

УДК 618.3-06:578.834:616.988.7]-07:612.115

О.О. Карлова^{1,2}, А.В. Балан^{1,2}

Особливості стану системи коагуляції у вагітних із легким та середнім перебігом COVID-19

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
²КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 2(98): 37-41; doi: 10.15574/PP.2024.98.37

For citation: Karlova OO, Balan AV. (2024). Features of the blood coagulation system in pregnant women with a mild and moderate course of COVID-19. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(98): 37-41; doi: 10.15574/PP.2024.98.37.

Важливим питанням сьогодення залишається вплив коронавірусної хвороби (COVID-19) на репродуктивне здоров'я жінки, перебіг вагітності та пологів. Ретельне спостереження вагітних із COVID-19 показало порушення системи згортання крові, що може призводити до розвитку більшої кількості ускладнень під час вагітності, патологічних пологів і збільшувати відсоток перинатальної смертності. **Мета** — вивчити вплив COVID-19 на показники згортальної системи крові у вагітних жінок із легким та середнім перебігом захворювання.

Матеріали та методи. До клініко-лабораторного обстеження залучено 120 вагітних із легким та середнім перебігом COVID-19, які становили основну групу. До контрольної групи залучено 40 жінок, перебіг вагітності у яких не ускладнився COVID-19. Вплив коронавірусної інфекції на показники згортальної системи крові оцінено за результатами кількості тромбоцитів і коагулограми (міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), протромбіновий час, протромбіновий індекс, активованій частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ), рівень фібриногену та D-димеру).

Результати. Середнє значення D-димеру в основній групі вагітних становило 2841,25 нг ФЕО/мл. У контрольній групі вагітних середнє значення D-димеру дорівнювало 1368,55 нг ФЕО/мл. Досліджуючи показники коагулограми, отримали такі середні значення в основній групі: МНВ — 1,03; АЧТЧ — 28,75*; протромбіновий час — 14,07*; фібриноген загальний — 3,76 г/л; протромбін за Квіком — 102,18%; у контрольній групі: МНВ — 0,98; АЧТЧ — 31,35*; протромбіновий час — 13,92*; фібриноген загальний — 3,52 г/л; протромбін за Квіком — 97,25%. Середнє значення кількості тромбоцитів в основній групі становило $201,2 \times 10^9/\text{л}$, а в контрольній — $245,7 \times 10^9/\text{л}$.

Висновки. У разі легкого та середнього перебігу COVID-19 виникають зміни згортальної системи крові у вагітних, що супроводжується перевищенням рівня D-димеру у 2 рази порівняно з показниками жінок, перебіг вагітності у яких не ускладнився COVID-19. Зміни показників коагулограми відзначені в 34,17% вагітних основної групи проти 15% вагітних зі змінами показників коагулограми в контрольній групі. COVID-19 негативно впливає на перебіг вагітності внаслідок гіперкоагуляції, що суттєво змінює гомеостаз вагітних і призводить до збільшення відсотка перинатальних ускладнень.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: COVID-19, коронавірусна хвороба, коагуляція, згортальна система крові, вагітні.

Features of the blood coagulation system in pregnant women with a mild and moderate course of COVID-19

O.O. Karlova^{1,2}, A.V. Balan^{1,2}¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv²CNCE «Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine», Ukraine

One of the important issues today is the impact of the coronavirus disease on a woman's reproductive health, the course of pregnancy and childbirth. Careful observation of pregnant women with coronavirus disease showed abnormalities in the results of laboratory examinations of the blood coagulation system. This can lead to the development of more complications during pregnancy, pathological births and increase the percentage of perinatal mortality.

Aim — to study the impact of coronavirus disease on indicators of the blood coagulation system in pregnant women with a mild and moderate course of COVID-19.

Materials and methods. 120 pregnant women with a mild and moderate course of coronavirus disease were involved in the clinical and laboratory examination and belonged to the main group. The control group consisted of 40 women, whose pregnancy was not complicated by the coronavirus disease. The impact of coronavirus infection on indicators of the blood coagulation system was assessed by the results of platelet count and coagulogram (international normalized ratio, prothrombin time, prothrombin index, activated partial thromboplastin time, fibrinogen and D-dimer levels).

Results. The average value of D-dimer in the main group of pregnant women with coronavirus disease was 2841.25 ng FEO/ml. For perspective: the average value of D-dimer in the control group of pregnant women is 1368.55 ng FEO/ml. In the investigation of coagulogram indicators, the following average values were obtained in the main group: INR — 1.03; APTT — 28.75*; prothrombin time — 14.07*; total fibrinogen — 3.76 g/l; Prothrombin index — 102.18%. The following average values were obtained in the control group: INR — 0.98; APTT — 31.35*; prothrombin time — 13.92*; general fibrinogen — 3.52 g/l; Prothrombin index — 97.25%. The average value of the number of platelets in the main group was $201.2 \times 10^9/\text{l}$, and in the control group — $245.7 \times 10^9/\text{l}$.

Conclusions. In the case of a mild and moderate course of COVID-19, there are changes in the blood coagulation system in pregnant women, which is accompanied by a 2-fold increase with the level of D-dimer compared to control group. Changes in coagulogram indicators were noted in 34.17% of pregnant women in the main group, against 15% of pregnant women with changes in coagulogram indicators in the control group. COVID-19 negatively affects the course of the disease due to hypercoagulation, which significantly changes the homeostasis of pregnant women and worsens the condition of perinatal complications.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: COVID-19, coronavirus disease, coagulation, blood coagulation system, pregnant women.

COVID-19 — це захворювання, спричинене новим коронавірусом SARS-CoV-2. У більшості пацієнтів із COVID-19 розвиваються симптоми інфекції дихальних шляхів, що в частині хворих трансформується в системне захворювання з тяжчим перебігом, яке характеризується лихоманкою, м'язовою слабкістю, кашлем, головним болем, порушенням смаку і нюху, гострим пошкодженням легень із гострим респіраторним дистрес-синдромом, поліорганною недостатністю, шоком і високим рівнем летальності [1,11]. Пандемія хвороби COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, стала головною світовою проблемою в галузі охорони здоров'я вже за декілька тижнів після того, як перші випадки захворювання були зареєстровані в м. Ухань у Китаї [9,15,16]. Постійна поява нових штамів кидає виклик сучасній медицині та потребує постійного вивчення особливостей перебігу захворювання. Важливим питанням сьогодення залишається вплив коронавірусної хвороби на репродуктивне здоров'я жінки, перебіг вагітності та пологів у пацієнток із COVID-19. Ретельне спостереження вагітних із коронавірусною хворобою вказує на порушення в результатах лабораторних обстежень системи згортання крові, що може призводити до розвитку більшої кількості ускладнень під час вагітності, патологічних пологів і збільшувати відсоток перинатальної смертності. Підсумовуючи дані, опубліковані до цього часу, слід припустити, що у відповідь на інфікування SARS-CoV-2 гемостатична система збільшує свій протромботичний потенціал завдяки механізмам, залежним переважно від сильної запальної реакції та ураження ендотелію, а можливо, і пригнічення системи фібринолізу [4,6,7]. Через високий ризик розвитку тромботичних ускладнень у кожного госпіталізованого пацієнта із COVID-19 без абсолютних протипоказань до антикоагуляції слід застосовувати тромбопрофілактику з використанням низькомолекулярних гепаринів [2,3,12–14,18].

Тому важливим питанням залишається вивчення патогенетичних ланок розвитку ангіопатій судин плаценти та пуповини шляхом дослідження функції тромбоцитів і коагуляційної здатності плазми крові в патогенетичних механізмах пошкодження ендотелію, тромбозу та системної мікроангіопатії для вдосконалення схем лікування вагітних із коронавірусною хворобою.

Мета дослідження — вивчити вплив COVID-19 на показники згортальної системи

крові у вагітних жінок із легким та середнім перебігом захворювання.

Матеріали та методи дослідження

До клініко-лабораторного обстеження залучено 120 вагітних із легким та середнім перебігом коронавірусної хвороби (основна група). До контрольної групи залучено 40 жінок, перебіг вагітності в яких не ускладнився коронавірусною хворобою.

Критерії залучення досліджуваних: вагітні жінки з коронавірусною хворобою легкого та середнього ступеня тяжкості, віком від 18 до 40 років (середній вік — 30,1 року), з терміном гестації від 22 до 40 тижнів, одноплідна вагітність.

Критерії вилучення досліджуваних: наявність гострої інфекційної патології (ВІЛ-інфекція, гострий вірусний гепатит, TORCH-інфекція), соматична патологія в стадії декомпенсації (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гостра та хронічна ниркова недостатність), шкідливі звички, багатоплідна вагітність.

Вплив коронавірусної інфекції на показники згортальної системи крові оцінено за результатами кількості тромбоцитів і коагулограми (міжнародне нормалізоване відношення (МОВ), протромбіновий час, протромбіновий індекс, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), рівень фібриногену та D-димеру).

Для проведення коагулограми використано гемокоагулометр 2-канальний напівавтоматичний «Helena C2». Для проведення загального аналізу крові застосовано аналізатор гематологічний автоматичний RT-7600, виробник «Rayto Electronics». Клінічні дослідження проведено на підставі колориметричного та імпедансного методу. Визначення D-димеру виконано методом хемілюмінесценції з використанням аналізатора «Immulate 2000XPi».

Для збору та обробки результатів досліджень побудовано базу даних у форматі «Microsoft Excel 2010». Показники розраховано за допомогою програмного забезпечення «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft Inc., США).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік вагітних основної групи становив 30,1 року. Термін гестації на момент встановлення діагнозу коронавірусної хвороби у 82 жінок був від 22 до 37 тижнів, у 38 жінок – від 37 тижнів. У 48 вагітних спостерігався легкий перебіг захворювання, що становило 40% від загальної кількості вагітних основної групи, у 72 (60%) вагітних – середнього ступеня тяжкості (рис.).

Симптоми коронавірусної хвороби у вагітних були такими: гіпертермія (температура тіла $\geq 37,0^{\circ}\text{C}$ у 85 (70,8%) вагітних), загальна слабкість (103 (85,8%) вагітні), втрата відчуттів нюху та смаку (27 (22,5%) вагітних), катаральні явища (69 (57,5%) вагітних).

За результатами обстеження, у 78 (65%) жінок спостерігалася тахікардія, у 102 (85%) вагітних сатурація становила $\geq 95\%$, у 18 (15%) вагітних вона знизилася до 92–94%, ця група вагітних отримувала кисневу терапію через лицеву маску за допомогою кисневого концентратора зі швидкістю 3–5 л/хв. У 70 (58,3%) вагітних діагностувалася пневмонія з різним ступенем ураження легень за допомогою ультразвукового (УЗ) дослідження легень.

Зареєстровано такі ускладнення перебігу вагітності: загроза передчасних пологів – у 27 (22,5%) вагітних, маловоддя – у 53 (44,2%) вагітних, багатоводдя – у 3 (2,5%) вагітних, затримка росту плода – у 5 (4,2%) вагітних, структурні зміни плаценти за даними УЗ-обстеження плода – у 33 (27,5%) вагітних (табл. 1).

Підвищення концентрації D-димеру було найбільш значущим відхиленням від норми. Середнє значення D-димеру в основній групі вагітних дорівнювало 2841,25 нг ФЕО/мл. У 81,67% вагітних показники D-димеру були в



Рис. Розподіл вагітних за ступенем тяжкості захворювання

межах до 5000 нг ФЕО/мл, у 10,83% цей показник становив від 5000 до 14999 нг ФЕО/мл, у 0,83% вагітних – ≥ 15000 нг ФЕО/мл. Для порівняння: у контрольній групі вагітних середнє значення D-димеру дорівнювало 1368,55 нг ФЕО/мл.

За результатами дослідження показників коагулограми (табл. 2) отримано такі середні значення в основній групі: МНВ – 1,03; АЧТЧ – 28,75'; протромбіновий час – 14,07'; фібриноген загальний – 3,76 г/л; протромбін за Квіком – 102,18%; у контрольній групі: МНВ – 0,98; АЧТЧ – 31,35'; протромбіновий час – 13,92'; фібриноген загальний – 3,52 г/л; протромбін за Квіком – 97,25%. Середнє значення кількості тромбоцитів в основній групі дорівнювало $201,2 \times 10^9/\text{л}$, а в контрольній – $245,7 \times 10^9/\text{л}$.

Зниження рівня АЧТЧ спостерігалася у 15 (12,5%) вагітних, протромбінового часу – у 18 (15%), МНВ – у 11 (9,2%), підвищення протромбіну за Квіком – у 17 (14,2%) вагітних; зниження рівня тромбоцитів – у 27 (22,5%) ва-

Таблиця 1
Частота виникнення перинатальних ускладнень залежно від тяжкості перебігу коронавірусної хвороби, абс. (%)

Гестаційні ускладнення	Основна група		Контрольна група (n=40)
	вагітні з легким перебігом хвороби (n=48)	вагітні з перебігом хвороби середнього ступеня тяжкості (n=72)	
Загроза передчасних пологів	9 (18,8)	18 (25,0)	6 (15,0)
Структурні зміни плаценти	13 (27,1)	20 (27,8)	4 (10,0)
Маловоддя	21 (43,8)	32 (44,4)	2 (5,0)
Багатоводдя	1 (2,1)	2 (2,8)	1 (2,5)
Затримка розвитку плода	1 (2,1)	4 (5,6)	5 (12,5)

Таблиця 2

Середні значення показників коагуляції

Показник	Основна група (n=120)	Контрольна група (n=40)	Референтне значення
D-димер, нг ФЕО/мл	2841,25±259,37	1368,55±216,39	≤500
Протромбіновий час, хв	14,07±1,28	13,92±2,21	11,0–19,0
MNV	1,03±0,09	0,98±0,15	0,8–1,3
АЧТЧ, хв	28,75±2,62	31,35±4,96	24,0–36,0
Фібриноген загальний, г/л	3,76±0,34	3,52±0,56	2,0–4,0
Протромбін за Квіком, %	102,18±9,33	97,25±15,38	70,0–120,0
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	201,2±18,37	245,7±38,85	150–350

гітних. Для порівняння: у контрольній групі зниження АЧТЧ відмічалось лише у 2 (5%) вагітних, зниження протромбінового часу — у 1 (2,5%), підвищення протромбіну за Квіком — у 3 (7,5%) жінок; зниження тромбоцитів — у 5 (12,5%) вагітних.

Враховуючи вищевикладене, встановлено, що коронавірусна хвороба чинить негативний вплив на основні показники системи гемостазу, і особливо цей вплив є небезпечним для вагітних жінок, адже призводить до мікро- і макротромбозів судин плаценти та пуповини, збільшуючи ризик виникнення перинатальних ускладнень. Саме тому важливим є застосування антикоагулянтної терапії впродовж усього перебігу хвороби та в постковідному періоді. Саме тому вагітні отримували низькомолекулярні гепарини в профілактичному дозуванні впродовж тривалого часу для попередження виникнення перинатальних ускладнень.

Дані щодо перебігу коронавірусної хвороби у вагітних і впливу цієї інфекції на перебіг вагітності лише накопичуються та потребують подальшої систематизації. Враховуючи дані проведеного аналізу, можна виявити, що найбільш значущим відхиленням від норми була концентрація D-димеру, його середні значення в основній групі були вищими в 2 рази порівняно з контрольною групою. Збільшення D-димеру до ≥15000 нг ФЕО/мл виявлено в 1 (0,83%) вагітної основної групи, у межах від 5000 до 14999 нг ФЕО/мл — у 13 (10,83%), до 5000 нг ФЕО/мл — у 98 (81,67%) жінок.

Якщо оцінювати середні значення показників згортальної системи крові основної та контрольної груп, то ці значення були в межах норми, але в основній групі був вищим відсоток пацієнток із порушенням коагуляції. Також слід враховувати, що відсоток перинаталь-

них ускладнень був вищим в основній групі, що вказує на те, що коронавірусна інфекція негативно впливає на перебіг вагітності внаслідок гіперкоагуляції, що суттєво змінює гомеостаз вагітних. Саме тому вагітним необхідно рекомендувати антикоагулянтну терапію незалежно від тяжкості перебігу захворювання, починаючи з профілактичних доз, під контролем основних показників згортальної системи крові.

Висновки

У разі легкого та середнього перебігу COVID-19 відзначено зміни згортальної системи крові у вагітних. У жінок основної групи виявлено перевищення рівня D-димеру у 2 рази порівняно з контрольною групою. Збільшення D-димеру до ≥15000 нг ФЕО/мл встановлено в 1 (0,83%) вагітної основної групи, у межах від 5000 до 14999 нг ФЕО/мл — у 13 (10,83%) жінок, до 5000 нг ФЕО/мл — у 98 (81,67%) вагітних.

Зміни показників коагулограми відзначено в 41 (34,17%) вагітної основної групи проти 6 (15%) вагітних зі змінами показників коагулограми в контрольній групі.

Найпоширенішими перинатальними ускладненнями залежно від тяжкості перебігу коронавірусної хвороби є структурні зміни плаценти та маловоддя. У вагітних із легким перебігом коронавірусної хвороби структурні зміни плаценти встановлено в 13 (27,1%), а маловоддя — у 21 (43,8%) випадку, у вагітних із середнім ступенем тяжкості — відповідно у 20 (27,8%) і 32 (44,4%) випадках.

COVID-19 негативно впливає на перебіг вагітності внаслідок гіперкоагуляції, що суттєво змінює гомеостаз вагітних і призводить до збільшення відсотка перинатальних ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alzamora MC, Paredes T, Caceres D et al. (2020). Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am. J. Perinatol.* 37(8): 861–865.
- Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD et al. (2003). Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thromb. Haemost.* 89(3): 561–572.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A et al. (2020). Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb. Haemost.* 120(7): 1004–1024.
- Castro P, Matos AP, Werner H et al. (2020). Covid-19 and pregnancy: an overview. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 42(7): 420–426.
- COVID-19 – guidance for secondary care 2020. URL: <https://www.hps.scot.nhs.uk/web-resources-container/covid-19-guidance-for-secondary-care>. (accessed 06 March 2020).
- Dashraath P, Wong JLL, Lim MXK et al. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 222(6): 521–531.
- Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G et al. (2021). Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 27(1): 36–46.
- Guo D-Z, Lv Y, Qi Y, Pan S. (2020). Increased circulating microparticles and inflammatory factors aggravate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Res. Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-19182/v1>.
- Huang C, Wang Y, Li X et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 395: 497–506.
- Knopf J, Leppkes M, Schett G et al. (2019). Aggregated NETs sequester and detoxify extracellular histones. *Front. Immunol.* 10: 2176.
- Leon-Juarez M, Martinez-Castillo M, Gonzalez-Garcia LD et al. (2017). Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathog. Dis.* 75(7): ftx093.
- Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX et al. (2020). Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann. Diagn. Pathol.* 46: 151530.
- Muyayalo KP, Huang DH, Zhao SJ et al. (2020). COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 84(5): e13304.
- Rasmussen S, Smulian J, Lednický J et al. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 222(5): 415–426.
- Schwartz DA. (2020). 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.* 144(7): 799–805.
- Wastnedge EAN, Reynolds RM, Boeckel van SR et al. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.* 101(1): 303–318.
- Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. (2020). Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo.* 62: e62.
- Zaigham M, Andersson O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 99(7): 823–829.

Відомості про авторів:

Карлова Олена Олександрівна — д.мед.н., проф., проф. каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Лікар ультразвукової діагностики вищої категорії КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Адреса: м. Київ, просп. Героїв Сталінграда, 16. <https://orcid.org/0000-0002-7683-9908>.

Балан Анна Вікторівна — аспірант каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Лікар-акушер-гінеколог інфекційного акушерського відділення КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». Адреса: м. Київ, проспект Героїв Сталінграда, 16. <https://orcid.org/0000-0003-3650-8837>.

Стаття надійшла до редакції 18.02.2024 р.; прийнята до друку 15.06.2024 р.