $68,5 \pm 20,7$ против $22,8 \pm 9,4$ пг/мл ($p < 0,001$), ферритина - $812,9 \pm 230,5$ против $420,3 \pm 158,6$ нг/мл ($p < 0,001$), ЛДГ - $386,7 \pm 72,1$ против $270,4 \pm 61,2$ Ед/л ($p < 0,001$), прокальцитонина - $0,42 \pm 0,15$ против $0,18 \pm 0,09$ нг/мл ($p < 0,001$) и СРБ

- $42,1 \pm 12,4$ против $18,6 \pm 7,3$ мг/л ($p < 0,001$). Полученные данные демонстрируют выраженную активацию системного воспалительного ответа, включающую цитокиновый шторм (IL-6), острофазовые реакции (ферритин, СРБ), тканевое повреждение (ЛДГ) и бактериальную коинфекцию (прокальцитонин) при тяжелых формах COVID-19.

Таблица 20 – Показатели воспалительного ответа у небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести COVID-19

Показатель	1а группа (n=783, ср. степень)	1б группа (n=61, тяжёлая ст.)	P
Интерлейкин-6 (IL-6), пг/мл	$22,8 \pm 9,4$	$68,5 \pm 20,7$	$<0,001$
Ферритин, нг/мл	$420,3 \pm 158,6$	$812,9 \pm 230,5$	$<0,001$
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ед/л	$270,4 \pm 61,2$	$386,7 \pm 72,1$	$<0,001$
Прокальцитонин, нг/мл	$0,18 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,15$	$<0,001$
С-реактивный белок, мг/л	$18,6 \pm 7,3$	$42,1 \pm 12,4$	$<0,001$

Таким образом, изучение клинико-анамнестических данных у небеременных женщин репродуктивного возраста в зависимости от тяжести заболевания коронавирусной инфекции, выявило, что тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с достоверно более выраженными нарушениями менструальной функции (гиперменорея, меноррагия, дисменорея; $p < 0,05$), отягощенным репродуктивным анамнезом (повышенная частота выкидышей, аборт и ЭКО; $p < 0,05$), системным воспалительным ответом (IL-6, СРБ, ферритин; $p < 0,001$), гиперкоагуляцией (D-димер, фибриноген; $p < 0,001$) и метаболическими нарушениями (гипергликемия, гипопропротеинемия; $p < 0,01$), что обосновывает необходимость дальнейшего исследования влияния перенесенной инфекции на репродуктивную функцию.

3.3 Оценка отдалённого влияния COVID-19 средней и тяжёлой степени на репродуктивную функцию женщин

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, поставила перед медицинским сообществом ряд важных вопросов, касающихся отдалённых последствий перенесённой инфекции для различных систем организма. Особую актуальность приобретает изучение влияния COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин, учитывая тропность вируса к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2), экспрессируемому в тканях яичников, эндометрия и молочных желез. В настоящее время накоплены данные о потенциальном негативном воздействии вируса на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую,

однако механизмы и степень этого влияния при различных формах заболевания остаются недостаточно изученными [109,110].

Особого внимания заслуживают пациентки, перенёвшие среднетяжёлую и тяжёлую формы COVID-19, поскольку именно у них наблюдается наиболее выраженный системный воспалительный ответ, сопровождающийся цитокиновым штормом, нарушениями гемостаза и метаболическими расстройствами. Эти патологические изменения могут потенцировать развитие дисфункции яичников, нарушение овариального резерва и гормонального гомеостаза, что в отдалённой перспективе способно привести к снижению фертильности и необходимости коррекции прегравидарной подготовки.

В связи с этим представляется крайне важным проведение комплексной оценки состояния репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста через 3 и 6 месяцев после перенесённого COVID-19 средней и тяжёлой степени. Такой подход позволит не только выявить возможные нарушения менструальной функции, гормонального профиля и морфофункционального состояния органов малого таза, но и разработать персонализированные алгоритмы прегравидарной подготовки для данной категории пациенток. Особое значение приобретает динамическое наблюдение, позволяющее оценить временной характер выявляемых изменений и их потенциальную обратимость.

С целью оценки возможных постинфекционных изменений со стороны репродуктивной системы нами проведено проспективное исследование, основанное на анализе данных 150 из 844 небеременных женщин репродуктивного возраста, перенёвших COVID-19 средней и тяжёлой степени через 3 и 6 месяцев после заболевания – основная группа. Было проведено изучение клиничко-anamnestических данных, гормонального профиля, динамика изменение уровней витамина D3 и микроэлементов, маркеров воспаления, показателей гемостаза, овариального резерва и состояние молочных желёз по данным ультразвукового исследования. Группу контроля составили 54 условно здоровых женщин. В контрольную выборку были включены женщины в возрасте от 18 до 45 лет без подтверждённой истории COVID-19 и хронических гинекологических заболеваний.

Возраст женщин в обеих группах варьировал от 19 до 45 лет, таблица 21.

Таблица 21 – Распределение по возрасту женщин, перенёвших COVID-19 в сравнении с контрольной группы

Показатель	Основная группа (n=150)	Контрольная группа (n=54)	P
Средний возраст, лет (M ± SD)	33,5 ± 5,2	32,8 ± 4,9	>0,05
Возрастной диапазон, лет	19–45	20–44	–

Средний возраст участниц статистически достоверно не различался ($p>0,05$) и составил в основной группе составил $33,5 \pm 5,2$ лет, в контрольной - $32,8 \pm 4,9$ лет, что свидетельствует о корректной сопоставимости выборок по данному параметру.

Характеристика сопутствующей соматической патологии в исследуемых группах представлена в таблице 22.

Сравнительный анализ сопутствующей соматической патологии показал отсутствие статистически значимых различий между основной и контрольной группами. Желчнокаменная болезнь встречалась у 9,3% (14) и 7,4% (4) пациенток соответственно ($p>0,05$); ожирение I-II степени - у 10,7% (16) и 9,3% (5) ($p>0,05$); аутоиммунный тиреоидит - у 6,7% (10) и 5,6% (3) ($p>0,05$), варикозная болезнь нижних конечностей - у 7,3% (11) и 5,6% (3) ($p>0,05$); гипертоническая болезнь I ст. - у 5,3% (8) и 3,7% (2) ($p>0,05$).

Таблица 22 – Частота выявления экстрагенитальной патологии у женщин, перенёсших COVID-19 в сравнении с контрольной группы

Заболевание	Основная группа (n=150)	Контрольная группа (n=54)	P
Желчнокаменная болезнь	14 (9,3%)	4 (7,4%)	$>0,05$
Ожирение I–II степени	16 (10,7%)	5 (9,3%)	$>0,05$
Аутоиммунный тиреоидит	10 (6,7%)	3 (5,6%)	$>0,05$
Варикозная болезнь нижних конечностей	11 (7,3%)	3 (5,6%)	$>0,05$
Гипертоническая болезнь I ст.	8 (5,3%)	2 (3,7%)	$>0,05$

Частота гинекологической патологии в сравниваемых группах представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Частота гинекологической заболеваемости у женщин, перенёсших COVID-19 в сравнении с контрольной группы

Заболевание	Основная группа (n=150)	Контрольная группа (n=54)	P
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	19 (12,7%)	4 (7,4%)	$<0,05$
Миома матки	11 (7,3%)	3 (5,6%)	$<0,05$
Эндометриоз	13 (8,7%)	2 (3,7%)	$<0,05$
Хронические воспалительные процессы (ХЗП)	17 (11,3%)	2 (3,7%)	$<0,01$

Продолжение таблицы -23

Кисты яичников	12 (8,0%)	3 (5,6%)	>0,05
----------------	-----------	----------	-------

Как видно из таблицы 23, у женщин, перенёвших COVID-19, значительно чаще регистрировались кисты яичников (18,0% против 3,7%, $p = 0,009$) по сравнению с условно здоровыми. Различия по частоте миомы матки, эндометриоза и СПКЯ между группами были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, по возрасту и соматическому статусу группы сопоставимы, что делает сравнение последующих лабораторно-гормональных и инструментальных параметров корректным. Различия в частоте некоторых гинекологических заболеваний (в частности, кист яичников) могут отражать последствия перенесённой инфекции, что и является предметом анализа в основной части исследования.

Расстройства менструальной функции через 3 и 6 месяцев после COVID-19 у небеременных женщин репродуктивного возраста представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Менструальная функция через 3 и 6 месяцев после перенесённого COVID-19 у небеременных женщин репродуктивного возраста

Показатель	Через 3 мес. после COVID-19 (n=150)	Через 6 мес. после COVID-19 (n=150)	Контрольная группа (n=54)	ОШ (95% ДИ) / $\Delta \pm SD$	P
Возраст менархе, лет (M \pm SD)	13,1 \pm 1,1	13,1 \pm 1,1	13,2 \pm 1,0	$\Delta = -0,1 \pm 0,3$	0,621
Длительность менструального цикла, дней (M \pm SD)	30,4 \pm 3,5	30,1 \pm 3,3	29,9 \pm 3,2	$\Delta = 0,5 \pm 1,1 \rightarrow 0,2 \pm 1,0$	0,281 \rightarrow 0,614
Болезненные менструации (дисменорея)	36 (24,0%)	27 (18,0%)	6 (11,1%)	2,52 (1,00–6,37) \rightarrow 1,78 (0,66–4,76)	0,045 \rightarrow 0,176
Нарушения менструального цикла	27 (18,0%)	18 (12,0%)	3 (5,6%)	3,74 (1,07–13,11) \rightarrow 2,30 (0,63–8,35)	0,034 \rightarrow 0,198
Обильные менструации (гиперменорея)	21 (14,0%)	15 (10,0%)	4 (7,4%)	2,08 (0,66–6,56) \rightarrow 1,39 (0,43–4,44)	0,212 \rightarrow 0,572
Аменорея (вторичная)	6 (4,0%)	3 (2,0%)	0 (0%)	-	0,087 \rightarrow 0,296

Продолжение таблицы -24

Предменструальный синдром (ПМС)	33 (22,0%)	30 (20,0%)	6 (11,1%)	2,24 (0,87–5,76) → 2,06 (0,80–5,27)	0,095 → 0,122
---------------------------------	------------	------------	-----------	--	---------------------

Средние показатели возраста менархе ($13,1 \pm 1,1$ лет) и длительности цикла ($30,1 \pm 3,3$ дня) не отличались от контрольной группы ($p > 0,05$).

Через 3 месяца после заболевания дисменореей статистически достоверно чаще наблюдалась в основной группе - 24,0 против 11,1% в контроле (ОШ=2,52; $p=0,045$), однако к 6 месяцу частота снизилась до 18,0% ($p=0,176$). Аналогичная динамика отмечена для нарушений менструального цикла: 18,0% через 3 месяца (ОШ=3,74; $p=0,034$) и 12,0% через 6 месяцев ($p=0,198$).

Обильные менструации регистрировались у 14,0% пациенток через 3 месяца и 10,0% через 6 месяцев (против 7,4% в контроле, $p > 0,05$). Случаи вторичной аменореи встречались редко (4,0 и 2,0% соответственно).

ПМС также чаще встречался в постковидной группе (22% через 3 месяца и 20% - через 6 месяцев) по сравнению с контролем (11,1%), но статистическая значимость не достигнута.

Полученные данные свидетельствуют о более высокой частоте функциональных нарушений менструального цикла (включая дисменорею, гиперменорею и ПМС) у женщин, перенёсших COVID-19, особенно в первые 3 месяца после выздоровления. Уменьшение частоты жалоб к 6-му месяцу указывает на обратимый и временный характер менструальных нарушений после COVID-19 с тенденцией к нормализации к 6 месяцу наблюдения.

Динамика изменений уровней гормонов щитовидной железы у небеременных женщин репродуктивного возраста после COVID-19 представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Динамика показателей гормонов щитовидной железы у небеременных женщин репродуктивного возраста после перенесенного COVID-19

Показатель	Через 3 мес. после COVID-19 (n=150)	Через 6 мес. после COVID-19 (n=150)	Контрольная группа (n=54)	ОШ (95% ДИ) 3 мес. против контроль	P
ТТГ > 2,5 мкМЕ/мл	28 (18,7%)	15 (10,0%)	4 (7,4%)	2,07 (0,66–6,45)	0,213
Т3 общий < 1,3 нмоль/л	18 (12,0%)	12 (8,0%)	3 (5,6%)	2,31 (0,64–8,34)	0,202
Т4 общий < 70 нмоль/л	15 (10,0%)	9 (6,0%)	2 (3,7%)	2,94 (0,61–14,27)	0,168

Через 3 месяца после перенесённого COVID-19 у женщин репродуктивного возраста наблюдалась тенденция к более высокой частоте тиреоидной дисфункции по сравнению с контрольной группой. В частности, повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) выше 2,5 мМЕ/мл было выявлено у 18,7% (28) исследуемой группы, тогда как в контрольной группе данный показатель встречался у 7,4% (4) (ОШ) = 2,07; 95% ДИ: 0,66–6,45; $p=0,213$). Кроме того, снижение общего трийодтиронина (Т₃) ниже 1,3 нмоль/л зарегистрировано у 12,0% (18) после COVID-19 против 5,6% (3) в контрольной группе (ОШ = 2,31; 95% ДИ: 0,64–8,34; $p = 0,202$). Аналогичная тенденция наблюдалась и по уровню общего тироксина (Т₄), снижение которого ниже 70 нмоль/л отмечено у 10,0% (15) с COVID-19 по сравнению с 3,7% (2) контрольной группы (ОШ = 2,94; 95% ДИ: 0,61–14,27; $p = 0,168$).

Несмотря на отсутствие статистической значимости данных различий, выявленные тенденции указывают на возможное нарушение тиреоидного звена эндокринной регуляции в постковидном периоде. Это позволяет предположить, что COVID-19 может оказывать влияние на функцию щитовидной железы, что обосновывает необходимость включения показателей тиреоидной функции в комплексное прегравидарное обследование женщин, перенёвших данное заболевание.

Дальнейшее наблюдение за состоянием щитовидной железы показало транзиторный характер тиреоидных нарушений, с тенденцией к постепенному восстановлению нормальной функции в течение последующих 6 месяцев после перенесённого COVID-19. Полученные результаты подчеркивают важность динамического мониторинга эндокринного статуса у данной категории пациенток с целью своевременного выявления и коррекции возможных нарушений.

В таблице 26 представлены показатели репродуктивных гормонов у небеременных женщин репродуктивного возраста после перенесённого COVID-19.

Таблица 26 – Динамика показателей репродуктивных гормонов у небеременных женщин репродуктивного возраста после перенесенного COVID

Показатель	Через 3 мес. после COVID-19 (n=150)	Через 6 мес. после COVID-19 (n=150)	Контрольная группа (n=54)	ОШ (95% ДИ) через 3 мес. В сравнении с контролем	P
ФСГ > 10 мМЕ/мл	21 (14,0%)	12 (8,0%)	2 (3,7%)	4,20 (0,89–19,8)	0,047
ЛГ > 15 мМЕ/мл	18 (12,0%)	9 (6,0%)	2 (3,7%)	3,63 (0,77–17,0)	0,068
Эстрадиол < 50 пг/мл	21 (14,0%)	16 (10,7%)	2 (3,7%)	4,20 (0,89–19,8)	0,047

Анализ данных, представленных в таблице 26, показал, что через 3 месяца после перенесённого COVID-19 у женщин репродуктивного возраста сохранялись статистически значимые изменения гормонального профиля по сравнению с контрольной группой. В частности, частота повышения уровней гонадотропинов оказалась значительно выше: концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) выше 10 мМЕ/мл наблюдалась у 14,0% пациенток исследуемой группы, что превышало показатель контрольной группы более чем в 3,5 раза (3,7%). Аналогично, уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) выше 15 мМЕ/мл регистрировался у 12,0% женщин, что также существенно превосходило частоту его повышения в контроле. Одновременно с этим, снижение концентрации эстрадиола до уровня ниже 50 пг/мл было зафиксировано у 14,0% пациенток, тогда как в контрольной группе данный показатель встречался значительно реже. Данные изменения гормонального профиля могут свидетельствовать о нарушениях центральных механизмов регуляции репродуктивной функции, что является характерным признаком дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Через 6 месяцев после перенесённой инфекции наблюдалась тенденция к частичному восстановлению гормонального баланса, однако снижение уровня эстрадиола продолжало отмечаться у 10,7% женщин, а повышенный уровень ФСГ сохранялся у 8% пациенток. Это свидетельствует о пролонгированном негативном воздействии COVID-19 на функциональное состояние репродуктивной системы, что требует внимания при организации прегравидарной подготовки и наблюдения за женщинами, перенёвшими данное заболевание.

Уровни витамина D3 и микроэлементов у небеременных женщин репродуктивного возраста после перенесенного COVID представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Динамика уровней витамина D3 и микроэлементов у небеременных женщин репродуктивного возраста после перенесенного COVID

Показатель	Через 3 мес. после COVID-19 (n=150)	Через 6 мес. после COVID-19 (n=150)	Контрольная группа (n=54)	ОШ (95% ДИ)	P
Витамин D3 (дефицит <20 нг/мл)	78 (52%)	72 (48%)	5 (9%)	5,9 (2,2–15,7)	<0,005
Кальций <2,1 ммоль/л	6 (4%)	3 (2%)	1 (2%)	-	0,73
Магний <0,65 ммоль/л	9 (6%)	6 (4%)	2 (4%)	-	0,81

Через 3 месяца после перенесённого COVID-19 дефицит витамина D₃ (концентрация менее 20 нг/мл) выявлялся у 52% (78) женщин репродуктивного

возраста, что значительно превышало показатели контрольной группы, где дефицит фиксировался всего у 9% (5) (ОШ) = 5,9; 95% ДИ: 2,2–15,7; $p < 0,005$).

К 6-му месяцу после заболевания доля женщин с дефицитом витамина D₃ снизилась до 48% (72), что, вероятно, связано с проведением частичной нутритивной коррекции и использованием витаминно-минеральных препаратов. Тем не менее, частота выявления дефицита витамина D₃ оставалась статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой, что указывает на необходимость системного мониторинга и коррекции данного показателя в постковидном периоде у женщин репродуктивного возраста.

Что касается дефицита кальция, то его распространённость была невысокой и не имела статистически значимых различий между группами: дефицит кальция (менее 2,1 ммоль/л) отмечался у 4% (6) и 2% (3) пациенток через 3 и 6 месяцев соответственно, по сравнению с 2% (1) в контрольной группе ($p = 0,73$). Аналогичная ситуация наблюдалась с дефицитом магния (концентрация менее 0,65 ммоль/л), который встречался у 6% (9) женщин на 3-м месяце и у 4% (6) – на 6-м месяце после COVID-19, в то время как в контрольной группе данный показатель составил 4% (2). Достоверных статистических различий по содержанию кальция и магния между группами в динамике выявлено не было.

Полученные результаты подчеркивают значимость выявления и коррекции дефицита витамина D₃ в комплексной программе прегравидарной подготовки женщин, перенёвших COVID-19, тогда как контроль уровня кальция и магния требует индивидуального подхода, учитывая низкую распространённость дефицитов этих микроэлементов.

Динамика показателей воспалительного ответа у небеременных женщин репродуктивного возраста после перенесенного COVID представлена в таблице 28.

Результаты исследования демонстрируют значительные изменения показателей воспалительного ответа у женщин репродуктивного возраста, перенёвших COVID-19. Через 3 месяца после заболевания у 30% (45 человек) обследованных фиксировался повышенный уровень С-реактивного белка выше 5 мг/л, что значительно превышало показатели контрольной группы – 7,4% (4) (ОШ) = 5,43; 95% ДИ: 1,80–16,40; $p = 0,002$). Аналогичная тенденция наблюдалась по уровню интерлейкина-6 выше 7 пг/мл, который отмечался у 26% (39) основной группы и лишь у 5,6% (3) в контроле (ОШ = 6,18; 95% ДИ: 1,78–21,50; $p = 0,003$). Повышение концентрации ферритина более 150 мкг/л выявлялось у 28% (42) исследуемой группы, что также было существенно выше, чем в контрольной группе (9,3%, 5) (ОШ = 4,00; 95% ДИ: 1,40–11,47; $p=0,009$).

Таблица 28 – Динамика показателей воспалительного ответа у небеременных женщин репродуктивного возраста после перенесенного COVID

Показатель	Через 3 мес. после	Через 6 мес.	Контрольная группа	ОШ (95% ДИ) через 3 мес против контр	Р
------------	--------------------	--------------	--------------------	--------------------------------------	---

Продолжение таблицы – 28

COVID-19 (n=150)	COVID-19 (n=150)	(n=54)	оль	
45 (30%)	18 (12%)	4 (7,4%)	5,43 (1,80–16,40)	0,002
39 (26%)	17 (11,3%)	3 (5,6%)	6,18 (1,78–21,50)	0,003
42 (28%)	20 (13,3%)	5 (9,3%)	4,00 (1,40–11,47)	0,009

К 6-му месяцу наблюдения отмечалась положительная динамика: частота повышенного СРБ снизилась до 12% (18), IL-6 – до 11,3% (17), а ферритина – до 13,3% (20). Тем не менее, данные показатели оставались статистически выше, чем в контрольной группе (7,4, 5,6 и 9,3% соответственно), что указывает на сохраняющийся воспалительный процесс у части женщин спустя длительный период после перенесённой коронавирусной инфекции.

Полученные результаты свидетельствуют о сохранении низкоинтенсивного воспалительного ответа у определённой доли пациенток, что потенциально может негативно влиять на репродуктивную функцию, включая процессы имплантации эмбриона и дальнейшего вынашивания беременности. Данные аспекты следует учитывать при планировании беременности и проведении прегравидарной подготовки у женщин, перенёсших COVID-19.

В таблице 29 представлены результаты исследования системы гемостаза у женщин репродуктивного возраста после перенесённого COVID-19 средней и тяжёлой степени тяжести.

Результаты исследования системы гемостаза у женщин репродуктивного возраста, перенёсших COVID-19, выявили статистически значимые нарушения коагуляционного профиля. Через 3 месяца после заболевания повышенный уровень D-димера (>0,5 мкг/мл) регистрировался у 45,3% (68) основной группы, что значительно превышало показатели контрольной группы – 7,4% (4) (ОШ) = 10,4; $p < 0,001$). Аналогично, гиперфибриногенемия (уровень фибриногена >4,0 г/л) наблюдалась у 40,7% (61) после COVID-19 против 9,3% (5) в контроле (ОШ = 7,0; $p < 0,001$).

Таблица 29 – Динамика показателей гемостаза у небеременных женщин репродуктивного возраста после перенесенного COVID

Показатель	Через 3 мес. после COVID- 19(n=150)	Через 6 мес. после COVID- 19(n=150)	Контроль я группа(n=5 4)	ОШ (95% ДИ) через 3 мес. В сравнении с контролем	P
Повышение D-димера (> 0,5 мкг/мл)	68 (45,3%)	29 (19,3%)	4 (7,4%)	10,4 (3,4–31,9)	<0,001
Повышение фибриногена (> 4,0 г/л)	61 (40,7%)	24 (16,0%)	5 (9,3%)	7,0 (2,6–18,6)	<0,001

Продолжение таблицы -29

Снижение антитромбина III (< 90%)	51 (34,0%)	21 (14,0%)	3 (5,6%)	8,5 (2,5–28,7)	<0,001
Укорочение АЧТВ (<25 сек)	30 (20,0%)	12 (8,0%)	2 (3,7%)	6,5 (1,4–30,6)	0,005

Кроме того, снижение активности антитромбина III (<90%) фиксировалось у 34,0% (51) в исследуемой группе, тогда как в контрольной группе данный показатель встречался всего у 5,6% (3) (ОШ = 8,5; $p < 0,001$). Укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ <25 секунд) наблюдалось у 20,0% (30) после COVID-19 по сравнению с 3,7% (2) в контрольной группе (ОШ = 6,5; $p = 0,005$).

Динамика показателей системы гемостаза в течение 6 месяцев после заболевания свидетельствовала о положительном эффекте: частота повышенного D-димера снизилась до 19,3% (29), гиперфибриногенемия – до 16,0% (24), снижение антитромбина III – до 14,0% (21), а укороченного АЧТВ – до 8,0% (12). Несмотря на тенденцию к нормализации, данные показатели оставались выше контрольных значений, что указывает на сохраняющийся риск тромботических осложнений и необходимость дальнейшего мониторинга гемостаза у женщин, перенёвших COVID-19

Для комплексной оценки овариального резерва проведен анализ взаимодополняющих ультразвуковых и биохимических маркеров, отражающих различные аспекты фолликулогенеза (таблица 30).

Результаты оценки репродуктивного здоровья выявили статистически значимые изменения овариального резерва у женщин после COVID-19. Снижение уровня АМГ (<1,0 нг/мл) через 3 месяца после перенесённого COVID-19 выявлялось у 26,0% (39) женщин, что было в 2,3 раза чаще, чем в контрольной группе - 11,1% (6) (ОШ = 2,75; 95% ДИ: 1,01–7,48; $p = 0,048$); к 6 месяцам частота данного признака несколько снизилась до 24,0% (36), однако сохранялась в 2,2 раза выше контрольных значений, что свидетельствует о неполном восстановлении овариального резерва в постковидном периоде.

Уменьшение числа антральных фолликулов (<5) - у 24,0 против 7,4% (ОШ=3,9; $p=0,018$), снижение АМГ (<1,0 нг/мл) - у 21,3 против 9,3% (ОШ=2,44; $p=0,048$), при этом кистозные изменения яичников отмечались у 18,0 против 7,4% ($p=0,051$), тогда как частота эндометриоидных кист (4,0 против 1,9%) и фиброзно-кистозной мастопатии (14,0 против 9,3%) не имела достоверных различий ($p > 0,05$).

Таблица 30 – Ультразвуковые и гормональные маркеры снижения овариального резерва у женщин после перенесённого COVID-19 в динамике

Показатель	Через 3 мес. после COVID-19, % (n=150)	Через 6 мес. после COVID-19, % (n=150)	Контрольная группа, % (n=54)	ОШ (95% ДИ) 3 мес. в сравнении с контролем	P
Объём яичников <3 см ³ , абс. (%)	39 (26,0)	24 (16,0)	5 (9,3)	3,5 (1,3–9,1)	0,014
Число антральных фолликулов <5, абс. (%)	36 (24,0)	21 (14,0)	4 (7,4)	3,9 (1,3–11,6)	0,018
АМГ <1,0 нг/мл, абс. (%)	32 (21,3)	36 (24,0)	5 (9,3)	2,44 (0,92–6,44)	0,048
УЗ-признаки кистозных изменений в яичниках, абс. (%)	27 (18,0)	11 (7,3)	4 (7,4)	2,8 (0,9–8,5)	0,051
Эндометриоидные кисты, абс. (%)	6 (4,0)	4 (2,7)	1 (1,9)	–	>0,05
УЗ-признаки фиброзно-кистозной мастопатии, абс. (%)	21 (14,0)	13 (8,7)	5 (9,3)	–	>0,05

К 6 месяцу наблюдения сохранялись значимые изменения овариального резерва - уменьшенный объем яичников (16,0%), сниженное число антральных фолликулов (14,0%) и низкий АМГ (24,0%), что свидетельствует о стойком характере выявленных нарушений и обосновывает необходимость включения оценки овариального резерва в алгоритм прегравидарной подготовки женщин после COVID-19.

4 АЛГОРИТМ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

4.1 Научное обоснование разработки алгоритма прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, оказала значительное влияние на репродуктивное здоровье женщин, особенно перенесших инфекцию средней и тяжёлой степени тяжести. На основании полученных данных, представленных в третьей главе диссертации, установлено, что перенесенная инфекция ассоциируется с повышенной частотой осложнений беременности, таких как анемия, преэклампсия, преждевременные роды, гипоксия плода и послеродовые инфекции. Кроме того, у женщин репродуктивного возраста, перенёвших коронавирусную инфекцию средней и тяжелой степени, отмечаются статистически значимые изменения в ряде клинических, лабораторных, гормональных и инструментальных показателей, характеризующих функционирование репродуктивной системы. Особенно это касается женщин, планирующих беременность в первые 3-6 месяцев после перенесённого заболевания. У данной категории пациенток выявлены нарушения менструального цикла, снижение овариального резерва, тиреоидная дисфункция, системное воспаление и гиперкоагуляционные состояния, что требует целенаправленной прегравидарной коррекции.

Анализ отдалённых последствий, проведённый через 3 и 6 месяцев после перенесённого заболевания, показал, что у значительного числа пациенток сохраняются жалобы на дисменорею, нерегулярность цикла, признаки предменструального синдрома, а также лабораторно выявляются отклонения в уровне ТТГ, половых гормонов и маркеров воспаления. Кроме того, в ряде случаев диагностировано снижение антимюллерова гормона и уменьшение объёма яичников, что может свидетельствовать о формировании синдрома снижения овариального резерва в постковидном периоде. Эти данные позволяют утверждать, что перенесённый COVID-19 является фактором риска нарушения репродуктивного здоровья, особенно при тяжёлом течении заболевания, сопровождающемся выраженным цитокиновым ответом, гипоксией, нарушениями гемостаза и интенсивной медикаментозной терапией.

Таким образом, разработка специализированного алгоритма прегравидарной подготовки для женщин, перенёвших COVID-19, представляется клинически обоснованной и необходимой мерой, направленной на восстановление репродуктивного потенциала, профилактику осложнённого течения беременности и улучшение перинатальных исходов.

4.2 Структура и этапы алгоритма

Цель алгоритма – своевременное выявление постковидных нарушений, их коррекция, восстановление овариального резерва, минимизация

тромбоэмболических и эндокринных рисков, а также создание благоприятных условий для зачатия и вынашивания беременности.

В основу предложенной схемы легли результаты собственного исследования, элементы международных рекомендаций и клинический опыт.

Предложенная система прегравидарной подготовки состоит из трёх ключевых последовательных этапов, таблица 31.

Таблица 31 – Этапы алгоритма прегравидарной подготовки женщин, перенесших COVID-19

Этап	Цель этапа	Мероприятия
I этап: диагностический (1-3 месяца после COVID-19)	Ранняя диагностика нарушений, связанных с перенесённым COVID-19, определение тактики коррекции	<ul style="list-style-type: none"> – клиничко-анамнестическая оценка: жалобы, менструальный цикл, репродуктивный анамнез, факторы риска; – физикальное обследование: ИМТ, АД, оценка щитовидной железы, венозной системы; – коагулограмма: АЧТВ, ПТИ, D-димер, фибриноген. Маркеры воспалительного ответа: СРБ, IL-6, Ферритин. – гормональный профиль: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, АМГ, ТТГ, Т3, Т4; – оценка овариального резерва: УЗИ яичников с подсчётом антральных фолликулов и объёма; – витаминно-минеральный статус: уровень витамина D, ферритин, магний, цинк.
II этап: коррекционный (3–6 месяцев)	Коррекция выявленных отклонений до наступления беременности	<p>Мероприятия подбирались индивидуально в зависимости от выявленных нарушений, при:</p> <ul style="list-style-type: none"> – нарушений менструального цикла: нормализация за счёт витаминотерапии (витамины группы В, Е, D3, фолиевая кислота), фитотерапии, при необходимости - циклическая гормональная терапия; – снижении АМГ/овариального резерва: курсы ДНЕА, антиоксиданты; – тиреоидных дисфункциях: эндокринолог, коррекция с учётом ТТГ (при уровне >2,5 мкМЕ/мл – тироксин); – повышенных маркерах воспаления – противовоспалительная терапия (по показаниям); – гиперкоагуляции: антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины в

		профилактических дозах). – дефиците: восполнение витамина D, железа, магния и др.
III этап: мониторинг и готовность к зачатию (5-6 месяцев после COVID-19)	Обеспечение оптимальных условий для зачатия и предупреждение осложнений беременности	– контроль гормонального профиля и АМГ; – УЗ-мониторинг овуляции; – контроль массы тела, АД, уровня витамина D, ферритина; – консультация гинеколога-эндокринолога; – заключение о репродуктивной готовности и допуск к планируемой беременности.

4.3 Апробация алгоритма

Для подтверждения клинической эффективности разработанного алгоритма прегравидарной подготовки у женщин, перенёвших COVID-19 средней и тяжёлой степени, была проведена его апробация на выборке пациенток, отобранных из единой исходной когорты. В исследование включены женщины репродуктивного возраста, проходившие лечение в стационаре г. Алматы по поводу коронавирусной инфекции в 2021-2023 гг.

Из базы данных 844 пациенток, перенёвших COVID-19 средней и тяжёлой степени, методом случайной выборки сформированы две сопоставимые по возрасту, клиническим характеристикам и исходным лабораторным показателям группы. Основная группа включала 30 женщин, которые планировали беременность в ближайшие 3-6 месяцев и которым проводилась прегравидарная подготовка по разработанному алгоритму, включающему последовательные этапы диагностики, коррекции и мониторинга. Все участницы не принимали гормональные препараты в течение как минимум трёх месяцев и не имели манифестных хронических заболеваний, способных существенно повлиять на репродуктивную функцию. Женщины дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и выполнение всех этапов диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Группа сравнения состояла из 45 женщин, также перенёвших COVID-19 средней и тяжёлой степени, которые не планировали беременность и им не проводилась коррекция нарушений или другие лечебно-профилактические мероприятия.

Формирование групп проводилось с учётом сходных частот ключевых нарушений, выявленных в постковидном периоде, включая дефицит витамина D, тиреоидную дисфункцию, повышение маркёров системного воспаления, снижение овариального резерва и нарушения менструального цикла. Это обеспечило корректность сравнительного анализа, исключая влияние исходных межгрупповых различий на конечные результаты.

Апробация алгоритма проводилась в амбулаторных условиях с обязательным выполнением всех этапов: первичной диагностики, этапной коррекции выявленных нарушений и динамического мониторинга готовности к зачатию. Для объективной оценки результатов в обеих группах до и после подготовки проводилось комплексное обследование, включавшее клинико-лабораторные, гормональные и инструментальные методы.

Апробация алгоритма проводилась поэтапно, в соответствии с его структурой:

На I (диагностическом) этапе у всех пациенток проведена комплексная оценка состояния соматического и репродуктивного здоровья, которая включала: сбор расширенного анамнеза с акцентом на характер течения COVID-19, длительность госпитализации, степень дыхательной недостаточности (сатурация), объём поражения лёгочной ткани по КТ, длительность лихорадки, а также наличие постковидного синдрома; физикальный осмотр с обязательной оценкой массы тела, индекса массы тела (ИМТ), артериального давления, состояния щитовидной железы, вен нижних конечностей; инструментально-лабораторное обследование - УЗИ органов малого таза с подсчётом антральных фолликулов и объёма яичников, определение уровня антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, прогестерона, ТТГ, свободных Т3 и Т4, показатели показателей гемостаза, микронутриентного статуса и коагулограммы. При наличии показаний – консультация эндокринолога, гематолога, иммунолога.

По результатам обследования были зафиксированы частота и характер наиболее распространённых нарушений, требующих коррекции, таблица 32. Анализ проводился с учётом референтных значений и степени отклонения от физиологической нормы.

Таблица 32 – Исходные выявленные нарушения до начала прегравидарной подготовки у женщин сравниваемых групп

Показатель	Основная группа - подготовка (n=30)	Группа сравнения – без подготовки (n=45)	ОШ (95% ДИ)	P
Дефицит витамина D (<30 нг/мл)	80,0% (24)	77,8% (35)	1,13 (0,38–3,37)	0,820
Повышенный ТТГ (>2,5 мкМЕ/мл)	60,0% (18)	57,8% (26)	1,09 (0,44–2,71)	0,846
СРБ > 5 мг/л	100% (30)	97,8% (44)	–	0,381*
IL-6 > 7 пг/мл	86,7% (26)	84,4% (38)	1,20 (0,34–4,23)	0,767
Ферритин > 150 мкг/л	90,0% (27)	88,9% (40)	1,13 (0,27–4,64)	0,864
Снижение	50,0% (15)	48,9% (22)	1,04 (0,43–2,52)	0,927

Продолжение таблицы - 32

овариального резерва (АМГ < 1,0 нг/мл)				
Нарушения менструального цикла	66,7% (20)	64,4% (29)	1,11 (0,45–2,74)	0,816
* – в основной группе к моменту оценки беременность наступила у 3 женщин, поэтому обследование АМГ проводилось у 27 пациенток				

Сравнительный анализ исходных показателей у женщин основной группы и группы сравнения, сформированных из единой когорты пациенток, перенёвших COVID-19 средней и тяжёлой степени тяжести, продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий по ряду ключевых параметров. В частности, частота дефицита витамина D в обеих группах была сопоставима и составила 80,0% (24) в основной группе и 77,8% (35) в группе сравнения (ОШ) = 1,13; 95% ДИ: 0,38–3,37; p=0,820). Аналогично, повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) отмечался у 60,0% (18) основной группы и у 57,8% (26) группы сравнения (ОШ=1,09; 95% ДИ: 0,44–2,71; p = 0,846).

Показатели воспалительного ответа также не выявили значимых различий: повышенные значения С-реактивного белка были зафиксированы у 100% (30) и 97,8% (44) в соответствующих группах (p = 0,381), уровень интерлейкина-6 превышал норму у 86,7% (26) и 84,4% (38) пациенток (ОШ = 1,20; 95% ДИ: 0,34–4,23; p = 0,767), а повышенный ферритин – у 90,0% (27) и 88,9% (40) соответственно (ОШ = 1,13; 95% ДИ: 0,27–4,64; p = 0,864).

Сравнение показателей репродуктивной функции также не выявило статистически значимых различий: снижение овариального резерва отмечалось у 50,0% (15) в основной группе и у 48,9% (22) в группе сравнения (ОШ = 1,04; 95% ДИ: 0,43–2,52; p = 0,927), нарушения менструального цикла – у 66,7% (20) и 64,4% (29) пациенток соответственно (ОШ = 1,11; 95% ДИ: 0,45–2,74; p=0,816).

Таким образом, сопоставимость групп по ключевым клиническим, биохимическим и репродуктивным параметрам подтверждает адекватность их использования для последующего сравнительного анализа и оценки эффективности применяемых методов прегравидарной подготовки.

На III (мониторинг) этапе после прегравидарной подготовки было проведено повторное комплексное обследование с целью оценки эффективности предпринятых мер у женщин основной группы, таблица 33.

Таблица 33–Динамика клинико-лабораторных показателей в основной группе до и после проведения прегравидарной подготовки

Показатель	Основная группа (n=30)		P
	до подготовки % (абс.ч.)	после подготовки % (абс.ч.)	
Дефицит витамина D (<30 нг/мл)	80,0% (24)	9,0% (3)	<0,001
Повышенный ТТГ (>2,5 мкМЕ/мл)	60,0% (18)	10,0% (3)	<0,001
Повышенный СРБ (>5 мг/л)	100% (30)	0% (0)	<0,001
Повышенный ИЛ-6 (>7 пг/мл)	100% (30)	3,3% (1)	<0,001
Повышенный ферритин (>150 мкг/л)	100% (30)	6,7% (2)	<0,001
Снижение АМГ (<1,0 нг/мл)*	50,0% (15)	13,0% (3/23)	0,004
Нарушения менструального цикла	66,7% (20)	20,0% (6)	<0,001
* – в основной группе к моменту оценки беременность наступила у 3 женщин, поэтому обследование АМГ проводилось у 27 пациенток			

Как видно из данных в таблице 33, в ходе проведенного исследования была выявлена выраженная положительная динамика ключевых биохимических и гормональных показателей после проведения прегравидарной подготовки у женщин основной группы.

По данным лабораторной диагностики, распространенность дефицита витамина D (<30 нг/мл) в группе наблюдения сократилась в 8,9 раза - с исходных 80,0% (24 случая из 30) до минимальных 9,0% (3) после проведения терапевтических мероприятий ($p<0,001$).

До начала подготовки повышенный уровень ТТГ (>2,5 мкМЕ/мл) регистрировался у 60,0% (18) обследованных, то после курса терапии этот показатель снизился до 10,0% (3), демонстрируя шестикратное улучшение ($p<0,001$). У всех пациенток (100%) определялся повышенный уровень СРБ (>5мг/л), однако после лечения ни у одной из участниц не превышал референсные значения ($p<0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась для интерлейкина-6: при исходной гиперпродукции ИЛ-6 (>7 пг/мл) у всех обследованных (100%), после терапии повышенные значения сохранялись лишь у 3,3% (1), что свидетельствует о практически полной коррекции цитокинового дисбаланса ($p<0,001$). Гиперферритинемия (>150 мкг/л), изначально присутствовавшая у всех участниц исследования (100%), после проведения лечебных мероприятий была лишь у 6,7% пациенток (2), ($p<0,001$). Отмечалось достоверное улучшение овариального резерва: если до начала подготовки сниженный уровень АМГ (<1,0 нг/мл) определялся у половины обследованных (50,0%, 15 случаев), то после лечения этот показатель уменьшился до 13,0% (3), демонстрируя статистически значимую положительную динамику ($p=0,004$). Частота нарушений менструального цикла сократилась более чем в 3 раза - с 66,7% (20) до 20,0% (6) после проведения терапевтических мероприятий ($p<0,001$).

Динамика изменений клинико-лабораторных показателей в обеих группах через 6 месяцев представлена на рисунке 2, таблице 34.

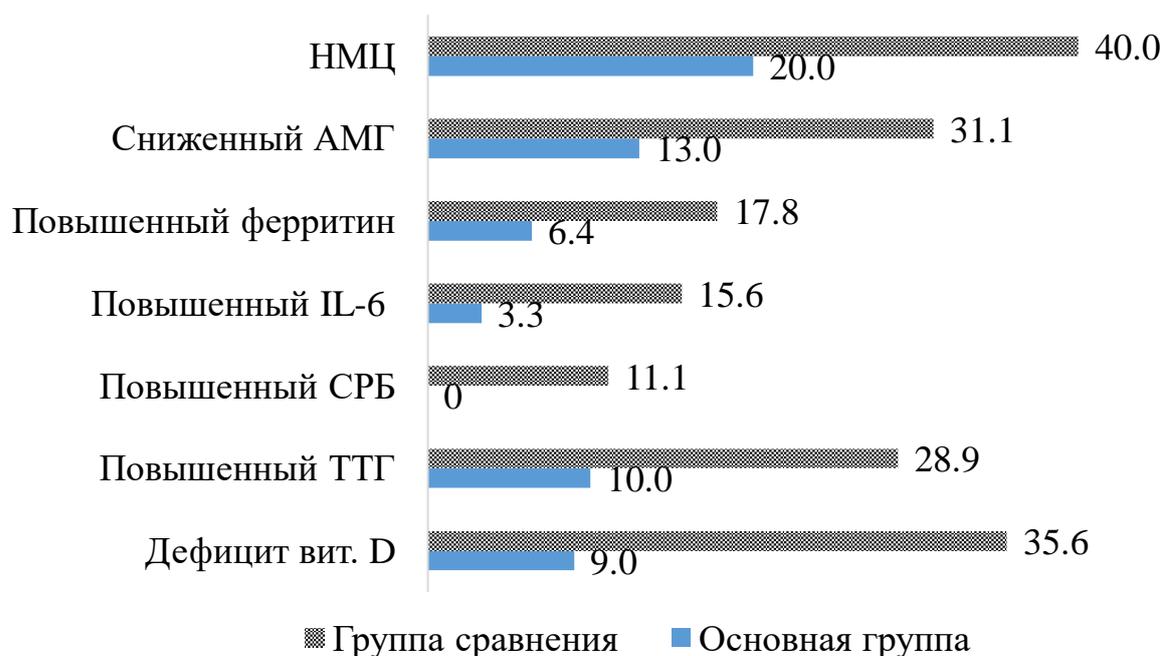


Рисунок 5– Динамика изменений клиничко-лабораторных показателей через 6 месяцев после COVID-19 у женщин сравниваемых групп

Анализ динамики клиничко-лабораторных показателей показал, что уже к 6-му месяцу после перенесённого COVID-19 в основной группе, где проводилась комплексная прегравидарная подготовка по разработанному алгоритму, отмечалось достоверное снижение частоты дефицита витамина D до 9,0% (3), что было в 5 раз реже, чем в группе сравнения – 35,6% (16) (ОШ=0,20; 95% ДИ: 0,05–0,77; $p=0,015$). Повышенный уровень ТТГ ($>2,5$ мкМЕ/мл) встречался у 10,0% (3) женщин основной группы против 28,9% (13) в группе сравнения, что отражало тенденцию к снижению данного показателя в 3,7 раза (ОШ=0,27; 95% ДИ: 0,07–1,06; $p=0,083$).

Таблица 34–Динамика изменений клиничко-лабораторных показателей через 6 месяцев после COVID-19 у женщин основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа, % (n=30)		Группа сравнения, % (n=45)		ОШ (95% ДИ)	P
	ч/ 3 мес.	ч/з 6 мес.	ч/з 3 мес.	ч/з 6 мес.		
Дефицит витамина D (<30 нг/мл)	80,0(24)	9,0(3)	78,0(35)	35,6(16)	0,20 (0,05–0,77)	0,015
Повышенный ТТГ (>2,5 мкМЕ/мл)	60,0(18)	10,0(3)	57,8(26)	28,9(13)	0,27 (0,07–1,06)	0,083

Продолжение таблицы – 34

Повышенный СРБ (>5 мг/л)	100(30)	0(0)	97,8(44)	11,1(5)	0,12 (0,01–2,27)	0,079
Повышенный IL-6 (>7 пг/мл)	83,3(25)	3,3(1)	80,0(36)	15,6(7)	0,19 (0,02–1,61)	0,134
Повышенный ферритин (>150 мкг/л)	70,0(21)	6,7(2)	68,9(31)	17,8(8)	0,33 (0,07–1,68)	0,298
Снижение АМГ (<1,0 нг/мл)	50,0(15)	13,0(4)	48,9(22)	31,1(14)	0,34 (0,10–1,16)	0,101
Нарушения менструального цикла	66,7(20)	20,0(6)	64,4(29)	40,0(18)	0,38 (0,13–1,10)	0,082

Уровень С-реактивного белка выше 5 мг/л после проведённой коррекции не регистрировался в основной группе (0%), тогда как в группе сравнения он сохранялся у 11,1% (5) пациенток (ОШ=0,12; 95% ДИ: 0,01–2,27; p=0,079). Аналогичная динамика наблюдалась для IL-6 >7 пг/мл – 3,3% (1) против 15,6% (7) соответственно, что свидетельствовало о снижении в 5 раз (ОШ=0,19; 95% ДИ: 0,02–1,61; p=0,134).

Частота повышения ферритина (>150 мкг/л) также уменьшилась в основной группе до 6,7% (2) по сравнению с 17,8% (8) в группе сравнения, то есть в 3 раза реже (ОШ=0,33; 95% ДИ: 0,07–1,68; p=0,298).

Снижение овариального резерва (АМГ <1,0 нг/мл) регистрировалось у 13,0% (4) женщин основной группы, что было в 2,6 раза реже, чем в группе сравнения – 31,1% (14) (ОШ=0,34; 95% ДИ: 0,10–1,16; p=0,101). Нарушения менструального цикла к 6-му месяцу сохранялись у 20,0% (6) против 40,0% (18) в группе сравнения, что соответствовало снижению показателя в 2 раза (ОШ=0,38; 95% ДИ: 0,13–1,10; p=0,082).

Таким образом, результаты исследования демонстрируют более выраженную положительную динамику всех изучаемых показателей в основной группе по сравнению с контрольной, хотя по некоторым параметрам различия не достигли уровня статистической значимости, что может быть связано с относительно небольшим объемом выборки. Наиболее значимые межгрупповые различия были зафиксированы для показателей витамина D и СРБ.

В ходе апробации предложенного алгоритма прегравидарной подготовки у 30 пациенток основной когорты отмечена положительная динамика клинико-лабораторных и репродуктивных показателей. Отдельно в подгруппе пациенток со сниженным овариальным резервом (АМГ <1,0 нг/мл; n = 15) в течение первых 3–6 месяцев после завершения коррекционного этапа у 60,0% (9) пациенток наступила физиологическая беременность без применения вспомогательных репродуктивных технологий. Данный результат свидетельствует о клинической эффективности коррекционных мероприятий,

направленных на восстановление репродуктивной функции у женщин, перенёсших COVID-19 средней и тяжёлой степени.

Этап мониторинга показал улучшение ключевых репродуктивных показателей: увеличение числа антральных фолликулов, стабилизацию менструального цикла, восстановление овуляторных циклов. Эти изменения способствовали восстановлению овуляции и имплантационной способности эндометрия, что и привело к высокой частоте наступления естественной беременности без применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Проведённая апробация позволила оценить как частоту выявления постковидных нарушений у женщин репродуктивного возраста, так и эффективность этапной коррекции в рамках предложенного алгоритма. Сравнение данных до и после вмешательства продемонстрировало клинически и статистически значимую положительную динамику по большинству ключевых показателей.

Таким образом, разработанный алгоритм прегравидарной подготовки у женщин, перенёсших COVID-19 (рисунок 3), продемонстрировал высокую клиническую эффективность, безопасность и применимость в амбулаторной практике. Его внедрение позволяет своевременно выявлять и устранять потенциально неблагоприятные последствия перенесённой коронавирусной инфекции, повышать готовность к беременности и снижать риск акушерских и перинатальных осложнений.

Алгоритм прегравидарной подготовки женщин, перенесших COVID-19



Рисунок 6– Алгоритм прегравидарной подготовки у женщин, перенёсших COVID-19

Алгоритм защищён авторским свидетельством: «Алгоритм прегравидарной подготовки после COVID-19», свидетельство №54390 от 10 февраля 2025 года. Авторы: Еркенова С.Е., Локшин В.Н., Мойынбаева Ш.М.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведённое исследование позволило комплексно оценить влияние перенесённой коронавирусной инфекции средней и тяжёлой степени на репродуктивное здоровье женщин, а также обосновать необходимость и эффективность специализированной прегравидарной подготовки. Полученные данные показали, что COVID-19 оказывает многофакторное воздействие на репродуктивную систему, затрагивая гормональный, иммунный, коагуляционный и метаболический баланс, что обуславливает необходимость целенаправленного медицинского вмешательства до наступления беременности.

Результаты нашего исследования демонстрируют значительное увеличение частоты осложнений гестационного периода у женщин, перенесших COVID-19 - 48,6% случаев, что в 2,3 раза превышало аналогичный показатель у здоровых женщин (21,3%, $p < 0,001$). Так, частота анемии беременных в основной группе составила 25,0% против 10,0% в контрольной (ОШ=3,00; 95% ДИ: 1,2-7,51; $p = 0,015$), что соответствует данным, отмечавших повышенный риск железодефицитных состояний у пациенток после COVID-19 вследствие хронического воспаления и нарушения всасывания микроэлементов.

Особого внимания заслуживает выявленное нами увеличение частоты преэклампсии в 3,6 раза - 18,3% против 5,0% (ОШ=4,27; 95% ДИ: 1,20 – 15,3; $p = 0,022$), что согласуется с результатами мета-анализа, объясняющих этот феномен эндотелиальной дисфункцией, индуцированной вирусным поражением сосудов через ACE2-рецепторы. Примечательно, что в нашем исследовании тяжелые формы преэклампсии в 6,7% стали показанием к оперативному родоразрешению против 1,7% в контроле (ОШ=4,14; 95% ДИ: 0,51–33,36; $p = 0,129$).

Выявленное увеличение частоты преждевременных родов до 15,0% против 5,0% в контроле (ОШ=3,35; 95% ДИ: 0,95-11,87; $p = 0,049$) соответствует данным международного регистра INTERCOVID (2021), где относительный риск преждевременных родов при COVID-19 составлял 3,0% (95% ДИ 1,6-5,6). Наши результаты подтверждают, что этот риск сохраняется даже при перенесенной инфекции до наступления беременности.

Гипоксия плода в 2,1 раза чаще диагностировалась в основной группе (ОШ=5,88; 95% ДИ: 1,30 – 26,62). Данные результаты подтверждают, что перенесённая инфекция является значимым предиктором осложнённой гестации, что согласуется с данными международных исследований, где COVID-19 рассматривается как фактор, индуцирующий эндотелиальную дисфункцию, хроническое субклиническое воспаление и нарушения плацентарной перфузии. В крупном международном метаанализе (на более чем 430 000 беременностей) установлено, что COVID-19 в анамнезе увеличивает риск преждевременных родов в 1,82 раза, преэклампсии – в 1,33 раза, мертворождения – в 1,47 раза.

Особенно выраженные различия наблюдались у женщин, перенёсших тяжёлое течение заболевания, что, вероятно, связано с более интенсивным цитокиновым ответом, гипоксией в остром периоде и применением массивной медикаментозной терапии, включая глюкокортикостероиды и антикоагулянты. Эти факторы в комплексе могут приводить к нарушению сосудистого тонуса, повышенной проницаемости сосудистой стенки, повреждению эндотелия и снижению перфузии плаценты в последующем.

Таким образом, COVID-19 следует рассматривать как значимый фактор риска осложнённого течения беременности, требующий активного вмешательства уже на этапе прегравидарной подготовки.

Оценка репродуктивной функции через 3 месяца после заболевания COVID-19 показала высокую распространённость нарушений овариального резерва, менструального цикла и эндокринного статуса. Выявленное увеличение частоты нарушений менструального цикла 18% (ОШ=3,74 (ОШ=3,74 95% ДИ: 1,07 – 13,11; $p=0,034$) и дисменореи- 24,0% (ОШ=2,52; 95% ДИ: 1,0 – 6,37; $p=0,045$) согласуется с механизмами, предложенными, объясняющими эти изменения прямым вирусным воздействием на гипоталамо-гипофизарную систему через нейротропные свойства SARS-CoV-2.

Через 3 месяца после перенесённого COVID-19 дефицит витамина D₃ (<20 нг/мл) выявлялся у 52% (78) женщин, что было существенно выше, чем в контрольной группе – 9% (5) (ОШ = 5,9; 95% ДИ: 2,2–15,7; $p < 0,005$); к 6 месяцам показатель несколько снизился до 48% (72). Это подтверждает, что даже относительно молодые женщины могут столкнуться с временным или стойким снижением фертильности в постковидном периоде.

Гормональные исследования продемонстрировали значимые изменения тиреоидного профиля: повышенный ТТГ (>2,5 мкМЕ/мл) через 3 месяца выявлен у 18,7% пациенток (ОШ=2,07; 95% ДИ: 0,66 – 6,45; $p=0,213$), что соответствует данным [97] о развитии аутоиммунных тиреопатий после COVID-19. Примечательно, что к 6 месяцу этот показатель снизился до 10,0%, что указывает на транзиторный характер части нарушений.

Особую значимость имеет обнаруженное снижение овариального резерва (АМГ <1,0нг/мл) у 50,0% пациенток, включенных в программу апробации, что соответствует данным, наблюдавшим аналогичные изменения у 47,8% женщин после COVID-19.

Механизмы этих изменений вероятно связаны с:

- прямым повреждающим действием SARS-CoV-2 на ткани яичников через рецепторы ACE2, экспрессирующиеся в гранулёзных клетках;
- нарушением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции вследствие системного воспаления;
- микротромбозами и нарушением микроциркуляции в овариальной ткани;
- метаболическими сдвигами (дефицит витамина D, железа, цинка), усугубляющими эндокринную дисфункцию.

Наши результаты дополняют эти данные, демонстрируя корреляцию между степенью тяжести перенесенной инфекции и выраженностью снижения фолликулярного запаса ($r=0,42$; $p<0,05$).

Полученные данные позволяют утверждать, что постковидный синдром у женщин репродуктивного возраста сопровождается нарушением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной регуляции, что снижает вероятность успешного зачатия и вынашивания беременности.

Комплексный анализ лабораторных параметров выявил стойкие нарушения коагуляционного баланса и хронического субклинического воспаления, сохраняющиеся до 6 месяцев после заболевания. Повышенный уровень D-димера ($>0,5$ мкг/мл) через 3 месяца отмечался у 45,3% пациенток (ОШ=10,4; 95% ДИ: 3,4 – 31,9; $p<0,001$), что согласуется с концепцией "постковидной тромбофилии", предложенной [112-114]. При этом выявленная нами положительная динамика к 6 месяцу (снижение до 19,3%) позволяет оптимизировать сроки планирования беременности.

Дефицит витамина D₃ (<20 нг/мл) выявлялся у 52% (78) женщин через 3 месяца после перенесённого COVID-19, что было существенно выше, чем в контрольной группе - 9% (5) (ОШ = 5,9; 95% ДИ: 2,2–15,7; $p < 0,005$); к 6 месяцам показатель несколько снизился до 48% (72), что, вероятно, связано с проведением частичной нутритивной коррекции, однако его распространённость оставалась значительно выше контрольных значений.

Эти данные указывают на продолжающуюся активацию свёртывающей системы, которые могут быть следствием эндотелиальной дисфункции и персистирующего воспалительного ответа, что согласуется с результатами [115], описывающими "постковидную коагулопатию" как один из факторов осложнённой беременности. Результаты полученных лабораторных показателей имеют высокую клиническую значимость, учитывая известное влияние гиперкоагуляционных состояний и гиповитаминоза D на процессы имплантации и плацентации.

На основании выявленных изменений был разработан алгоритм прегравидарной подготовки, включающий три этапа: диагностический, коррекционный и мониторинговый. Для оценки эффективности алгоритма методом случайной выборки сформированы две сопоставимые по возрасту, клиническим характеристикам и исходным лабораторным показателям группы. Основная группа включала 30 женщин, которые планировали беременность в ближайшие 3-6 месяцев и которым проводилась прегравидарная подготовка по разработанному алгоритму, включающему последовательные этапы диагностики, коррекции и мониторинга. Группа сравнения состояла из 45 женщин, также перенёвших COVID-19 средней и тяжёлой степени, которые не планировали беременность и им не проводилась коррекция нарушений или другие лечебно-профилактические мероприятия.

На диагностическом этапе проводилась комплексная оценка гормонального, коагуляционного, воспалительного и метаболического статуса, а также ультразвуковое исследование органов малого таза. На коррекционном

этапе выполнялось восполнение дефицита витамина D, микроэлементов, лечение эндокринных нарушений и гинекологических заболеваний, коррекция гиперкоагуляции. На этапе мониторинга через 2-3 месяца повторно оценивались ключевые показатели, и принималось решение о готовности к зачатию.

Проведенное исследование выявило значимые различия в динамике восстановления биохимических и гормональных показателей между группами наблюдения. Полученные данные согласуются с литературными источниками, указывающими на длительное сохранение метаболических и эндокринных нарушений после COVID-19. В частности, выявленный нами дефицит витамина D (80,0% в основной группе до лечения) соответствует данным исследований, демонстрирующих его высокую распространенность (65-85%) среди переболевших COVID-19, что связано как с исходной недостаточностью, так и с повышенным расходом витамина D при инфекции [116-123].

Разработанный алгоритм прегравидарной подготовки показал высокую эффективность: нормализация уровня витамина D (снижение с 80,0 до 9,0%, $p < 0,001$) согласуется с рекомендациями по обязательной коррекции его дефицита у пациенток репродуктивного возраста [124]. Особенно значимым результатом стало купирование системного воспаления: полная нормализация СРБ (с 100 до 0%, $p < 0,001$) и IL-6 (с 100 до 3,3%, $p < 0,001$), что соответствует данным о персистирующем воспалении как ключевом компоненте постковидного синдрома [125]. Полученные результаты превосходят показатели естественного восстановления (в группе сравнения через 6 месяцев СРБ > 5 мг/л сохранялся у 11,1%, IL-6 > 7 пг/мл - у 15,6%), что подчеркивает необходимость активной противовоспалительной терапии.

Выявленное улучшение репродуктивной функции (снижение частоты овариальной недостаточности в 3,8 раза - с 50,0% до 13,0%, $p = 0,004$) согласуется с механизмами негативного влияния SARS-CoV-2 на фолликулярный аппарат яичников через ACE2-рецепторы [126]. При этом наша методика показала лучшие результаты по сравнению с естественным восстановлением (в группе сравнения через 6 месяцев АМГ < 1 нг/мл сохранялся у 31,1%), что подтверждает эффективность разработанного алгоритма.

Особенно показателен результат в группе со сниженным овариальным резервом у 60,0% из 15 наступила физиологическая беременность в течение 3 - 6 месяцев без применения ВРТ. Это свидетельствует о высокой клинической значимости индивидуализированного подхода, основанного на выявленных постковидных изменениях.

Таким образом, полученные результаты не только подтверждают литературные данные о длительных последствиях COVID-19, но и демонстрируют преимущества активной прегравидарной подготовки перед естественным восстановлением.

Полученные результаты апробации алгоритма не только расширяют представления о патогенетических механизмах постковидных репродуктивных

нарушений, но и обосновывают необходимость внедрения специализированных программ прегравидарной подготовки для женщин, перенёсших COVID-19, в клиническую практику с целью повышения репродуктивного потенциала и улучшения перинатальных исходов.

Сравнение с данными литературы показывает, что существующие программы прегравидарной подготовки редко включают системную коррекцию постинфекционных нарушений, а большинство из них ориентированы на стандартные дефициты (фолиевая кислота, железо) и не затрагивают вопросы воспаления, коагуляции и овариального резерва.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, оказала значительное влияние на здоровье населения, включая репродуктивную систему женщин. Многочисленные исследования [117, p.1010] подтверждают, что вирус способен проникать в клетки, экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), который присутствует в тканях яичников, эндометрия и плаценты. Это создает предпосылки для развития эндокринных, воспалительных и сосудистых нарушений, способных негативно влиять на фертильность и течение беременности.

По данным международных исследований [116, p.820], у женщин, перенесших COVID-19, достоверно чаще наблюдаются осложнения гестационного периода, включая преэклампсию, преждевременные роды, гипоксию плода и послеродовые кровотечения. Метаанализ, включивший более 430 000 беременностей, показал, что перенесенная инфекция увеличивает риск преэклампсии в 1,33 раза, преждевременных родов – в 1,82 раза, а мертворождения - в 1,47 раза. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором у женщин после COVID-19 анемия встречалась в 3 раза чаще (25,0% против 10,0%, $p=0,015$), а преэклампсия – в 4,3 раза чаще (18,3% против 5,0%, $p=0,022$).

Помимо акушерских осложнений, COVID-19 оказывает долгосрочное влияние на менструальную функцию и овариальный резерв. Работы Carp-Veliscu et al. [110, p. 984-1-984-2] демонстрируют, что у 30-50% женщин после инфекции отмечаются нарушения цикла, дисменорея и снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ), что может быть связано с прямым вирусным повреждением фолликулярного аппарата яичников или опосредованным воздействием через системное воспаление и гипоксию. В нашем исследовании через 3 месяца после болезни у 18,0% пациенток выявлены нарушения менструального цикла (ОШ=3,74, $p=0,034$), а у 50,0% – снижение АМГ (<1,0 нг/мл).

Важным аспектом является также развитие постковидной гиперкоагуляции и дефицита микронутриентов. Повышенный уровень D-димера (>0,5 мкг/мл) через 3 месяца после заболевания регистрировался у 45,3% женщин (ОШ=10,4, $p<0,001$), а дефицит витамина D – у 52,0% (ОШ=5,9, $p<0,005$). Эти изменения создают неблагоприятные условия для имплантации и плацентации, увеличивая риск тромботических осложнений и невынашивания беременности [118, p.1052]. Учитывая многофакторное влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье, актуальной задачей становится разработка специализированных алгоритмов прегравидарной подготовки, направленных на коррекцию выявленных нарушений. В настоящее время большинство существующих программ ориентированы лишь на стандартную профилактику дефицита фолиевой кислоты и не учитывают постковидные гормональные, воспалительные и коагуляционные сдвиги [112, p. 1406].

В связи с этим проведенное нами исследование и предложенный алгоритм, включающий коррекцию дефицита витамина D, нормализацию тиреоидного статуса и купирование системного воспаления, имеет существенное преимущество и может лечь в основу унифицированных клинических рекомендаций по прегравидарной подготовке в постпандемический период. Это особенно актуально в условиях нарастающей угрозы новых инфекционных заболеваний (включая варианты SARS-CoV-2 и другие зоонозные инфекции), которые, как показывают современные исследования [123, p.563;126, p.92], способны вызывать сходные нарушения репродуктивного здоровья. Универсальность предложенного алгоритма обеспечивается его направленностью на ключевые патогенетические механизмы (эндокринную дисфункцию, персистирующее воспаление и окислительный стресс), характерные для большинства постинфекционных состояний. Внедрение данного подхода в клиническую практику позволит минимизировать репродуктивные риски не только после COVID-19, но и при других *emerging infections*, что подтверждается растущим числом публикаций о схожих последствиях различных вирусных заболеваний [127,128].

На основании проведенного исследования сделаны следующие **выводы**:

1. У женщин, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени, достоверно чаще развиваются осложнения беременности: анемия (25,0%, ОШ=3,00, $p=0,015$), преэклампсия (18,3%, ОШ=4,27, $p=0,022$), преждевременные роды (15,0%, ОШ=3,35, $p=0,049$) и гипоксия плода (16,7%, ОШ=5,88, $p=0,021$), что требует усиленного мониторинга данной категории пациенток.

2. Через 3 месяца после перенесенного COVID-19 у женщин репродуктивного возраста выявляются значимые нарушения менструальной функции (18,0%, ОШ=3,74, $p=0,034$), снижение овариального резерва (АМГ <1,0 нг/мл у 50,0%) и дисгормональные изменения (ТТГ >2,5 мкМЕ/мл у 60,0%), сохраняющиеся у части пациенток до 6 месяцев.

3. Лабораторные исследования подтверждают стойкие постковидные изменения: дефицит витамина D (52,0%, ОШ=5,9, $p<0,005$), гиперкоагуляция (D-димер >0,5 мкг/мл у 45,3%, ОШ=10,4, $p<0,001$) и системное воспаление (СРБ >5 мг/л у 30,0%), что обосновывает необходимость их коррекции на этапе прегравидарной подготовки.

4. Разработанный алгоритм прегравидарной подготовки продемонстрировал высокую клиническую эффективность: в 8,9 раза снизил частоту дефицита витамина D (с 80,0 до 9,0%, $p<0,001$), в 6 раз уменьшил распространенность субклинического гипотиреоза (с 60,0 до 10,0%, $p<0,001$), полностью купировал системное воспаление (СРБ >5 мг/л с 100 до 0%, $p<0,001$), в 3,8 раза улучшил овариальный резерв (снижение АМГ <1 нг/мл с 50,0 до 13,0%, $p=0,004$) и в 3,3 раза уменьшил частоту нарушений менструального цикла (с 66,7 до 20,0%, $p<0,001$), что обеспечило наступление физиологической беременности у 63,3% женщин со сниженным АМГ без применения ВРТ.

Практические рекомендации:

1. Всех женщин репродуктивного возраста, перенёвших COVID-19 средней и тяжёлой степени, рекомендуется отнести к группе риска по развитию нарушений репродуктивного здоровья и осложнённого течения беременности, независимо от наличия жалоб в раннем постковидном периоде.

2. Оптимальным временем для начала прегравидарного обследования является 1-3 месяцев после перенесённой коронавирусной инфекции. Обследование должно включать:

- оценку овариального резерва (АМГ, количество антральных фолликулов по данным УЗИ);
- гормональный профиль (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, ТТГ, Т3, Т4);
- показатели гемостаза (D-димер, АЧТВ, протромбиновый индекс, фибриноген, МНО);
- маркеры воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, ИЛ-6);
- содержание витамина D и микроэлементов (ферритин, магний, цинк).

3. Использовать разработанный алгоритм прегравидарной подготовки, включающий три этапа:

- диагностический– комплексная оценка состояния репродуктивной системы, эндокринного, метаболического и коагуляционного статуса;
- коррекционный– индивидуальная терапия с учётом выявленных нарушений: восполнение дефицитов витамина D и микроэлементов, лечение эндокринных и гинекологических заболеваний, нормализация массы тела, коррекция гиперкоагуляции;
- мониторинговый– повторная оценка через 2–3 месяца с целью определения готовности к зачатию.

4. Женщинам, перенёвшим COVID-19 и планирующим беременность, рекомендуется диспансерное наблюдение с участием акушера-гинеколога, эндокринолога и, при необходимости, гематолога и иммунолога на протяжении всего прегравидарного периода.

5. Разработанный алгоритм прегравидарной подготовки внедрить в деятельность женских консультаций, центров репродуктивного здоровья и перинатальных центров, что позволит повысить частоту наступления физиологической беременности и снизить риск акушерских и перинатальных осложнений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 WorldHealthOrganization. Q&A on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding. URL: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-COVID-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding>
- 2 Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – №191(1). – P. 292–297. с. 292–297
- 3 Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases & review of the literature // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2019. – №52. – P. 501–503. с. 501–503
- 4 Liu D., et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis // *AJR Am J Roentgenol.* – 2020. – №18. – P. 1–6. doi:10.2214/AJR.20.23072
- 5 Breslin N., Baptiste C., Gyamfi-Bannerman C., et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals // *Am J ObstetGynecol MFM.* – 2020. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118.
- 6 Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W. et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system // *Molecular Human Reproduction.* - 2020. - Vol. 26, № 6. - P. 367-373. [DOI:10.1093/molehr/gaaa030. стр. 369.,
- 7 Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium // *Reproductive Sciences.* - 2009. - Vol. 16, № 3. - P. 247-256., Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor // *Science.* - 2005. - Vol. 309, № 5742. - P. 1864-1868.
- 8 Li R., Yin T., Fang F. et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health // *Reproductive BioMedicine Online.* - 2020. - Vol. 41, № 6. - P. 995-999.
- 9 Khan S.M., Shilen A., Heslin K.M. et al. SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* - 2022. - Vol. 226, № 2. - P. 270-273
- 10 Phelan N., Behan L.A., Owens L. The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health // *Frontiers in Endocrinology.* - 2021. - Vol. 12. - P. 642755
- 11 Bentov Y., Beharier O., Moav-Zafir A. et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination // *Human Reproduction.* - 2021. - Vol. 36, № 9. - P. 2506-2513.
- 12 Gacci M., Coppi M., Baldi E. et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19 // *Human Reproduction.* - 2021. - Vol. 36, № 6. - P. 1520-1529

13 [L. C. Poon, H. Yang, J. C. S. Lee, J. A. Copel, T. Y. Leung, Y. Zhang, D. Chen, F. //Prefumo](#) ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals//First published: 11 March 2020 <https://doi.org/10.1002/uog.22013>

14 Т.Е. Белокриницкая, К.Г.Шаповалов, Н.В.Ларёва, Ю.В.Пархоменко // Интенсивная терапия беременных женщин тяжелыми осложненными формами гриппа/h1n1 и сезонного гриппа/ <https://med-click.ru/uploads/files/docs/intensivnaya-terapiya-beremennyh-zhenschin-styazhelymi-oslozhnennymi-formami-grippa-a-h1n1-i-sezonnogo-grippa.pdf>М., 2015. – 144 с.

15 Poon L.C., Yang H., Lee J.C., et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55, Issue 5. – P. 700-708.

16 Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases & review of the literature // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2019. – Vol. 52. – P. 501-503.

17 World Health Organization/ Coronavirus disease (COVID-19): Pregnancy, childbirth and the postnatal period/ <https://www.who.int/>

18 Breslin N., Baptiste C., Gyamfi-Bannerman C. et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2020. – Vol. 2, Issue 2. – P. 100118.

19 С.Е.Еркенова, Ш.М. Мойынбаева, А.М. Ауезова, А.А. Кауышева // Влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин: обзор литературы/ Журнал «Репродуктивная медицина», №2 (55) 2023, стр.46-52 DOI:10.37800/RM.2.2023.46-52 ISSN: 2303-9949 ISSN (online): 2960-1665.

20 Dehan Liu, Lin Li, Xin Wu, Dandan Zheng, Jiazheng Wang, Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women with Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis/ Volume 215, Issue 1 <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>. P-127-132.

21 Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов // *Гинекология.* – 2020. – №22(5). – С. 6-11.

22 Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С. и др. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – №2. – С. 48-54.

23 Liu H., Wang L.L., Zhao S.J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint // *J Reprod Immunol.* – 2020. – Vol. 139. – P. 103122.

24 Khan M.M.A., Khan M.N., Mustagir M.G. et al. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes // <https://www.medrxiv.org/content.10.11.2024>.

25 Yan J., Guo J., Fan C. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: a report based on 116 cases // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 223, Issue 1. – P. 111.e1-111.e14.

26 Chen L., Li Q., Zheng D., et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, Issue 25. – P. e100-1-e100-3.

27 Collin J., Bystrom E., Carnahan A. et al. Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden // *Acta ObstetGynecol Scand.* – 2020. – Vol. 99, Issue 7. – P. 819-822.

28 Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A. et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis // *Rev Med Virol.* – 2021. – Vol. 31, Issue 5. – P. e2208-1-e2208-16.

29 Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Med Res.* – 2020. – Vol. 25, Issue 1. – P. 39-1-39-14.

30 Vallejo V., Ilagan J.G. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 136, Issue 1. – P. 52-55.

31 Coronavirus (COVID-19), Infection in Pregnancy. Version 12 // <https://www.readkong.com/page/coronavirus-covid-19-infection-in>. 10.11.2024.

32 Schwartz D.A. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes // *Arch Pathol Lab Med.* – 2020. – Vol. 144, Issue 7. – P. 799-805.

33 Capobianco G., Saderi L., Aliberti S. et al. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis // *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* – 2020. – Vol. 252. – P. 543-558.

34 Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С. и др. Особенности течения COVID-19 у беременных Дальнего Востока и Сибири // *Проблемы репродукции.* – 2020. – №26(3). – С. 85-91.

35 Методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в статистике смертности связанных с COVID-19 / Минздрав России. – М., 2021. – 24 с.

36 Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: метод. реком. / ООО «Федерации Анестезиологов-реаниматологов». – М., 2021. – 242 с.

37 Koumoutsea E.V., Vivanti A.J., Shehata N. et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy // *Journal ThrombHaemost.* – 2020. – Vol. 18, Issue 7. – P. 1648-1652.

38 Gungor B. et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-

analysis // American Journal of emergency medicine. – 2021. – Vol. 39. – P. 173-179.

39 Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // J ThrombHaemost. – 2020. – Vol. 18, Issue 5. – P. 1023-1026.

40 Demi L., Demi M., Smargiassi A. et al. Ultrasonography in lung 183 pathologies: new perspectives // Multidiscip Respir Med. – 2014. – Vol. 9, Issue 1. – P. 27-1-27-4.

41 Smargiassi A., Inchingolo R., Soldati G. et al. The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: document II // Multidiscip Respir Med. – 2013. – Vol. 8, Issue 1. – P. 55-1-55-10.

42 Zamorin A., Giannuzzi R., Nardini S. et al. The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: document I // Multidiscip Respir Med. – 2013. – Vol. 8, Issue 1. – P. 54-1-54-11.

43 Ye X., Xiao H., Chen B. et al. Accuracy of Lung Ultrasonography versus Chest Radiography for the Diagnosis of Adult Community-Acquired Pneumonia: Review of the Literature and Meta-Analysis // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, Issue 6. – P. e0130066.

44 Reissig A., Copetti R., Mathis G. et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study // Chest. – 2012. – Vol. 142, Issue 4. – P. 965-972.

45 Inchingolo R., Smargiassi A. et al. Look at the lung: can chest ultrasonography be useful in pregnancy? // Multidiscip Respir 206 Med. – 2014. – Vol. 9, Issue 1. – P. 32-1-32-5.

46 Buonsenso D., Moro F., Inchingolo R. et al. Effectiveness of rapid lung ultrasound training program for gynecologists and obstetricians managing pregnant women with suspected COVID-19 // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 56, Issue 1. – P. 110-111.

47 Hu L., Wang C. Radiological role in the detection, diagnosis and monitoring for the coronavirus disease 2019 // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2020. – Vol. 24, Issue 8. – P. 4523-4528.

48 Liu H., Liu F., Li J., Zhang T., et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children // J Infect. – 2020. – Vol. 80, Issue 5. – P. e7-e13.

49 СанПиН 2.6.1.1192-03. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. – Введ. 2003-02-14 // https://base.garant.ru/4179018/#block_1000. 10.05.2025.

50 Mathur S., Maheshwarappa R.P. et al. Emergency Imaging in Pregnancy and Lactation // Can Assoc Radiol J. – 2020. – Vol. 71, Issue 3. – P. 396-402.

51 Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов / сост. С.П. Морозов, Д.Н. Проценко, С.В. Сметанина и др. – М., 2020. – Вып. 65. – 60 с.

52 Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 101, №2. – С. 72-89.

53 Inui S. et al. Erratum: Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Radiology: Cardiothoracic Imaging. – 2020. – Vol. 2, Issue 2. – P. e204002.

54 Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State // JAMA. – 2020. – Vol. 323, Issue 16. – P. 1612-1614.

55 Juusela A., Nazir M., Gimovsky M. Two cases of coronavirus 2019 – related cardiomyopathy in pregnancy // Am J of Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 2, Issue 2. – P. 100113

56 Гус А.И., Ярыгина Т.А., Шувалова М.П. Ультразвуковая диагностика в акушерстве в условиях пандемии COVID-19 // Акушерство и гинекология. – 2020. – №5. – С. 42-51.

57 Chen D., Yang H., Cao Y. et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection // Int J Gynecol. – 2020. – Vol. 149, Issue 2. – P. 130-136.

58 Abu-Rustum R.S., Akolekar R., Sotiriadis A. et al. ISUOG Consensus Statement on organization of routine and specialist obstetric ultrasound services in the context of COVID-19 // Ultrasound in obstetric. – 2020. – Vol. 55, Issue 6. – P. 863-870.

59 Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации. О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19: утв. 19 марта 2020 года, №198 // <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=463965>. 10.02.2025.

60 Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)": утв. 22 мая 2020 года, №15 // <https://www.garant.ru>. 04.02.2025.

61 Yerkenova S, Lokshin V, Saduakassova Sh, Zhabchenko I /Preconception care to improve pregnancy outcomes in COVID-19 survival Women: A systematic review/ Research Journal of Pharmacy and Technology. 2023. Vol.16.- Issue 11 ISSN: 0974-360X (Online) ISSN: 0974-3618 (Print) / DOI: 10.52711/0974-360X.2023.00887. P-5485-5491

62 Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.В. и др. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: этиотропная и респираторная терапия, акушерская тактика, профилактика. Информационно-методическое письмо Министерства здравоохранения РФ от 28.12.2016 №15-4/10/2-8484 // Клинические рекомендации. – 2017. – №4(1). – С. 50-55.

63 Elwood C. et al. Updated SOGC Committee Opinion - COVID-19 in Pregnancy // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-15.

64 Boseley S. China trials anti-HIV drug on coronavirus patients // <https://www.theguardian.com/world/2020/feb/07/china-trials-anti-hiv->. 07.03.2020.

65 Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednicky J.A. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 222, Issue 5. – P. 415-426.

66 Considerations for Obstetric Care during the COVID-19 Pandemic // <https://www.acog.org//media/project/acog/acogorg/files/advocacy>. 07.03.2020.

67 D'Souza R. et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 57, Issue 2. – P. 195-203.

68 Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected / World Health Organization // <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when>. 13.03.2020.

69 Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии: клин. реком. Протоколы лечения / под ред. А.В. Куликова, Е.М. Шифмана. – Изд. 4-е, перер. и доп. – М., 2017. – 672 с.

70 Horby Peter W., et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // The Lancet. 2020. - № 396. – P. 1345-1352.

71 Singh B. et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19 // Cochrane Database of Syst Rev. – 2020. – Vol. 2, Issue 2. – P. CD013587.

72 Gupta S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19 // JAMA intern med. – 2021. – Vol. 181, Issue 1. – P. 41-51.

73 Recovery trial, interim results 2020 / University of Oxford <https://www.recoverytrial.net/results>. 12.02.2021.

74 Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 / Recovery Collaborative Group et al. // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384, Issue 8. – P. 693-704.

75 Saad A.F. et al. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients with Coronavirus Disease (COVID-19) // Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 136, Issue 4. – P. 823-826.

76 Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Адамян Л.В. и др. Клинические рекомендации: преждевременные роды. – М., 2020. – 42 с.

77 Parazzini F., Bortolus R., Mauri P.A. et al. Delivery in pregnant women infected with SARS CoV-2: A fast review // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2020. – Vol. 150, Issue 1. – P. 41-46.

78 Antonio F. Saad, Lucy Chappell, George R. Saade, Luis D. Pacheco Women & Children's Health /Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients with Coronavirus Disease (COVID-19)/ King's College London Research output: Contribution to journal › Article › peer-review

79 Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) 2020 / Clinical Trials // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>. 20.07.2020.

80 Zhao W., Zhong Z., Xie X. et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study // AJR Am J Roentgenol. – 2020. – Vol. 214, Issue 5. – P. 1072-1077.

81 Sengupta P., Leisegang K., Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review // Arab J Urol. – 2021. – Vol. 19, Issue 3. – P. 423-436.

82 Holtmann N. et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen - a cohort study // Fertility Sterility. – 2020. – Vol. 114, Issue 2. – P. 233-238.

83 Ma L. et al. Evaluation of sex - related hormones and semen characteristics in reproductive - aged male COVID-19 patients // J Medical Virology. – 2021. – Vol. 93, Issue 1. – P. 456-462.

84 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION / ACIP Presentation Slides: May 12, 2021 Meeting <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf>.

85 Chen W. et al. SARS-CoV-2 Entry Factors: ACE₂ and TMPRSS₂ Are Expressed in Peri-Implantation Embryos and the Maternal - Fetal Interface // Engineering (Beijing). – 2020. – Vol. 6, Issue 10. – P. 1162-1169.

86 Henarejos-Castillo I., Sebastian-Leon P. et al. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection - related gene expression across the menstrual cycle // Fertil Steril. – 2020. – Vol. 114, Issue 2. – P. 223-232.

87 Ding T. et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive - Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 635255.

88 Alviggi C. et al. COVID-19 and assisted reproductive technology services: repercussions for patients and proposal for individualized clinical management // Reprod Biol Endocrinol. – 2020. – Vol. 18, Issue 1. – P. 45-1-45-7.

89 Vaiarelli A. et al. COVID-19 and ART: the view of the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine // Reprod biomed online. – 2020. – Vol. 40, Issue 6. – P. 755-759.

90 Esteves S.C. et al. SARS- CoV-2 pandemic and repercussions for male infertility patients: A proposal for the individualized provision of andrological services // Andrology. – 2021. – Vol. 9, Issue 1. – P. 10-18.

91 ESHRE guidance on recommencing ART treatments / ESHRE COVID-19 Working Group // <https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines>. 13.07.2020.

92 Patient Management and Clinical Recommendations during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic / ASRM // <https://www.asrm.org/Patient-Mgmt>. 11.05.2020.

93 BPT и COVID-19: рекомендации РАРЧ по профилактике распространения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 при проведении программ BPT // <http://rahr.ru/>. 20.05.2020.

94 La Marca A. et al. COVID-19: lessons from the Italian reproductive medical experience // Fertil Steril. – 2020. – Vol. 113, Issue 5. – P. 920-922.

95 Xie Y. et al. COVID-19 Complicated by acute pulmonary embolism // Radiology: Cardiothoracic Imaging. – 2020. – Vol. 2, Issue 2. – P. e200067.

96 Li T., Lu H., Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients // Emerg Microbes Infect. – 2020. – Vol. 9, Issue 1. – P. 687-690.

97 Vaz-Silva J. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1–7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium // Reproductive sciences. – 2009. – Vol. 16, Issue 3. – P. 247-256.

98 Qi J. et al. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to SARS-CoV-2 infection // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, Issue 1. – P. 284-1-284-17.

99 Smedts A.M. et al. Expression of an extracellular matrix metalloproteinase inducer (basigin) in the human ovary and ovarian endometriosis // Fertil Steril. – 2006. – Vol. 86, Issue 3. – P. 535-542.

100 Li K., Nowak R.A. The role of basigin in reproduction // Reproduction. - 2020. – Vol. 159, Issue 2. – P. R97-R109.

101 Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // J ThrombHaemost. – 2020. – Vol. 18, Issue 4. – P. 844-847.

102 Coronavirus disease (COVID-19) / World Health Organization // <https://www.who.int/ru/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-and>. 07.05.2020.

103 Ronchi A., Pietrasanta C., Zavattoni M. et al. Evaluation of Rooming - in Practice for Neonates Born to Mothers with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Italy // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 175, Issue 3. – P. 260-266.

104 Herth F.J.F., Sakoulas G., Haddad F. Use of Intravenous Immunoglobulin (Prevagen or Octagam) for the Treatment of COVID-19: Retrospective Case Series // Respiration. – 2020. – Vol. 99, Issue 12. – P. 1145-1153.

105 Tang M.W., Erfan N., Biemond B.J. Immune thrombocytopenia due to COVID-19 during pregnancy // American journal of hematology. – 2020. – Vol. 95, Issue 8. – P. E191-E192.

106 Coronavirus (COVID-19), infection in pregnancy // <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-12-06>. 13.05.2020.

107 Sotrovimab is no longer authorized to treat COVID-19 in any U.S. region due to increases in the proportion of COVID-19 cases caused by the Omicron BA.2 sub-variant https://www.sotrovimab.com/content/dam/cf-pharma/hcp-sotrovimab-phase-2/en_US/sotrovimab-fda-letter-of-authorization.pdf. 13.05.2020.

108 Drugs and Lactation Database // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. 13.05.2020.

109 Allotey J., Chatterjee S., Lee S.I. et al. SARS-CoV-2 positivity in pregnancy and maternal and perinatal outcomes. - P. a systematic review and meta-

analysis // *EClinical Medicine*. - 2023. - №55. - 101754 p. doi. - P.10.1016/j.eclinm.2022.101754.

110 Carp-Veliscu R. et al. The effects of SARS-CoV-2 infection on Female Fertility: A review of the literature // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19, Issue 2. – P. 984-1-984-13.

111 [Weibin Wang](#), [Xingyun Su](#), [Yongfeng Ding](#), [Weina Fan](#)/ Thyroid Function Abnormalities in COVID-19 Patients/ *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 19;11:623792. doi: 10.3389/fendo.2020.623792. eCollection 2020. №12. – 707314 p

112 [Giuseppe Murdaca](#), [Giovanni Pioggia](#), [Simone Negrini](#) / Vitamin D and Covid-19: an update on evidence and potential therapeutic implications/ *Clin Mol Allergy*. 2020 Nov 19; 18:23. doi: [10.1186/s12948-020-00139-0](https://doi.org/10.1186/s12948-020-00139-0)

113 Maheen Nazir, Shumaila Asghar, Muhammad Ali Rathore, Asima Shahzad / Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: A systematic review/ <https://www.sciencedirect.com/journal/vacunas-english-edition>. / P-S77-S87.

114 AchTaieb, Ben Haj Slama Nassim, Gorchane Asma, Methnani Jabeur, Saad Ghada and Ben Abdelkrim Asma / The Growing Understanding of the Pituitary Implication in the Pathogenesis of Long COVID-19 Syndrome: A Narrative Review/ *Adv. Respir. Med.* 2024, 92, 96–109. <https://doi.org/10.3390/arm92010013>
<https://www.mdpi.com/journal/arm>

115 [Jiří Plášek](#), [J Gumulec](#), [J Máca](#), [J Škarda](#), [V Procházka](#), [T Grézl](#), [Jan Václavík](#) / COVID-19 associated coagulopathy: Mechanisms and host-directed treatment/ Copyright © 2021 Southern Society for Clinical Investigation. Published by Elsevier Inc. All rights reserved. www.amjmedsci.com / www.ssciweb.org. P.465-475.

116 Villar J. et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection // *JAMA Pediatr*. – 2021. – Vol. 175, Issue 8. – P. 817-826.

117 Chen L. et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 // *Cardiovascular Research*. – 2020. – Vol. 116, Issue 6. – P. 1097-1100.

118 Polina Len, Gaukhar Iskakova, Zarina Sautbayeva, Aigul Kussanova, Ainur T Tauekelova, Madina M Sugralimova, Anar S Dautbaeva / Meta-Analysis and Systematic Review of Coagulation Disbalances in COVID-19: 41 Studies and 17,601 Patients / *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 11;9:794092. doi: 10.3389/fcvm.2022.794092

119 Zhu N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019" // *N Engl Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, Issue 8. – P. 727-733.

120 Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 // *Nat Med*. – 2021. – Vol. 26, Issue 7. – P. 1017-1032.

121 Pique-Regi R., Romero R., Tarca A.L. et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? // *Elife*. – 2020. – Vol. 9. – P. e58716-1-e58746-15.

122 Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // Nature Commun. – 2020. – Vol. 11, Issue 1. – P. 3572-1-3572-7.

123 Hastie C.E., Mackay D.F., Ho F. et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank // Diabetes Metab Syndr. – 2021. – Vol. 14, Issue 4. – P. 561-565.

124 Giustina A., Adler R.A., Binkley N. et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement from an International Conference // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 104, Issue 2. – P. 234-240.

125 Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // Nat Immunol. – 2022. – Vol. 23, Issue 2. – P. 210-216.

126 Li R., Yin T., Fang F. et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health // Reprod Biomed Online. – 2021. – Vol. 41, Issue 1. – P. 89-95.

127 [Chia Siang Kow](#), [Dinesh SangarranRamachandram](#), [Syed Shahzad Hasan](#), [Zhiyun Wong](#), [KaeshaelyaThiruchelvam](#) / The impact of vitamin D administration on mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / *nflammopharmacology* . 2024 Oct;32(5):3205-3212. doi: 10.1007/s10787-024-01564-2. Epub 2024 Sep 3.

128 Arrigo F G Cicero , Federica Fogacci , Claudio Borghi / Vitamin D Supplementation and COVID-19 Outcomes: Mounting Evidence and Fewer Doubts *Nutrients*. 2022 Aug 31;14(17):3584. doi: 10.3390/nu14173584.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акт внедрения

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы
КГП на ПХВ «Городская поликлиника №16»

Наименование предложения: Организация и внедрение программы по повышению созданию оптимальных условий для наступления и неосложненного течения беременности у женщин, перенесших COVID-19, путем разработки усовершенствованного комплекса прегравидарной подготовки. Работа внедрена в инициативном порядке и является результатом диссертационной работы соискателя на степень PhD Еркеновой Сандугаш Еркенкызы «Усовершенствование прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19» по специальности 8D10141 – «Медицина» (научно-педагогическое).

Форма внедрения: Семинарские занятия для врачей и сельского женского населения по программе повышения состояние репродуктивного и общего здоровья женщин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19.

Ответственные за исполнение и исполнитель: Куланбаева С.А., Вершинина А.Н., Еркенова С.Е., Локшин В.Н., Садуакасова Ш.М.

Эффективность внедрения: Занятия проводятся в диалогичной манере, используя методы организации групповых дискуссий и психологические приемы активизации внимания слушателей, избегая морализаторства, также для занятий с женщинами привлекается волонтер из числа слушательниц, что позволяет в более свободной обстановке и на доступном аудитории языке доносить информацию населению. Семинар позволяет обновить медицинскому персоналу и расширить женскому населению целевого возраста от 18 до 45 лет, теоретические знания и основы в вопросах заболевания репродуктивного возраста, психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин, перенесших COVID-19, в будущем планировать алгоритм прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19, с учетом выявленных особенностей репродуктивного и общего здоровья и оценить его эффективность.

Срок внедрения в течение 2022-2023 года

Зам.директора по лечебной части

Куланбаева С.А.

Члены (ответственные за внедрение)

Зам.директора

Заведующая ОАГП

Вершинина А.Н.

Исполнитель:

Докторант КМУ «ВШОЗ»

Еркенова С.Е.



A handwritten signature in black ink, likely belonging to the person mentioned in the text as the executor or a responsible member.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП на ПХВ «Городская поликлиника №24»

Наименование предложения: Усовершенствование прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19, с целью обеспечения оптимального здоровья матери и ребенка во время беременности. Работа внедрена в инициативном порядке и является результатом диссертационной работы соискателя на степень PhD Еркеновой Сандугаш Еркенкызы «Усовершенствование прегравидарной подготовки у женщин перенесших COVID-19» по специальности 8D10141 – «Медицина».

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «Влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин и охрана женского здоровья» (грант № AP14872263).

Обоснование и необходимость: Женщины, перенесшие COVID-19, могут иметь особые риски и потребности во время беременности из-за возможных осложнений, связанных с вирусом. Прегравидарная подготовка играет важную роль в поддержании здоровья матери и ребенка во время беременности, и ее усовершенствование для учета особенностей женщин, перенесших COVID-19, является необходимым шагом для обеспечения безопасности и успешного исхода беременности.

Форма внедрения:

Для реализации программы усовершенствования прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19, будет использоваться комплексный подход, включающий в себя следующие мероприятия:

1. **Разработка образовательных материалов:** Создание информационных брошюр, видеороликов и онлайн-ресурсов, содержащих подробную информацию о влиянии COVID-19 на беременность и роды, а также рекомендации по подготовке к зачатию и ведению беременности после перенесенного вируса.
2. **Индивидуальные консультации:** Проведение индивидуальных консультаций с женщинами у врачей-гинекологов и специалистов по репродуктивному здоровью для оценки их состояния здоровья, обсуждения возможных рисков и разработки индивидуального плана прегравидарной подготовки.
3. **Групповые занятия:** Организация групповых занятий для обсуждения вопросов прегравидарной подготовки с участием специалистов и других женщин, перенесших COVID-19, с целью обмена опытом и поддержки друг друга.
4. **Создание сообщества поддержки:** Формирование онлайн-сообщества для женщин, перенесших COVID-19, где они смогут обмениваться информацией, задавать вопросы и получать поддержку от других участников и специалистов.

Ответственные за исполнение и исполнитель: С.Е.Еркенова, В.Н.Локшин, Ш.М.Садуакасова, М.Б.Алиева, Г.М.Утеулина.

Эффективность внедрения:

1. Увеличение уровня осведомленности женщин о влиянии COVID-19 на беременность и возможных рисках.
2. Улучшение подготовки женщин к беременности после перенесенного вируса.

3. Снижение вероятности осложнений во время беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19.
4. Создание сообщества поддержки для женщин, перенесших COVID-19, с целью обмена информацией и поддержки друг друга.

Итог: Реализация программы усовершенствования прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19, позволит эффективно поддерживать их здоровье и безопасность во время беременности, что имеет важное значение для общественного здоровья и благополучия будущих поколений.

Срок внедрения в течение 2022-2023 года

Заместитель директора по ОМР



Алиева М.Б.

Члены (ответственные за внедрение):

Заведующая женской консультации

Утеулина Г.М.

Исполнитель:

Докторант КМУ «ВШОЗ»

Еркенова С.Е.

АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы
КГП на ПХВ «Городская поликлиника №20»

Наименование предложения: Усовершенствование прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19, с целью обеспечения оптимального здоровья матери и ребенка во время беременности. Работа внедрена в инициативном порядке и является результатом диссертационной работы соискателя на степень PhD Еркеновой Сандугаш Еркенкызы «Усовершенствование прегравидарной подготовки у женщин перенесших COVID-19» по специальности 8D10141 – «Медицина».

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «Влияние COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин и охрана женского здоровья» (грант № AP14872263).

Обоснование и необходимость: Женщины, перенесшие COVID-19, могут иметь особые риски и потребности во время беременности из-за возможных осложнений, связанных с вирусом. Прегравидарная подготовка играет важную роль в поддержании здоровья матери и ребенка во время беременности, и ее усовершенствование для учета особенностей женщин, перенесших COVID-19, является необходимым шагом для обеспечения безопасности и успешного исхода беременности.

Форма внедрения:

Для реализации программы усовершенствования прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19, будет использоваться комплексный подход, включающий в себя следующие мероприятия:

1. **Разработка образовательных материалов:** Создание информационных брошюр, видеороликов и онлайн-ресурсов, содержащих подробную информацию о влиянии COVID-19 на беременность и роды, а также рекомендации по подготовке к зачатию и ведению беременности после перенесенного вируса.
2. **Индивидуальные консультации:** Проведение индивидуальных консультаций с женщинами у врачей-гинекологов и специалистов по репродуктивному здоровью для оценки их состояния здоровья, обсуждения возможных рисков и разработки индивидуального плана прегравидарной подготовки.
3. **Групповые занятия:** Организация групповых занятий для обсуждения вопросов прегравидарной подготовки с участием специалистов и других женщин, перенесших COVID-19, с целью обмена опытом и поддержки друг друга.
4. **Создание сообщества поддержки:** Формирование онлайн-сообщества для женщин, перенесших COVID-19, где они смогут обмениваться информацией, задавать вопросы и получать поддержку от других участников и специалистов.

Ответственные за исполнение и исполнитель: С.Е.Еркенова, В.Н.Локшин, Ш.М.Садуакасова, Б.Ж.Кансеитова, С.Б.Шатабаева.

Эффективность внедрения:

1. Увеличение уровня осведомленности женщин о влиянии COVID-19 на беременность и возможных рисках.
2. Улучшение подготовки женщин к беременности после перенесенного вируса.

3. Снижение вероятности осложнений во время беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19.
4. Создание сообщества поддержки для женщин, перенесших COVID-19, с целью обмена информацией и поддержки друг друга.

Итог: Реализация программы усовершенствования прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19, позволит эффективно поддерживать их здоровье и безопасность во время беременности, что имеет важное значение для общественного здоровья и благополучия будущих поколений.

Срок внедрения в течение 2022-2023 года

И.о. заместитель директора по ЛПР

Кансеитова Б.Ж.

Члены (ответственные за внедрение):

Заведующая женской консультации

Шатабаева С.Б.

Исполнитель:

Докторант КМУ «ВШОЗ»

Еркенова С.Е.



АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы
ГКП на ПХВ «Талгарская ЦРБ»

Наименование предложения: Организация и внедрение программы по повышению созданию оптимальных условий для наступления и неосложненного течения беременности у женщин, перенесших COVID-19, путем разработки усовершенствованного комплекса прегравидарной подготовки. Работа внедрена в инициативном порядке и является результатом диссертационной работы соискателя на степень PhD Еркеновой Сандугаш Еркенкызы «Усовершенствование прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19» по специальности 8D10141 – «Медицина» (научно-педагогическое).

Форма внедрения: Семинарские занятия для врачей и сельского женского населения по программе повышения состояние репродуктивного и общего здоровья женщин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19.

Ответственные за исполнение и исполнитель: Есеналиев Г.К., Матжанова Н.Н., Еркенова С.Е., Локшин В.Н., Садуакасова Ш.М.

Эффективность внедрения: Занятия проводятся в диалогичной манере, используя методы организации групповых дискуссий и психологические приемы активизации внимания слушателей, избегая морализаторства, также для занятий с женщинами привлекается волонтер из числа слушательниц, что позволяет в более свободной обстановке и на доступном аудитории языке доносить информацию населению. Семинар позволяет обновить медицинскому персоналу и расширить женскому населению целевого возраста от 18 до 45 лет, теоретические знания и основы в вопросах заболевания репродуктивного возраста, психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин, перенесших COVID-19, в будущем планировать алгоритм прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19, с учетом выявленных особенностей репродуктивного и общего здоровья и оценить его эффективность.

Срок внедрения в течение 2022-2023 года

Зам.директора по лечебной части



Есеналиев Г.К.

Члены (ответственные за внедрение):

Зам.директора
по охране материнства и детства

Матжанова Н.Н.

Исполнитель:

Докторант КМУ «ВШОЗ»

Еркенова С.Е.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы
ГКП на ПХВ КГП «Городская клиническая больница №4»

Наименование предложения: Организация и внедрение программы по повышению созданию оптимальных условий для наступления и неосложненного течения беременности у женщин, перенесших COVID-19, путем разработки усовершенствованного комплекса прегравидарной подготовки. Работа внедрена в инициативном порядке и является результатом диссертационной работы соискателя на степень PhD Еркеновой Сандугаш Еркенкызы «Усовершенствование прегравидарной подготовки у женщин, перенесших COVID-19» по специальности 8D10141 – «Медицина» (научно-педагогическое).

Форма внедрения: Семинарские занятия для врачей и сельского женского населения по программе повышения состояние репродуктивного и общего здоровья женщин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19.

Ответственные за исполнение и исполнитель: Кожахметов Т.К., Лысенков С.А., Еркенова С.Е., Локшин В.Н., Нурсейтова Л.А., Джарикова Б.Н.

Эффективность внедрения: Занятия проводятся в диалогичной манере, используя методы организации групповых дискуссий и психологические приемы активизации внимания слушателей, избегая морализаторства. также для занятий с женщинами привлекается волонтер из числа слушательниц, что позволяет в более свободной обстановке и на доступном аудитории языке доносить информацию населению. Семинар позволяет обновить медицинскому персоналу и расширить женскому населению целевого возраста от 18 до 45 лет, теоретические знания и основы в вопросах заболевания репродуктивного возраста, психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин, перенесших COVID-19, в будущем планировать алгоритм прегравидарной подготовки у женщины, перенесших COVID-19, с учетом выявленных особенностей репродуктивного и общего здоровья и оценить его эффективность.

Срок внедрения в течение 2022-2023 года

Директор, к.м.н., MBA, DBA, профессор

Досмаилов Б.С.

Члены (ответственные за внедрение):

Заведующий отделении гинекологии

Лысенков С.А.

Исполнитель:

Докторант КМУ «ВШОЗ»

Еркенова С.Е.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Свидетельство на авторское право

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӨЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

ҚУӘЛІК
2025 жылғы «10» ақпан № 54390

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**ЕРКЕНОВА САНДУГАШ ЕРКЕНҚЫЗЫ, ЛОКШИН ВЯЧЕСЛАВ НОТАНОВИЧ, МОЙЫНБАЕВА
ШАРАПАТ МАРКАШҚЫЗЫ**

Авторлық құқық объектісі: әдеби туынды

Объектінің атауы: Алгоритм претравидарной подготовки после COVID-19

Объектіні жасаған күні: 30.01.2025

Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/rz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

С. Ахметов

