ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ И ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНЫЙ КРОВОТОК У БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19 В УСЛОВИЯХ ВЫСОКО- И НИЗКОГОРЬЯ (ДОППЛЕРОМЕТРИЯ, БПП, CPR)

Майрамкан Керималы кызы – к.м.н., доцент, докторант
Узаков Орозали Жаанбаевич – д.м.н., профессор, проректор
Международная высшая школы медицины (Бишкек, Кыргызстан)
Ахмаджонова Гулноза Муродовна – д.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)

Аннотация. Введение. *Беременность на фоне COVID-19 ассоциирована с повышенным риском плацентарной дисфункции, особенно в условиях хронической гипобарической гипоксии высокогорья. Однако влияние высотного фактора и патогенетических фенотипов COVID-19 на фето-плацентарный кровоток остаётся недостаточно изученным.*

Цель. *Оценить функциональное состояние плаценты и параметры фето-плацентарного кровотока у беременных с COVID-19 в условиях высокогорья (>2500 м) и низкогорья (<500 м) при различных фенотипах заболевания.*

Материалы и методы. *В проспективное когортное исследование включены 600 беременных с подтверждённым COVID-19, стратифицированных по высоте проживания (высокогорье, n=252; низкогорье, n=348) и фенотипу заболевания (воспалительно-цитокиновый, эндотелиально-коагуляционный, гипоксически-адаптивный). Проведены ультразвуковая плацентография, допплерометрия маточных артерий (UtA), артерии пуповины (UmbA) и средней мозговой артерии плода (MCA) с расчётом церебро-плацентарного отношения (CPR), а также оценка биофизического профиля плода (БПП).*

Результаты. *В высокогорье по сравнению с низкогорьем зафиксированы статистически значимые (p≤0,001) ухудшение маточно-плацентарной гемодинамики: повышение индексов резистентности маточных артерий (UtA RI: 0,63±0,006 vs 0,54±0,005), частоты нотчинга (23,08±0,744% vs 14,65±0,426%), снижение волюметрического маточного кровотока (1261,53±23,046 vs 1747,60±20,348 мл/мин) и 3D-перфузионного индекса (18,14±0,281 vs 24,63±0,353). Плацента в высокогорье характеризовалась большей толщиной (46,00±0,493 vs 31,51±0,348 мм), меньшим объёмом (242,58±2,888 vs 397,47±4,772 см^3), более высокой частотой плацентарных «озёр» (27,62±0,884% vs 14,14±0,386%) и кальцинатов (17,4±0,472% vs 9,72±0,299%). Наиболее выраженные нарушения зафиксированы при эндотелиально-коагуляционном фенотипе: снижение CPR до 0,99±0,016 (p=0,001), повышение частоты задержки роста плода (EFW<10%) до 28,59±0,541% против 15,13±0,316% при воспалительно-цитокиновом и 17,67±0,432% при гипоксически-адаптивном фенотипах. Установлена обратная корреляционная связь между частотой нотчинга маточных артерий и шевелениями плода (r=-0,323).*

Заключение. *Хроническая гипобарическая гипоксия высокогорья усугубляет плацентарную дисфункцию у беременных с COVID-19. Эндотелиально-коагуляционный фенотип ассоциируется с наиболее тяжёлыми нарушениями фето-плацентарного кровотока, что требует дифференцированного подхода к мониторингу и акушерской тактике в зависимости от высоты проживания и фенотипа заболевания.*

Ключевые слова: *COVID-19, беременность, высокогорье, низкогорье, плацента, допплерометрия, фето-плацентарный кровоток, церебро-плацентарное отношение, биофизический профиль плода, задержка внутриутробного роста плода, эндотелиально-коагуляционный фенотип.*

ЮҚОРИ ВА ПАСТ ТОҒ ШАРОИТЛАРИДА COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ҲОМИЛАДОРЛАРДА ЙЎЛДОШНИНГ ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ ВА ФЕТО-ЙЎЛДОШЛИ ҚОН ОҚИМИ (ДОППЛЕРОМЕТРИЯ, БПП, CPR)

Mayramkan Kerimaly qizi – t.f.n., dotsent, doktorant
Uzakov Orozali Jaanbayevich – t.f.d., professor, prorektor
Xalqaro oliy tibbiyot maktabi (Bishkek, Qirg‘iziston)
Ahmadjonova Gulnoza Murodovna – t.f.d., dotsent
Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O‘zbekiston)

Аннотация. Кириш. *COVID-19 фонида ҳомиладорлик йўлдош дисфункцияси хавфининг ошиши билан боғлиқ, айниқса баланд тоғлардаги сурункали гипобарик гипоксия шароитида. Бироқ, баландлик омили ва COVID-19 патогенетик фенотипларининг ҳомила-йўлдош қон оқимига таъсири етарлича ўрганилмаган.*

Мақсад. *Баланд тоғ (>2500 м) ва паст тоғ (<500 м) шароитида COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда касалликнинг турли фенотипларида йўлдошнинг функционал ҳолатини ва фетоплатсентар қон оқими параметрларини баҳолаш.*

Материаллар ва усуллар. *Проспектив когорт тадқиқотига яшаш даражаси (баланд тоғ, n=252; паст тоғ, n=348) ва касаллик фенотипи (яллиғланиш-ситокин, эндотелиал-коагулятсион, гипоксик-адаптив) бўйича табақалаштирилган COVID-19 тасдиқланган 600 нафар ҳомиладор аёл киритилди. Ультратовушли платсентография, бачадон артериялари (UtA), киндик артерияси (UmbA) ва ҳомиланинг ўрта мия артерияси (MCA) допплерометрияси ўтказилди, серебро-платсентар нисбат (CPR) ҳисобланди, шунингдек ҳомиланинг биофизик профили (БПП) баҳоланди.*

Натижалар. *Баланд тоғларда паст тоғларга нисбатан бачадон-йўлдош гемодинамикасининг статистик жиҳатдан сезиларли (p ⩽0,001) ёмонлашуви қайд этилди: бачадон артериялари қаршилик индексларининг ошиши (UtA RI: 0,63±0,006 vs 0,54±0,005), нотчинг частотаси (23,08±0,744% vs 14,65±0,426%), бачадон волюметрик қон оқимининг пасайиши (1261,53±23,046 vs 1747,60±20,348 мл/мин) ва 3D-перфузия индекси (18,14±0,281 vs 24,63±0,353). Баланд тоғларда йўлдош қалинроқ (46,00±0,493 vs 31,51±0,348 мм), ҳажми кичикроқ (242,58±2,888 vs 397,47±4,772 см^3), йўлдош "кўллари" (27,62±0,884% vs 14,14±0,386%) ва кальцинатларнинг (17,4±0,472% vs 9,72±0,299%) юқори частотаси билан тавсифланади. Энг яққол бузилишлар эндотелиал-коагуляцион фенотипда қайд этилди: CPR нинг 0,99±0,016 гача пасайиши (p =0,001), ҳомила ўсишининг кечикиш частотасининг ошиши (EFW <10%) яллиғланиш-ситокин фенотипида 15,13±0,316% ва гипоксик-адаптив фенотипда 17,67±0,432% га нисбатан 28,59±0,541% гача. Бачадон артериялари нотчинг частотаси ва ҳомила қимирлаши ўртасида тескари коррелятсион боғлиқлик аниқланди (p=-0,323).*

Хулоса. *Сурункали баланд тоғ гипоксияси COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда йўлдош дисфункциясини кучайтиради. Эндотелиал-коагулятсион фенотип ҳомила-йўлдош қон айланишининг энг оғир бузилишлари билан боғлиқ бўлиб, бу яшаш баландлиги ва касаллик фенотипига қараб мониторинг ва акушерлик тактикасига табақалаштирилган ёндашувни талаб этади.*

Калит сўзлар: *COVID-19, ҳомиладорлик, баланд тоғ, паст тоғ, йўлдош, допплерометрия, фетоплатсентар қон оқими, серебро-платсентар муносабат, ҳомиланинг биофизик профили, ҳомиланинг она қорнида ўсишининг кечикиши, эндотелиал-коагулятсион фенотип.*

OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 IN HIGH-ALTITUDE AND LOW-ALTITUDE SETTINGS

Mairamkan Kerimaly kizi – C.M.Sc., associate professor, doctoral student
Uzakov Orozali Zhaanbaevich – D.M.Sc., professor, Vice-Rector
International Higher School of Medicine (Bishkek, Kyrgyzstan)
Akhmadzhonova Gulnoza Murodovna – D.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)

Abstract. Introduction. *Pregnancy with COVID-19 is associated with an increased risk of placental dysfunction, especially under conditions of chronic hypobaric hypoxia at high altitude. However, the impact of altitude and pathogenetic phenotypes of COVID-19 on fetoplacental blood flow remains insufficiently studied.*

Aim. *To evaluate the functional state of the placenta and parameters of fetoplacental blood flow in pregnant women with COVID-19 at high altitude (>2500 m) and low altitude (⩽500 m) across different disease phenotypes.*

Materials and methods. *This prospective cohort study included 600 pregnant women with confirmed COVID-19, stratified by altitude of residence (high altitude, n=252; low altitude, n=348) and disease phenotype (inflammatory-cytokine, endothelial-coagulopathic, hypoxic-adaptive). Ultrasound placentography, Doppler velocimetry of uterine arteries (UtA), umbilical artery (UmbA), and fetal middle cerebral artery (MCA) were performed, with calculation of the cerebro-placental ratio (CPR), and fetal biophysical profile (BPP) assessment.*

Results. *At high altitude, compared to low altitude, there were statistically significant (p≤0.001) deteriorations in utero-placental hemodynamics: increased uterine artery resistance indices (UtA RI: 0.63±0.006 vs 0.54±0.005), higher frequency of notching (23.08±0.744% vs 14.65±0.426%), decreased volumetric uterine blood flow (1261.53±23.046 vs 1747.60±20.348 ml/min) and 3D perfusion index (18.14±0.281 vs 24.63±0.353). The placenta at high altitude showed greater thickness (46.00±0.493 vs 31.51±0.348 mm), smaller volume (242.58±2.888 vs 397.47±4.772 cm^3), and higher frequency of placental lakes (27.62±0.884% vs 14.14±0.386%) and calcifications (17.4±0.472% vs 9.72±0.299%). The most pronounced abnormalities were observed in the endothelial-coagulopathic phenotype: decreased CPR to 0.99±0.016 (p=0.001), increased fetal growth restriction rate (EFW<10%) to 28.59±0.541% versus 15.13±0.316% in the inflammatory-cytokine phenotype and 17.67±0.432% in the hypoxic-adaptive phenotype. A negative correlation was found between uterine artery notching frequency and fetal movements (r=-0.323).*

Conclusion. *Chronic hypobaric hypoxia at high altitude exacerbates placental dysfunction in pregnant women with COVID-19. The endothelial-coagulopathic phenotype is associated with the most severe fetoplacental blood flow abnormalities, requiring a differentiated approach to monitoring and obstetric management depending on altitude of residence and disease phenotype.*

Keywords: *COVID-19, pregnancy, high altitude, low altitude, placenta, Doppler ultrasonography, fetoplacental blood flow, cerebro-placental ratio, fetal biophysical profile, fetal growth restriction, endothelial-coagulopathic phenotype.*

Актуальность.

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, выявила особую уязвимость беременных женщин, у которых инфекция ассоциируется с повышенным риском госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, инвазивной вентиляции лёгких и материнской смертности [1, 19]. Одним из критических аспектов патогенеза COVID-19 у беременных является поражение плаценты — органа, обеспечивающего жизнедеятельность плода. Исследования патоморфологии плацент от COVID-19-позитивных женщин выявили признаки материнской и плодовой сосудистой мальперфузии, включая инфаркты, децидуальную васкулопатию, тромбоз фетальных сосудов, аваскулярные ворсины и воспалительные изменения [4, 17]. Эти нарушения лежат в основе клинических проявлений плацентарной недостаточности: задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР), хронической гипоксии, преждевременной отслойки плаценты и дистресса плода [5].

Особую проблему представляют регионы с экстремальными климатогеографическими условиями, в частности высокогорные территории Центральной Азии (Кыргызстан, Таджикистан), где значительная часть населения постоянно проживает на высоте более 2500 метров над уровнем моря. Хроническая гипобарическая гипоксия приводит к компенсаторному эритроцитозу, гипервязкости крови, активации оксидативного стресса и изменению экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) — ключевого рецептора для SARS-CoV-2 [2, 14]. Беременность на высоте сама по себе ассоциируется со снижением массы тела новорождённых, повышением частоты преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов [20, 21]. Плацентарные митохондрии играют центральную роль как в здоровых, так и в патологических беременностях на высоте [15].

Крайне важно, что хроническая гипоксия в высокогорье и острая гипоксемия, вызванная COVID-19, могут оказывать синергическое повреждающее действие на плаценту, многократно усиливая оксидантный стресс и эндотелиальную дисфункцию [3, 13]. Однако системные исследования, посвящённые функциональному состоянию плаценты и фето-плацентарному кровотоку у беременных с COVID-19 в зависимости от высоты проживания и патогенетического фенотипа заболевания, практически отсутствуют. До настоящего времени не определены количественные различия в допплерометрических параметрах маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока между высокогорной и низкогорной группами, не установлены фенотип-специфичные изменения плацентарной перфузии и их прогностическое значение для перинатальных исходов. Это создаёт серьёзное препятствие для разработки регионально-адаптированных алгоритмов ведения беременных с COVID-19, особенно в горных регионах с ограниченной доступностью инструментальной диагностики.

Актуальность настоящего исследования определяется необходимостью комплексной ультразвуковой и допплерометрической оценки плацентарной функции у беременных с COVID-19 в условиях высокогорья и низкогорья. Выявление фенотип-зависимых и высот-зависимых особенностей фето-плацентарного кровотока позволит: 1) охарактеризовать патофизиологические механизмы плацентарной дисфункции при COVID-19 в разных климатических условиях; 2) стратифицировать беременных по риску развития плацентарной недостаточности и неблагоприятных перинатальных исходов; 3) разработать дифференцированные подходы к мониторингу и акушерской тактике в зависимости от высоты проживания и фенотипа заболевания; 4) улучшить перинатальные исходы в горных регионах.

Цель исследования: оценить функциональное состояние плаценты и параметры фето-плацентарного кровотока у беременных с COVID-19 в условиях высокогорья (>2500 м) и низкогорья (＜500 м) при различных фенотипах заболевания.

Материалы и методы исследования.

Дизайн исследования

Проведено проспективное многоцентровое когортное исследование, включившее 600 беременных пациенток с лабораторно подтверждённой инфекцией COVID-19 (положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2). Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинк-

ской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом. От каждой участницы получено письменное информированное согласие на участие.

Группы пациентов

Стратификация по высоте проживания:

• **Группа высокогорья** (n=252): беременные, постоянно проживающие в Нарынской области Кыргызской Республики на высоте более 2500 метров над уровнем моря (средняя высота 2700–3200 м)

• **Группа низкогорья** (n=348): беременные, проживающие на высоте менее 800 метров над уровнем моря (города Бишкек и Чуйская область, средняя высота 600–750 м)

Фенотипическая стратификация на основании комплексной клинико-лабораторной оценки:

• **Воспалительно-цитокиновый фенотип** (n=250): CRP >30 мг/л, IL-6 >35 пг/мл, ферритин >130 нг/мл

• **Эндотелиально-коагуляционный фенотип** (n=180): D-димер >3,5 мкг/мл (низкогорье) или >5 мкг/мл (высокогорье), фрагменты F1+2 >500 пмоль/л, РФМК >7 мг/л, vWF >180%

• **Гипоксически-адаптивный фенотип** (n=170): SpO_2 при нагрузке <88%, LUS score >8 баллов, IL-10 >15 пг/мл

Инструментальные методы

Ультразвуковое исследование плаценты и допплерометрическое исследование фето-плацентарного кровотока выполнялись на аппаратах экспертного класса (GE Voluson E8, Mindray Resona 7) с использованием абдоминальных конвексных датчиков 2–5 МГц в режиме серой шкалы, цветового допплера и импульсной волновой допплерографии. Исследование проводилось при поступлении и затем каждые 7–10 дней при госпитализации.

Параметры плаценты:

• локализация, толщина (мм) в наиболее толстом участке

• объём ($см^3$) с помощью 3D-реконструкции (метод виртуального органа VOCAL)

• наличие плацентарных «озёр» (анэхогенных зон, >4 мм) и кальцинатов (гиперэхогенных включений с акустической тенью)

• 3D-перфузионный индекс (количественная оценка васкуляризации плаценты)

Допплерометрия маточных артерий (UtA):

• индекс пульсации (PI) и индекс резистентности (RI)

• наличие раннего диастолического нотчинга (билиатерально)

• волюметрический маточный кровоток (мл/мин)

Допплерометрия артерии пуповины (UmbA):

• PI и RI

• наличие конечного диастолического потока (отсутствие или реверсивный характер расценивались как критическое состояние)

Допплерометрия средней мозговой артерии плода (MCA):

• PI, RI и пиковая систолическая скорость

Церебро-плацентарное отношение (CPR) рассчитывалось как отношение PI MCA к PI UmbA. Снижение CPR менее 1,0 расценивалось как признак хронической гипоксии и централизации кровообращения плода.

Биофизический профиль плода (БПП) оценивался по пяти компонентам: дыхательные движения плода, шевеления плода, тонус плода, реактивность сердечного ритма по данным КТГ и амниотический индекс. Каждый компонент оценивался в 0 или 2 балла (максимальная сумма 10 баллов). Сумма 8–10 баллов расценивалась как удовлетворительное состояние плода, 6 баллов — как сомнительное, ≤4 баллов — как выраженный дистресс плода.

Фетометрия включала измерение бипариетального размера (BPD), окружностей головы (HC) и живота (AC), длины бедра (FL) с последующей расчётной оценкой массы плода (EFW). Задержка внутриутробного роста плода (ЗВУР) диагностировалась при EFW <10 перцентиля для данного срока гестации. Амниотический индекс (AFI) измерялся методом четырёх квадрантов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов IBM SPSS Statistics (версия 26.0) и MedCalc (версия 20.0). Количественные переменные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего (M±SEM). Сравнение групп выполнено с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным сравнением по критерию Тьюки, а также U-критерия Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Корреляционный анализ проведён с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Нами установлено, что у беременных с COVID-19, проживающих в высокогорье, по сравнению с низкогорьем регистрируются статистически значимые различия ($p \leq 0,001$) по всем изученным акушерским и ультразвуковым параметрам (таблица 1).

Таблица 1.

Акушерские и ультразвуковые показатели у всех исследуемых беременных с COVID-19 в зависимости от условий высоты проживания

Параметры (единицы измерения)	Высокогорье (1) (n=252)	Низкогорье (2) (n=348)	p
UtA PI (индекс пульсации маточных артерий)	1,45±0,02	1,18±0,012	p≤0,001
UtA RI (индекс резистентности маточных арт.)	0,63±0,006	0,54±0,005	p≤0,001
Нотчинг маточных артерий (%)	23,08±0,744	14,65±0,426	p≤0,001
Волюметрический кровоток (мл/мин)	1261,53±23,046	1747,60±20,348	p≤0,001
Плацентарная толщина (мм)	46,00±0,493	31,51±0,348	p≤0,001
Плацентарный объём ($см^3$)	242,58±2,888	397,47±4,772	p≤0,001
Плацентарные lakes >4 (%)	27,62±0,884	14,14±0,386	p≤0,001
Кальцинаты плаценты (%)	17,4±0,472	9,72±0,299	p≤0,001
3D-перфузионный индекс	18,14±0,281	24,63±0,353	p≤0,001
Оценочная масса плода (г)	2163,28±23,45	2673,93±21,128	p≤0,001
EFW <10 перцентиля (%)	20,17±0,436	11,05±0,289	p≤0,001
BPD (бипариетальный размер плода, мм)	86,76±0,249	88,49±0,268	p≤0,001
HC (окружность головы плода, мм)	312,88±0,935	321,86±0,798	p≤0,001
AC (окружность живота плода, мм)	266,15±1,287	279,46±1,161	p≤0,001
FL (длина бедра плода, мм)	66,77±0,292	68,79±0,289	p≤0,001
UmbA PI (индекс пульсации артерии пуповины)	1,10±0,016	0,83±0,01	p≤0,001
UmbA RI (индекс резистентности арт. пуп.)	0,60±0,006	0,50±0,004	p≤0,001
MCA PI (индекс пульсации средней мозговой арт.)	1,64±0,017	1,83±0,015	p≤0,001
MCA RI (индекс резистентности СМА)	0,79±0,004	0,82±0,003	p≤0,001
Cerebro-placental ratio (CPR)	1,18±0,015	1,47±0,015	p≤0,001
Снижение CPR <1.0 (%)	24,21±0,895	10,50±0,427	p≤0,001
AFI (амниотический индекс, см)	12,02±0,241	13,21±0,216	p≤0,001
Централизация кровообращения плода (%)	19,52±0,547	9,20±0,308	p≤0,001

В высокогорье выявлено повышение индексов резистентности маточных артерий (UtA RI: 0,63±0,006 против 0,54±0,005), частоты нотчинга (23,08±0,744% против 14,65±0,426%) и снижение волюметрического маточного кровотока (1261,53±23,046 мл/мин против 1747,60±20,348). Плацента в высокогорье характеризуется большей толщиной (46,00±0,493 мм против 31,51±0,348 мм), увеличенной частотой плацентарных «озёр» (27,62±0,884% против 14,14±0,386%) и кальцинатов (17,4±0,472% против 9,72±0,299%), а также снижением 3D-перфузионного индекса (18,14±0,281 против 24,63±0,353). Плоды в группе высокогорья имеют меньшую оценочную массу (2163,28±23,45 г против 2673,93±21,13 г) и более высокую частоту задержки роста (EFW<10 перцентиля: 20,17±0,436% против 11,05±0,289%).

Допплерометрические показатели свидетельствуют о повышении сосудистого сопротивления в артерии пуповины (UmbA PI: 1,10±0,016 против 0,83±0,010; UmbA RI: 0,60±0,006 против 0,50±0,004) и снижении индексов в средней мозговой артерии (MCA PI: 1,64±0,017 против 1,83±0,015; MCA RI: 0,79±0,004 против 0,82±0,003), что приводит к уменьшению церебро-плацентарного отношения (CPR: 1,18±0,015 против 1,47±0,015) и росту частоты его снижения <1,0 (24,21±0,895% против 10,50±0,427%). Амниотический индекс ниже в высокогорье (12,02±0,241 см против 13,21±0,216 см), а частота централизации кровообращения плода выше (19,52±0,547% против 9,20±0,308%).

На рисунке 1 представлены сравнительные данные трёх ключевых параметров у пациенток с тяжёлым течением COVID-19, проживающих в условиях низкогорья и высокогорья. Рисунок иллюстрирует выраженные межгрупповые различия: в высокогорье регистрируется значительно более низкая SpO_2 в покое (89,7% против 95,6% в низкогорье), но при этом существенно более высокие показатели гемоглобина (145,7 г/л против 116,6 г/л) и гематокрита (43,5% против 36,3%).

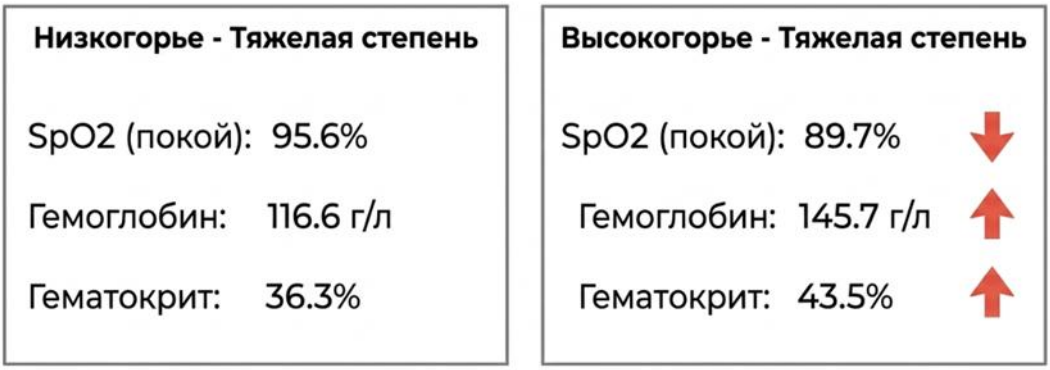


Рис. 1. **Преморбитный фон у исследуемых групп в условиях высоко- и низкогорья**

При анализе акушерских и ультразвуковых показателей у беременных с COVID-19, проживающих в высокогорье, установлены статистически значимые межфенотипические различия по всем параметрам, за исключением плацентарной толщины между воспалительно-цитокиновым и эндотелиально-коагуляционным фенотипами (p=0,334), плацентарного объёма между воспалительно-цитокиновым и гипоксически-адаптивным (p=0,942), длины бедра между воспалительно-цитокиновым и гипоксически-адаптивным (p=0,641), а также амниотического индекса между воспалительно-цитокиновым и эндотелиально-коагуляционным (p=0,249) (таблица 2).

Таблица 2.

Акушерские и ультразвуковые показатели у беременных с COVID-19 в условиях высокогорья в зависимости от фенотипа течения SARS-CoV-2

Параметры (единицы измерения)	Воспалительно-цитокиновый (1) (n=92)	Эндотелиально-коагуляционный (2) (n=79)	Гипоксическо-адаптивный (3) (n=81)	p
UtA PI (индекс пульсации маточных артерий)	1,36±0,016	1,83±0,027	1,18±0,015	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
UtA RI (индекс резистентности маточных арт.)	0,61±0,016	0,73±0,017	0,55±0,014	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Нотчинг маточных артерий (%)	17,51±0,457	38,72±0,755	14,15±0,411	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Волюметрический кровоток (мл/мин)	1204,08±18,561	917,06±18,41	1662,74±30,19	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Плацентарная толщина (мм)	48,91±0,61	49,85±0,772	38,94±0,648	p(1/2)=0,334; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Плацентарный объём ($см^3$)	250,08±4,093	225,65±4,484	250,59±5,963	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,942
Плацентарные lakes >4 (%)	24,36±0,578	45,11±0,991	14,27±0,393	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Кальцинаты плаценты (%)	17,51±0,447	24,44±0,723	10,41±0,451	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
3D-перфузионный индекс	17,33±0,346	14,69±0,303	22,43±0,384	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001

Оценочная масса плода (г)	2363,41±34,225	1847,25±34,733	2244,19±28,96	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,01
EFW <10 перцентиля (%)	15,13±0,316	28,59±0,541	17,67±0,432	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
BPD (бипариетальный размер плода, мм)	88,34±0,354	84,62±0,426	87,06±0,422	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,021
HC (окружность головы плода, мм)	317,98±1,458	306,86±1,494	312,98±1,691	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,008; p(1/3)=0,026
AC (окружность живота плода, мм)	273,32±1,790	256,99±2,264	266,96±2,325	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,002; p(1/3)=0,03
FL (длина бедра плода, мм)	67,82±0,482	64,80±0,488	67,49±0,488	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,641
UmbA PI (индекс пульсации артерии пуповины)	1,05±0,018	1,34±0,031	0,92±0,015	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
UmbA RI (индекс резистентности арт. пуп.)	0,58±0,016	0,71±0,018	0,54±0,016	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
MCA PI (индекс пульсации средней мозговой арт.)	1,66±0,025	1,47±0,023	1,80±0,027	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
MCA RI (индекс резистентности СМА)	0,81±0,015	0,73±0,016	0,83±0,015	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Cerebro-placental ratio (CPR)	1,18±0,018	0,99±0,016	1,37±0,023	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Снижение CPR <1.0 (%)	17,05±0,441	43,53±0,857	13,49±0,394	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
AFI (амниотический индекс, см)	11,42±0,361	10,80±0,406	13,88±0,421	p(1/2)=0,249; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Централизация кровообращения плода (%)	15,41±0,316	30,38±0,756	13,58±0,367	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001

Наиболее выраженные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, а также задержка роста плода зафиксированы в группе эндотелиально-коагуляционного фенотипа (2): у этих пациенток максимальны индексы резистентности маточных артерий (UtA RI 0,73±0,017), частота нотчинга (38,72±0,755%), частота плацентарных «озёр» (45,11±0,991%) и кальцинатов (24,44±0,723%), минимальны волюметрический маточный кровоток (917,06±18,41 мл/мин), 3D-перфузионный индекс (14,69±0,303) и оценочная масса плода (1847,25±34,73 г).

У этих же пациенток наиболее высоки частота задержки роста (EFW<10% — 28,59± 0,541%), индексы пульсации и резистентности артерии пуповины (UmbA PI 1,34±0,031, UmbA RI 0,71±0,018), снижены индексы средней мозговой артерии (MCA PI 1,47±0,023, MCA RI 0,73±0,016), что привело к минимальному церебро-плацентарному отношению (CPR 0,99±0,016) и максимальной частоте его снижения <1,0 (43,53±0,857%), а также к централизации кровообращения плода (30,38±0,756%). Гипоксически-адаптивный фенотип (3), напротив, характеризуется наиболее благоприятными показателями: наименьшее сосудистое сопротивление маточных артерий (UtA PI 1,18±0,015, UtA RI 0,55±0,014), минимальная частота нотчинга (14,15±0,411%) и плацентарных нарушений, наибольший маточный кровоток (1662,74±30,19 мл/мин), максимальная масса плода (2244,19±

28,96 г) и церебро-плацентарное отношение (CPR 1,37±0,023). Воспалительно-цитокиновый фенотип (1) занимает промежуточное положение между группами 2 и 3.

При анализе акушерских и ультразвуковых показателей у беременных с COVID-19, проживающих в низкогорье, установлены статистически значимые межфенотипические различия по всем параметрам, за исключением окружности живота плода (АС) между воспалительно-цитокиновым и гипоксически-адаптивным фенотипами (p=0,134) (таблица 3).

Таблица 3.

Акушерские и ультразвуковые показатели у беременных с COVID-19 в условиях низкогорья в зависимости от фенотипа течения SARS-CoV-2

Параметры (единицы измерения)	Воспалительно-цитокиновый (1) (n=158)	Эндотелиально-коагуляционный (2) (n=101)	Гипоксическо-адаптивный (3) (n=89)	p
UtA PI (индекс пульсации маточных артерий)	1,12±0,009	1,45±0,021	1,01±0,013	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
UtA RI (индекс резистентности маточных арт.)	0,52±0,005	0,63±0,007	0,48±0,006	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Нотчинг маточных артерий (%)	12,10±0,282	24,82±0,587	7,63±0,271	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Волюметрический кровоток (мл/мин)	1804,12±19,414	1337,24±18,364	2112,94±31,660	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Плацентарная толщина (мм)	30,58±0,434	35,48±0,746	28,65±0,492	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,005
Плацентарный объём ($см^3$)	393,35±5,857	345,44±7,288	463,84±9,416	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Плацентарные lakes >4 (%)	12,43±0,308	22,38±0,656	7,82±0,232	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Кальцинаты плаценты (%)	7,85±0,204	16,79±0,441	4,99±0,178	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
3D-перфузионный индекс	25,76±0,388	18,11±0,458	30,03±0,515	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Оценочная масса плода (г)	2718,91±25,613	2349,71±31,242	2962,00±34,743	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
EFW <10 перцентиля (%)	9,28±0,152	18,22±0,382	6,04±0,129	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
BPD (бипариетальный размер плода, мм)	89,11±0,355	84,88±0,441	91,50±0,418	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
HC (окружность головы плода, мм)	322,74±1,075	313,55±1,314	329,71±1,522	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
AC (окружность живота плода, мм)	284,09±1,511	264,83±2,115	287,83±1,953	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,134
FL (длина бедра плода, мм)	69,35±0,410	65,69±0,468	71,30±0,521	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,004

UmbA PI (индекс пульсации артерии пуповины)	0,79±0,011	1,03±0,018	0,69±0,013	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
UmbA RI (индекс резистентности арт. пуп.)	0,48±0,005	0,58±0,006	0,44±0,006	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
MCA PI (индекс пульсации средней мозговой арт.)	1,88±0,020	1,62±0,022	1,98±0,027	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,002
MCA RI (индекс резистентности СМА)	0,84±0,004	0,77±0,006	0,86±0,005	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,003
Cerebro-placental ratio (CPR)	1,54±0,016	1,19±0,016	1,67±0,025	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Снижение CPR <1.0 (%)	7,09±0,167	21,68±0,529	3,86±0,119	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
AFI (амниотический индекс, см)	13,81±0,307	10,85±0,347	14,86±0,394	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,036
Централизация кровообращения плода (%)	7,15±0,153	16,85±0,434	4,16±0,128	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001

Для UtA PI, UtA RI, нотчинга маточных артерий, волюметрического кровотока, плацентарной толщины, плацентарного объёма, плацентарных lakes, кальцинатов, 3D перфузионного индекса, оценочной массы плода, EFW<10%, BPD, HC, FL, UmbA PI, UmbA RI, MCA PI, MCA RI, CPR, снижения CPR<1,0, AFI и централизации кровообращения плода зафиксированы достоверные различия во всех трёх парах сравнений (p≤0,001 для большинства, для AFI между фенотипами 1 и 3 p=0,036). Для АС значимые различия выявлены между фенотипами 1 и 2 (p=0,001) и между 2 и 3 (p=0,001).

Гормональные и функциональные показатели плода у беременных с COVID-19 в условиях низкогорья установлены статистически значимые межфенотипические различия по всем параметрам (таблица 4), за исключением уровня эстрадиола между воспалительно-цитокиновым и гипоксически-адаптивным фенотипами (p=0,340). Для прогестерона выявлены значимые различия между всеми парами фенотипов (p(1/2)=0,002; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,048). Концентрация эстрадиола значимо различалась между фенотипами 1 и 2 (p=0,002) и между 2 и 3 (p=0,001). Уровень кортизола также демонстрировал достоверные отличия во всех трёх парах (p(1/2)=0,009; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,033). По всем показателям кардиотокографии (базальный ритм, сниженная вариабельность), биофизическому профилю плода, шевелениям плода, длине шейки матки и потребности в ОРИТ зафиксированы высокозначимые различия между всеми фенотипами (p=0,001 для всех пар сравнений, за исключением базального ритма между 1 и 3 — p=0,022).

Таблица 4.

Гормональный статус и функциональные показатели плода у беременных с COVID-19 в условиях низкогорья в зависимости от фенотипа течения SARS-CoV-2

Параметры (единицы измерения)	Воспалительно-цитокиновый (1) (n=158)	Эндотелиально-коагуляционный (2) (n=101)	Гипоксическо-адаптивный (3) (n=89)	p
Прогестерон (ng/mL)	92,12±2,648	79,64±2,991	101,49±4,151	p(1/2)=0,002; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,048
Эстрадиол (pg/mL)	9948,46±355,587	8190,17±405,523	10560,45±575,011	p(1/2)=0,002; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,34

Кортизол (nmol/L)	440,23±9,221	479,91±12,022	408,06±11,557	p(1/2)=0,009; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,033
КТГ: базальный ритм (уд/мин)	140,15±0,989	149,51±1,344	136,32±1,362	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,022
КТГ: сниженная вариабельность (%)	13,32±0,256	22,18±0,487	10,37±0,282	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Биофизический профиль (BPP) 8-10 (%)	86,70±0,331	70,50±0,643	92,21±0,354	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Шевеления плода сниженные (%)	12,68±0,241	25,94±0,494	8,35±0,218	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Длина шейки матки (ТВ-УЗИ, мм)	33,55±0,290	27,42±0,376	36,44±0,379	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Потребность в ОРИТ (%)	2,47±0,086	6,97±0,183	1,96±0,059	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001

Показатели плода у беременных с COVID-19 в условиях высокогорья установлены статистически значимые межфенотипические различия для прогестерона (p(1/2)=0,008, p(2/3)=0,001, p(1/3)=0,039), эстрадиола (только между фенотипами 2 и 3, p=0,017), кортизола (p(2/3)=0,001, p(1/3)=0,001), базального ритма КТГ (p(1/2)=0,001, p(2/3)=0,001), сниженной вариабельности КТГ (p=0,001 для всех пар), биофизического профиля плода (p=0,001 для всех пар), сниженных шевелений плода (p=0,001 для всех пар), длины шейки матки (p=0,001 для всех пар) и потребности в ОРИТ (p=0,001 для всех пар). Для эстрадиола различия между фенотипами 1 и 2, а также 1 и 3 не достигли значимости (p=0,202 и p=0,300 соответственно); для кортизола различия между фенотипами 1 и 2 также незначимы (p=0,733); для базального ритма различия между фенотипами 1 и 3 незначимы (p=0,389) (таблица 5).

Таблица 5.

Гормональный статус и функциональные показатели плода у беременных с COVID-19 в условиях высокогорья в зависимости от фенотипа течения SARS-CoV-2

Параметры (единицы измерения)	Воспалительно-цитокиновый (1) (n=92)	Эндотелиально-коагуляционный (2) (n=79)	Гипоксическо-адаптивный (3) (n=81)	p
Прогестерон (ng/mL)	84,21±2,981	72,75±3,080	93,98±3,687	p(1/2)=0,008; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,039
Эстрадиол (pg/mL)	10127,1±517,58	9238,8±443,21	10896,4±526,81	p(1/2)=0,202; p(2/3)=0,017; p(1/3)=0,3
Кортизол (nmol/L)	457,83±12,610	464,42±14,794	396,61±12,905	p(1/2)=0,733; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
КТГ: базальный ритм (уд/мин)	139,02±1,205	148,05±1,416	137,37±1,508	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,389
КТГ: сниженная вариабельность (%)	15,97±0,373	25,65±0,600	12,59±0,333	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Биофизический профиль (BPP) 8-10 (%)	82,74±0,439	65,27±0,780	89,01±0,446	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001

Шевеления плода сниженные (%)	18,08±0,399	29,95±0,707	13,42±0,335	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Длина шейки матки (ТВ-УЗИ, мм)	31,96±0,401	26,54±0,440	34,00±0,441	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001
Потребность в ОРИТ (%)	5,52±0,158	8,85±0,226	3,64±0,159	p(1/2)=0,001; p(2/3)=0,001; p(1/3)=0,001

На рисунке 2 представлен результат корреляционного анализа между частотой нотчинга маточной артерии (%, маркер нарушения маточно-плацентарного кровотока) и снижением шевелений плода (частота сниженной двигательной активности). Коэффициент корреляции Пирсона составляет r = -0,323, что свидетельствует о наличии слабой обратной линейной связи между изучаемыми параметрами. Отрицательное направление корреляции указывает на то, что увеличение частоты нотчинга маточной артерии ассоциируется с уменьшением активности плода.

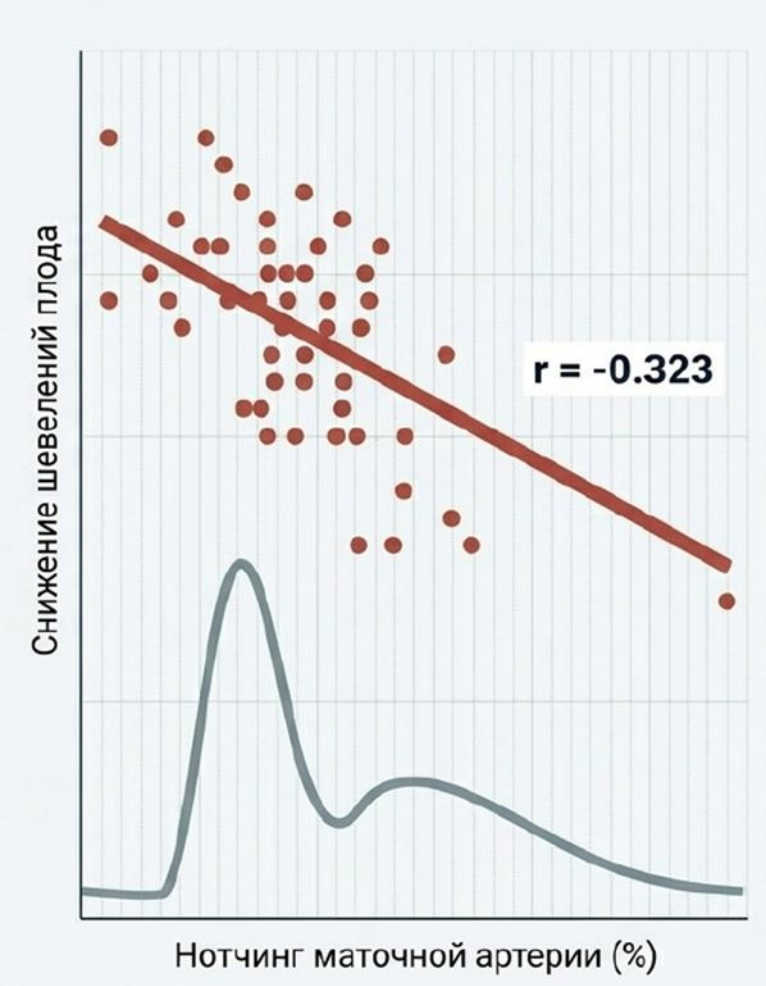


Рис. 2. **Параметры корреляционного анализа нотчинга маточной артерии и активности плода**

Отрицательный знак позволяет предположить, что прогрессирование маточно-плацентарной дисфункции, проявляющейся нотчингом, сопровождается угнетением двигательной активности плода, что может отражать развитие хронической гипоксии. Полученный коэффициент r = -0,323 может рассматриваться как предварительное подтверждение клинической взаимосвязи между ухудшением маточного кровотока и снижением фетальной активности.

На рисунке 3 представлена лепестковая диаграмма, демонстрирующая нормализован-

ные по min-max значения пяти ключевых параметров риска неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с COVID-19 в зависимости от фенотипа заболевания. Параметры включают сниженную вариабельность сердечного ритма плода по КТГ, снижение шевелений плода, потребность в госпитализации в ОРИТ, дефицит биофизического профиля плода и укорочение шейки матки. Диаграмма наглядно иллюстрирует, что эндотелиально-коагуляционный фенотип характеризуется максимальными значениями риска по всем пяти параметрам, занимая наибольшую площадь на диаграмме. Гипоксически-адаптивный фенотип, напротив, имеет минимальные риски по большинству показателей, а воспалительно-цитокиновый фенотип занимает промежуточное положение. У эндотелиально-коагуляционного фенотипа наиболее выражены риски по параметрам «укорочение шейки матки» и «потребность в ОРИТ», которые достигают почти максимальных нормализованных значений. Этот же фенотип демонстрирует высокие показатели сниженной вариабельности, дефицита ВРР и снижения шевелений плода.



Рис. 3. **Общие принципы оценки рисков в рамках исследования**

Обсуждение полученных результатов.

Проведённое исследование впервые представляет комплексную ультразвуковую и допплерометрическую характеристику функционального состояния плаценты и фето-плацентарного кровотока у беременных с COVID-19 в зависимости от высоты проживания (высокогорье vs низкогорье) и патогенетического фенотипа заболевания. Полученные данные свидетельствуют о наличии существенных высот-зависимых и фенотип-зависимых различий в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамике, что имеет важное значение для понимания патогенеза плацентарной дисфункции при COVID-19 и разработки персонализированных подходов к мониторингу и акушерской тактике.

В условиях высокогорья у беременных с COVID-19 мы зафиксировали статистически значимое ухудшение всех изученных параметров фето-плацентарного кровотока по сравнению с низкогорьем. Повышение индексов резистентности маточных артерий (UtA RI: 0,63±0,006 против 0,54±0,005), частоты нотчинга (23,08± 0,744% против 14,65±0,426%) и снижение волюметрического маточного кровотока (1261, 53±23,046 мл/мин против 1747,60±20,348) свидетельствуют о значительном увеличении сосудистого сопротивления в маточно-плацентарном бассейне у жительниц высокогорья. Эти изменения согласуются с литературными данными о том, что хроническая гипобарическая гипоксия у беременных приводит к компенсаторной вазоконстрикции в маточных артериях, которая, однако, может быть недостаточной для адекватной оксигенации плода [8, 21].

Особого внимания заслуживают морфологические изменения плаценты в высокогорье: увеличение толщины (46,00±0,493 мм против 31,51±0,348 мм), повышение частоты плацентарных «озёр» (27,62±0,884% против 14,14±0,386%) и кальцинатов (17,4±0,472% против 9,72± 0,299%), а также снижение 3D-перфузионного индекса (18,14±0,281 против 24,63±0,353). Эти данные согласуются с патоморфологическими исследованиями, выявившими признаки материнской и плодовой сосудистой мальперфузии в плацентах от COVID-19-положительных женщин, включая инфаркты, децидуальную васкулопатию и тромбоз фетальных сосудов [4, 17]. Увеличение толщины плаценты при снижении её объёма и перфузионного индекса может отражать компенсаторную гипертрофию ворсин в ответ на хроническую гипоксию, однако эта компенсация оказывается неполноценной, что подтверждается снижением оценочной массы плода (2163,28±23,45 г против 2673,93±21,13 г) и повышением частоты ЗВУР (20,17±0,436% против 11,05±0,289%).

Наши данные о снижении CPR в высокогорье (1,18±0,015 против 1,47±0,015) и повышении частоты централизации кровообращения плода (19,52±0,547% против 9,20±0,308%) свидетельствуют о развитии компенсаторной «централизации» кровотока — перераспределении в пользу головного мозга за счёт вазоконстрикции в периферических сосудах, что является классическим признаком хронической гипоксии плода [16]. Частота снижения CPR <1,0 в высокогорье достигла 24,21±0,895% против 10,50±0,427% в низкогорье, что указывает на высокий риск неблагоприятных перинатальных исходов у жительниц высокогорья с COVID-19.

Наиболее важным результатом нашего исследования является выявление выраженных фенотип-зависимых различий в параметрах фето-плацентарного кровотока. Эндотелиально-коагуляционный фенотип, характеризующийся гиперкоагуляцией, эндотелиальной дисфункцией и дисбалансом ренин-ангиотензиновой системы, ассоциировался с наиболее тяжёлыми нарушениями плацентарной перфузии как в высокогорье, так и в низкогорье. У пациенток этого фенотипа зафиксированы максимальные индексы резистентности маточных артерий (UtA RI 0,73±0,017), частота нотчинга (38,72±0,755%), частота плацентарных «озёр» (45,11±0,991%) и кальцинатов (24,44±0,723%), минимальные волюметрический маточный кровоток (917,06± 18,41 мл/мин) и 3D-перфузионный индекс (14,69 ±0,303).

Особенно показательным является снижение CPR до 0,99±0,016 у пациенток с эндотелиально-коагуляционным фенотипом в высокогорье, что свидетельствует о критическом нарушении плодово-плацентарной гемодинамики. Частота задержки роста плода (EFW<10%) в этой группе достигала 28,59±0,541%, что значительно превышало показатели при воспалительно-цитокиновом (15,13±0,316%) и гипоксически-адаптивном (17,67±0,432%) фенотипах. Эти данные согласуются с литературой о том, что COVID-индуцированная коагулопатия, характеризующаяся гиперкоагуляцией и эндотелиальной дисфункцией, приводит к микротромбозам в плацентарном бассейне и нарушению маточно-плацентарной перфузии [6, 9].

Патофизиологическим механизмом этих нарушений, по-видимому, является дисбаланс ренин-ангиотензиновой системы с подавлением защитного звена ACE2/Ang (1–7) и активацией классической оси Ang II, что приводит к вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции [7, 18]. В наших предыдущих исследованиях мы показали, что у пациенток с эндотелиально-коагуляционным фенотипом уровень ACE2 снижен до 0,52±0,057 пг/мл, а Ang II повышен до 2,29±0,045 пг/мл, что создаёт условия для тромботической микроангиопатии в плаценте.

Гипоксически-адаптивный фенотип, напротив, характеризовался наиболее благоприятными показателями фето-плацентарного кровотока: наименьшее сосудистое сопротивление маточных артерий (UtA PI 1,18±0,015, UtA RI 0,55±0,014), минимальная частота нотчинга (14,15±0,411%) и плацентарных нарушений, наибольший маточный кровоток (1662,74±30,19 мл/мин), максимальная масса плода (2244,19± 28,96 г) и церебро-плацентарное отношение (CPR 1,37±0,023). Эти данные подтверждают нашу гипотезу о том, что гипоксически-адаптивный фенотип характеризуется не только компенсаторным эритроцитозом, но и сохранной ан-

тиоксидантной защитой и отсутствием генерализованной эндотелиальной дисфункции, что обеспечивает более благоприятное состояние фето-плацентарной системы.

Выявленные нами различия имеют прямое практическое значение для мониторинга беременных с COVID-19. Беременные с эндотелиально-коагуляционным фенотипом, особенно проживающие в высокогорье, являются группой наивысшего риска развития плацентарной недостаточности и неблагоприятных перинатальных исходов. Им показан усиленный ультразвуковой и допплерометрический мониторинг (не реже 1 раза в 7–10 дней) с обязательной оценкой CPR и биофизического профиля плода. При снижении CPR <1,0 и/или БПП <8 баллов следует ставить вопрос о досрочном родоразрешении путём кесарева сечения, особенно при сроке гестации более 34 недель.

Воспалительно-цитокиновый фенотип, характеризующийся системным воспалением и цитокиновым штормом, занимает промежуточное положение по выраженности плацентарных нарушений. У этих пациенток, несмотря на высокий уровень провоспалительных цитокинов, плацентарная перфузия страдает в меньшей степени, чем при эндотелиально-коагуляционном фенотипе, что, вероятно, связано с отсутствием выраженной гиперкоагуляции и тромботической микроангиопатии. Однако системное воспаление само по себе может оказывать повреждающее действие на плаценту, что требует динамического наблюдения.

Гипоксически-адаптивный фенотип характеризуется относительно сохранной плацентарной функцией, несмотря на наличие гипоксемии у матери. Это подчёркивает важность дифференцированного подхода: пациентам этого фенотипа не требуется агрессивная антикоагулянтная терапия, однако необходим мониторинг гипоксии и своевременная респираторная поддержка.

Установленная нами обратная корреляционная связь между частотой нотчинга маточных артерий и шевелениями плода (r=-0,323) подтверждает клиническую значимость допплерометрических нарушений. Нотчинг маточных артерий является маркером нарушения инвазии трофобласта и повышения сосудистого сопротивления в маточно-плацентарном бассейне, что приводит к снижению доставки кислорода и питательных веществ к плоду и, как следствие, к угнетению его двигательной активности. Эта взаимосвязь согласуется с литературными данными о том, что нарушения маточно-плацентарного кровотока являются предикторами неблагоприятных перинатальных исходов [10, 21].

К ограничениям нашего исследования можно отнести использование условных единиц для некоторых показателей, что затрудняет прямое сравнение с абсолютными значениями из других исследований. Также следует отметить, что ультразвуковая оценка плаценты и допплерометрия проводились в динамике, однако длительность наблюдения различалась в зависимости от срока гестации и тяжести состояния пациенток. Отсутствовало долгосрочное наблюдение за потомством для оценки отдалённых последствий плацентарной дисфункции. Тем не менее, полученные данные вносят существенный вклад в понимание роли высотного фактора и патогенетических фенотипов в развитии плацентарной недостаточности при COVID-19 у беременных.

Заключение.

Функциональное состояние плаценты и фето-плацентарный кровоток у беременных с COVID-19 характеризуются выраженной высотзависимостью и фенотип-специфичностью. Хроническая гипобарическая гипоксия высокогорья приводит к значительному ухудшению маточно-плацентарной перфузии (повышение индексов резистентности, частоты нотчинга, снижение волюметрического кровотока и 3D-перфузионного индекса), морфологическим изменениям плаценты (утолщение, увеличение частоты «озёр» и кальцинатов) и снижению церебро-плацентарного отношения, что ассоциируется с более высокой частотой задержки внутриутробного роста плода.

Эндотелиально-коагуляционный фенотип является наиболее прогностически неблагоприятным, характеризуясь критическими нарушениями фето-плацентарного кровотока (CPR 0,99±0,016, частота ЗВУР 28,59±0,541%) и требующим усиленного мониторинга и раннего родоразрешения. Гипоксически-адаптивный фенотип, напротив, демонстрирует наиболее сохранную плацентарную функцию, что может объяснять его относительную перинатальную безопасность.

Полученные данные обосновывают необходимость фенотип- и высот-ориентированного подхода к ультразвуковому и допплерометрическому мониторингу беременных с COVID-19, а также к определению акушерской тактики. Разработанные принципы стратификации риска (рисунок 3.9.3.2) могут быть использованы для оптимизации ведения беременных с COVID-19 в различных климато-географических условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allotey J., Stallings E., Bonet M., et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2020. – Vol. 370. – P. m3320.

2. Аскеров А.А., Мамбетова Р.Т., Кожогельдиев К.Ж. Особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин, постоянно проживающих в условиях высокогорья Кыргызстана // Центральноазиатский медицинский журнал. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 45-50.

3. Аскеров А.А., Мамбетова Р.Т. Влияние высотной гипоксии на клинико-патогенетические фенотипы COVID-19 у беременных в Кыргызстане // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии. – 2021. – № 5. – С. 23-27.

4. Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in COVID-19 positive mothers // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2020. – Vol. 144, No. 11. – P. 1325-1330.

5. Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Vol. 218, No. 2S. – P. S745-S761.

6. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // Blood. – 2020. – Vol. 135, No. 23. – P. 2033-2040.

7. Ghadhanfar E., Alsalem A., Al-Kandari S., et al. The role of ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas1 axis in COVID-19 comorbidity and its effects on pregnancy // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, No. 15. – P. 8045.

8. Julian C.G., Wilson M.J., Lopez M., et al. Augmented uterine artery blood flow and oxygen delivery protect Andeans from altitude-associated reductions in fetal growth // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2009. – Vol. 296, No. 5. – P. R1564-R1575.

9. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147.

10. Krampl E., Lees C., Bland J.M., et al. Fetal biometry at 4300 m compared to sea level in the Andes // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2000. – Vol. 15, No. 1. – P. 9-15.

11. Linehan L., O'Donoghue K., Dineen S., et al. Placental pathology in COVID-19 positive pregnant women // Placenta. – 2020. – Vol. 101. – P. 185-187.

12. Menter T., Tzankov A., Bruder E. Impact of SARS-CoV-2/COVID-19 on the placenta // Der Pathologe. – 2021. – Vol. 42, No. 6. – P. 591-597.

13. Mirrakhimov A.E., Kerimbekova A.S., Muratali uulu K., et al. High-altitude residents and COVID-19: a systematic review // High Altitude Medicine & Biology. – 2021. – Vol. 22, No. 4. – P. 347-355.

14. Moore L.G. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives // American Journal of Physical Anthropology. – 1998. – Vol. 107, Suppl. 27. – P. 25-64.

15. Patanè L., Morotti D., Giunta M.R., et al. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 // American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. – 2020. – Vol. 2, No. 3. – P. 100145.

16. Postigo L., Heredia G., Illsley N.P., et al. Where the O2 goes to: preservation of human fetal oxygen delivery and consumption at high altitude // Journal of Physiology. – 2009. – Vol. 587, No. 3. – P. 693-708.

17. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., et al. Placental Pathology in COVID-19 // American Journal of Clinical Pathology. – 2020. – Vol. 154, No. 1. – P. 23-32.

18. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection // European Journal of Internal Medicine. – 2020. – Vol. 76. – P. 14-20.

19. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., et al. Pregnancy and COVID-19 // Physiological Reviews. – 2021. – Vol. 101, No. 1. – P. 303-318.

20. Zamudio S. High-altitude hypoxia and pregnancy // High Altitude Medicine & Biology. – 2005. – Vol. 6, No. 2. – P. 131-143.

21. Zamudio S., Post M., Caniggia I. High altitude and pregnancy: the impact of hypoxia on maternal and fetal adaptations // In: Hypoxia and the Circulation. – Springer, 2007. – P. 215-229.

22. Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374, No. 1. – P. 13-22.