

УДК 616-092

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13

И. З. ЧХАИДЗЕ¹, Д. А. ЛИОЗНОВ², Н. Н. ПЕТРИЩЕВ³,
Д. А. НИАУРИ¹

Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа

имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

E-mail: chkhaidze_j@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.08.21 г.; принята к печати 05.11.21 г.

Резюме

В обзоре рассмотрены некоторые физиологические особенности, отражающие гендерные различия в подверженности новой коронавирусной инфекции. Представлена актуальная информация о влиянии COVID-19 на течение беременности, перинатальные исходы. Освещены дискуссионные вопросы возможности вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 на основании анализа доступных литературных данных, рекомендаций международных профессиональных сообществ.

Ключевые слова: COVID-19, вирус SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, эндотелиит, беременность, роды

Для цитирования: Чхаидзе И. З., Лиознов Д. А., Петрищев Н. Н., Ниаури Д. А. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):4–13. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.

UDC 616-092

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13

I. Z. CHKHAI DZE¹, D. A. LIOZNOV², N. N. PETRISHCHEV³,
D. A. NIAURI¹

Systemic endotheliitis in terms of novel coronavirus infection COVID-19: gender-related and perinatal risks

¹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

7/9 Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

² WHO-Recognized National Influenza Centre (NIC), Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia

15/17, Professora Popova str., Petersburg, Russia, 197376

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: chkhaidze_j@mail.ru

Received 23.08.21; accepted 05.11.21

Summary

The review considers some physiological features that reflect gender differences in the susceptibility to a novel coronavirus infection. Up-to-date information on the impact of COVID-19 on the course of pregnancy and perinatal outcomes is presented. The debatable issues of the possibility of vertical transmission of the SARS-CoV-2 virus are highlighted based on the analysis of available literature data and recommendations of international professional communities.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 virus, coronavirus infection, endotheliitis, pregnancy, childbirth

For citation: Chkhaidze I. Z., Lioznov D. A., Petrishchev N. N., Niauri D. A. Systemic endotheliitis in terms of novel coronavirus infection COVID-19: gender-related and perinatal risks. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(4):4–13. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.

Введение

Глобальной проблемой здравоохранения остается объявленная 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения пандемия новой коронавирусной инфекции – COVID-19 (SARS-CoV-2). К августу 2021 г. COVID-19 в мире заболели более 203,9 млн человек, у 4,8 млн из них наступил летальный исход. В России заболели 6,5 млн человек, у 167,2 тысячи заболевание привело к летальному исходу [1].

Во всем мире активно изучаются важнейшие аспекты патогенеза, диагностики, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 попадает в клетки организма человека путем связывания шиповидного гликопротеина S (от англ. «spike» – «шип») – ключевого структурного белка коронавируса, расположенного на поверхности вируса, с экстрацеллюлярным доменом мембранной формы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2), при этом его аффинность превышает таковую вируса SARS-CoV [2]. Далее происходит интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают целевые органы и индуцируют развитие местного и системного воспалительного ответа [3, 4]. ACE2 является трансмембранным гликопротеином, ферментом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и играет ключевую роль в регуляции артериального давления. Протеин ACE2 катализирует расщепление ангиотензина II (Ang II) с образованием ангиотензина 1–7 (Ang 1–7). Вазоактивный пептид Ang II ответственен за системную вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона, Ang 1–7 – за вазодилатирующий, антипролиферативный и антифиброзный эффекты, стимулирует натрийурез и ингибирует активность воспалительного процесса [5, 6]. ACE2 преимущественно экспрессируется в альвеолоцитах (особенно в альвеолоцитах II типа – alveolar epithelial type II cells – АЕС II), клетках эндотелия, кардиомиоцитах, холангиоцитах печени, колоноцитах толстой кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, подвздошной и прямой кишки, проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря, что обуславливает характер поражения при инфекционном процессе [7].

Концепция COVID-19-эндотелиита

С начала 2020 г. появляются сообщения об особенностях течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с различными соматическими заболеваниями. В частности, о подверженности к COVID-19 лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что сопряжено с повышенным риском неблагоприятного исхода [8–11]. По результатам крупного метаанализа, объединившего данные 21 работы (47 344 пациентов), наиболее частым сопутствующим заболеванием стала артериальная гипертензия (АГ) (16 %), наряду с сахарным диабетом (СД) (8 %) [9].

У пациентов с тяжелыми формами течения COVID-19 была обнаружена статистически достоверная связь между выявлением микротромбов в легочных сосудах, нарушениями коагуляционного

баланса и поражением эндотелия сосудов [12–17]. Оставалось неясным, вызваны ли сосудистые нарушения при новой коронавирусной инфекции вовлечением эндотелиальных клеток в патологические процессы вследствие прямого воздействия вируса. При этом в исследованиях *in vitro* обнаружено, что SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать эндотелиальные клетки и перicytes, полученные из плюрипотентных стволовых клеток человека [18].

В апреле 2020 г. в журнале «Lancet» [19] опубликовано исследование швейцарских ученых, представивших прямые доказательства того, что вирус SARS-CoV-2 повреждает эндотелиальные клетки, вызывая своеобразный эндотелиит с последующим развитием полиорганной недостаточности. Были изучены клеточные структуры кровеносных сосудов трех погибших пациентов с COVID-19 при помощи электронной микроскопии. Посмертный гистологический анализ выявил следы вирусных включений в эндотелии с явлениями эндотелиита, скопление мононуклеарных клеток и апоптотических телец в эндотелиальных клетках капилляров почечных клубочков, миокарда, подслизистых сосудов тонкой кишки, легких, застойные явления в системе микрососудов различных органов. Таким образом, доказано наличие прямой вирусной инфекции эндотелиальных клеток и диффузного воспаления эндотелия. Вирус использует рецептор ACE2, экспрессируемый пневмоцитами в эпителиальной альвеолярной выстилке, тем самым вызывая повреждение легких. Этот рецептор также широко экспрессируется на эндотелиальных клетках. Было высказано предположение о прямом инфицировании эндотелия и его иммуноопосредованном повреждении, что может привести к широко распространенной эндотелиальной дисфункции [19]. Одним из проявлений повреждения эндотелия является индукция апоптоза и пироптоза (воспалительная форма запрограммированной некротической гибели клеток) у пациентов с COVID-19. Данная гипотеза подтверждена результатами последующих исследований больных, умерших от дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19 [20].

Одной из многочисленных особенностей COVID-19 является выраженная неспецифичность наблюдаемых поражений во многих системах и органах. В то же время развитие эндотелиальной дисфункции можно рассматривать как универсальный механизм, объединяющий разнообразные нарушения при новой коронавирусной инфекции. Концепция COVID-19-эндотелиита дает возможность объяснить системные изменения микроциркуляции в различных отделах сосудистой системы и их клинические последствия у больных COVID-19, обосновать патогенетическую терапию, направленную на стабилизацию эндотелия при одновременном подавлении репликации вируса. Особенно актуальной эта стратегия может быть для уязвимых групп пациентов с уже существующей эндотелиальной дисфункцией, связанной с курением, диабетом, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, гендерными особенностями, коррелирующими с неблагоприятными исходами COVID-19.

COVID-19 и гендерные различия

Среди факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19, наряду с некоторыми сопутствующими заболеваниями, выделяются такие демографические характеристики больных, как возраст и мужской пол [21]. Пожилые люди предрасположены к неадекватной реакции на инфекцию, запускающей гипертоспалительный каскад, который, по-видимому, физиологически неполностью контролируется [22, 23]. Необходимо учитывать, что у пожилых людей во многих случаях эндотелиальная функция может быть нарушена и без дополнительных влияний инфекционного процесса.

Что касается гендерного фактора, несмотря на большую вариативность подтвержденных случаев в разных странах, эпидемиологические данные четко доказывают, что у мужчин инфекция протекает тяжелее, чем у женщин. Анализ данных за первое полугодие 2020 г. по COVID-19 в Италии, Испании, Германии, Швейцарии, Бельгии и Норвегии показал, что среди всех возрастных групп старше 20 лет показатель летальности среди мужчин выше, чем среди женщин [24]. В когорте из 1099 госпитализированных больных COVID-19 в Ухане 42 % пациентов составляли женщины. Среди тяжелых случаев, потребовавших перевода в отделения интенсивной терапии, инвазивной вентиляции легких или закончившихся летальным исходом, мужчины составляли 68 % пациентов [25].

Международный консорциум по тяжелым острым респираторным инфекциям в проспективном обсервационном когортном исследовании с участием более 20 000 пациентов сообщил, что женщины составляли 40 % среди госпитализированных пациентов, при этом летальность среди них была на 20 % ниже, чем среди мужчин [24, 26].

Причина таких гендерных различий при COVID-19 остается не до конца ясной. Возможно, она связана с тем, что для лиц мужского пола характерен более высокий уровень экспрессии протеина ACE2 в альвеолоцитах II типа, чем у женщин [27]. В отношении эндотелиоцитов таких данных в литературе нет. Установлено, что в яичках и семенных пузырьках наблюдается высокая экспрессия ACE2, что может приводить к большей восприимчивости мужчин к COVID-19 [28]. Хотя возрастных или расовых различий в концентрации ACE2 в тканях организма человека исследователями не выявлено, риск смерти у мужчин и пожилых людей повышен. Это объясняют возрастными и функциональными особенностями механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, способностью SARS-CoV-2 вызывать «цитокиновый шторм», который приводит к иммунопатологическим нарушениям у пациентов с коронавирусной инфекцией. Установлено, что у женщин и у людей молодого возраста те клетки легочной ткани, которые экспрессировали ACE2 в большем количестве, легче инфицировались вирусом SARS-CoV, при этом клеток иммунной системы обнаруживалось меньше, чем в аналогичных тканях со средней экспрессией ACE2. Для пожилых лиц и лиц мужского пола характерна обратная зависимость – при высокой экс-

прессии ACE2 наблюдается рост числа иммунных клеток в легочной ткани. Это предполагает возможный чрезмерный иммунный ответ («цитокиновый шторм»), или иммунопатологическое повреждение у мужчин и пожилых людей с инфекцией, вызванной SARS-CoV или SARS-CoV-2 [28].

Тяжесть исходов COVID-19 может быть также обусловлена различиями гормонального статуса. В кавеолах мембраны эндотелиальных клеток присутствуют эстрогеновые рецепторы, активирующие эндотелиальную NO-синтазу с помощью процессов фосфорилирования через протеинкиназные каскады. Различия в реактивности сосудов на эстрогены частично зависят от уровня эстрогеновых рецепторов в стенке сосудов. Установлено, что число и активность эстрогеновых рецепторов в поздней постменопаузе у женщин снижены, что ведет к редукции влияния эстрогенов на кровеносные сосуды [29]. Эстрогенные гормоны регулируют функциональную активность эндотелия путем увеличения продукции вазодилаторов оксида азота (NO) и простаглицлина, уменьшения образования вазоконстриктора эндотелина-1 [30, 31], снижения экспрессии АПФ и рецептора I ангиотензина II [32]. Эстрогены предотвращают ремоделирование сосудистой стенки, препятствуя фиброзированию за счет снижения синтеза коллагена и эластина в гладкомышечных клетках. Кроме этого, эстрогены уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток, снижают экспрессию адгезивных молекул, способствующих прикреплению моноцитов к клеткам эндотелия, и хемокинов, которые участвуют в миграции моноцитов в субэндотелиальный слой [31].

Большая восприимчивость мужчин к SARS-CoV-2 может быть объяснена недостаточным воздействием эстрогенов, которые обладают эндотелийпротективным действием посредством нескольких механизмов: снижением окислительного стресса, модуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ослаблением клеточной системы эндотелин-1 [33]. Считают, что дефицит именно эстрогенов ассоциируется с повышением кардиоваскулярных рисков у мужчин. Возможно, это связано с тем, что эндотелий сосудов не имеет рецепторов к андрогенам, а взаимодействие осуществляется через эстрогеновые рецепторы после ароматизации тестостерона [34]. Предполагается, что действие эстрогенов осуществляется через эндотелийзависимую активацию K^+ -каналов и (или) ингибирование Ca^{2+} -каналов [35].

В последнее время широко обсуждаются негеномные эффекты эстрогенов, включающие в себя связывание с мембранными рецепторами или рецептор-независимые механизмы. К числу последних относится антиоксидантное действие эстрогенов [36]. Известно, что активация эстрогеновых рецепторов эндотелия увеличивает синтез NO и снижает продукцию активных форм кислорода, тем самым уменьшая оксидативный стресс [22, 23].

Половые стероиды являются мощными иммуномодуляторами, поэтому гендерные различия в уровнях эстрогенов, андрогенов и прогестерона могут влиять на характер иммунологической реактивности при COVID-19. Известно, что более выраженный

иммунный ответ на вирусную инфекцию обычно наблюдается у женщин по сравнению с мужчинами за счет продукции более высокого уровня циркулирующих иммуноглобулинов IgM и IgG [37]. Так, было доказано, что после вакцинации против таких вирусных инфекций, как грипп, корь, краснуха, эпидемический паротит, гепатит, зафиксированный уровень защитных антител у женщин был вдвое выше, чем у мужчин. Кроме того, уровень CD4⁺ Т-хелперов у женщин также выше по сравнению с мужчинами [38, 39].

Известно, что высокие физиологические концентрации 17β-эстрадиола подавляют продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов макрофагами, предотвращая миграцию нейтрофилов и моноцитов к зонам воспаления, реализуя таким образом противовоспалительное действие. Прогестерон также подавляет продукцию дендритными клетками и макрофагами провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и ИЛ-12. Высокие концентрации 17β-эстрадиола и прогестерона стимулируют продукцию CD4⁺ Т-хелперами противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, усиливают рост регуляторных Т-лимфоцитов – Т-клеток (T_{рег}-клеток), способствуя противовоспалительным ответам Th2-типа и иммунной толерантности против воспалительных цитокинов [38, 40, 41].

Таким образом, можно в известной степени условно говорить о «женском» – гормональноопосредованном – фенотипе эндотелия.

COVID-19 и перинатальные риски

С начала пандемии появлялись сообщения об особенностях течения новой коронавирусной инфекции в особой группе пациентов – беременных женщин. Данная категория пациентов была определена как уязвимая группа, которой рекомендовано применение дополнительных мер предосторожности по мере развития пандемии COVID-19 [42].

Уязвимость беременных к воздействию патогенных микроорганизмов и риски развития тяжелой инфекции объясняют физиологическими изменениями, свойственными периоду гестации, особенно в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах организма [36, 41, 43–48].

Физиологические иммунологические изменения в организме беременной приводят к преобразованию врожденных и адаптивных иммунных реакций из воспалительного фенотипа в противовоспалительный, подавляя реакции иммунного отторжения плода и способствуя пассивной передаче материнских антител к плоду. Эти эффекты в значительной степени опосредуются эстрадиолом и прогестероном [36, 44]. Повышенный уровень эстрадиола во время беременности подавляет некоторые цитотоксические и провоспалительные реакции иммунной системы, но при этом стимулирует продукцию антител В-клетками [41, 45]. Для беременности характерно усиление В-клеточного иммунного ответа с повышенной продукцией антител за счет стимуляции как эстрогенами, так и прогестероном [41, 45, 46].

Иммунотенезирующее действие прогестерона осуществляется посредством контроля продукции

цитокинов [47]. Данный эффект связывают со способностью прогестерона индуцировать Th1→Th2-переключение: сдвиг иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа (провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа (противовоспалительные цитокины – ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста-β). Следствием вышеописанного является формирование физиологической цитокин-опосредованной гестационной иммуносупрессии [36, 43].

При физиологически протекающей беременности в лимфоцитах периферической крови находятся рецепторы прогестерона, причем доля клеток, содержащих такие рецепторы, возрастает по мере увеличения срока гестации [48]. В присутствии достаточного количества прогестерона стимулируется синтез лимфоцитами прогестероноиндуцированного блокирующего фактора (PIBF – progesterone-induced blocking factor), который способствует дифференцировке CD4⁺ Т-клеток в Th2-клетки и секреции противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 [40, 45, 49]. Имеются данные, что витамин D, индуцируя прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, может регулировать иммунный ответ, а также продукцию цитокина ИЛ-6, которая, по-видимому, увеличивается при COVID-19 [50]. Таким образом, PIBF обеспечивает цитопротективный характер иммунного ответа, предотвращая воспалительные и вторичные тромботические реакции на трофобласт.

К настоящему времени имеется ограниченное количество данных противоречивого характера о влиянии новой коронавирусной инфекции на беременных и новорожденных детей [51–55]. Ряд публикаций свидетельствовали о равноценном течении COVID-19 у беременных с общей популяцией взрослых людей [26, 52, 53, 55]. Согласно руководству Королевского колледжа акушеров и гинекологов (версия 13 от 19.02.2021 г.), проведенные в Великобритании исследования показывают, что у беременных женщин вероятность заражения SARS-CoV-2 не выше, чем у других здоровых взрослых, но они имеют несколько повышенный риск тяжелого течения COVID-19, особенно в III триместре беременности [53, 54]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) также отмечает [55], что риск инфицирования беременных не отличается от такового для общей популяции взрослых людей.

Вместе с тем, согласно данным Агентства общественного здравоохранения Швеции [56], риск госпитализации в отделения интенсивной терапии у беременных и родильниц с лабораторно подтвержденным COVID-19 выше по сравнению с небеременными женщинами аналогичного возраста. Частота случаев, требующих интенсивной терапии при лабораторно подтвержденном инфицировании SARS-CoV-2, составила 14,4 на 100 000 (95 % ДИ 7,3–23,4) беременных/родильниц и 2,5 на 100 000 (95 % ДИ 1,8–3,5) небеременных женщин аналогичного возраста.

В январе 2021 г. американские ученые [57] опубликовали результаты крупного исследования, в

котором сравнивали исходы для беременных с подтвержденным COVID-19 и без него. Ретроспективно проанализирована база данных, охватывающая около 20 % населения США. Из 406 466 беременных, госпитализированных с апреля по ноябрь 2020 г. в связи с родами, 6380 (1,6 %) были инфицированы SARS-CoV-2. Материнская смертность оказалась значительно выше у беременных с COVID-19 (141 смерть на 100 000 женщин, 95 % ДИ 65–268), чем у неинфицированных беременных (5 смертей на 100 000 женщин, 95 % ДИ 3,1–7,7).

Российскими учеными [58, 59] проведен анализ оперативной информации по COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц Сибири и Дальнего Востока в период с 11 марта по 25 декабря 2020 г. Зарегистрировано 8485 случаев заболевания COVID-19. При этом показатель заболеваемости был в 3,0 раза выше, чем среди населения в целом: 5933,2 против 1960,8 на 100 тысяч человек. У 27,4 % матерей SARS-CoV-2-инфекция протекала бессимптомно; у 52,7 % – в легкой форме; у 16,6 % – в среднетяжелой, у 2,5 % – в тяжелой, у 0,5 % – в крайне тяжелой. Беременных чаще госпитализировали в отделения реанимации и интенсивной терапии, чем пациентов общей популяции (3,57 против 2,24 %; $p < 0,001$), а инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) применяли реже (0,48 % против 1,05 %; $p < 0,001$). Родоразрешены 27,97 % (2373) пациенток. Преждевременных родов было 18,3 %, кесаревых сечений – 42,0 %, оперативных влагалищных родов – 0,2 %. Умерли 12 (0,14 %) матерей с COVID-19 (в общей популяции 1,95 % заболевших; $p < 0,001$). Показатель материнской смертности составил 505,69 на 100 тыс. живорожденных. Зарегистрировано 37 (1,54 %) случаев перинатальных потерь: мертворождений – 31 (1,29 %), ранней неонатальной смертности – 6 (0,25 %). Выявлено 148 (6,2 %) SARS-CoV-2-положительных новорожденных. Исследователи заключили, что заболеваемость COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока выше, чем в общей популяции, но заболевание характеризуется меньшей потребностью в инвазивной ИВЛ и более низким показателем летальности. У пациенток с COVID-19 выше, чем в популяции, частота преждевременных родов и операций кесарева сечения. Выявление РНК SARS-CoV-2 у новорожденных позволяет предполагать возможность вертикальной передачи инфекции [58, 59].

Имеющиеся на данное время сведения о возможной вертикальной передаче новой коронавирусной инфекции от матери к плоду также противоречивы.

Так, в феврале 2020 г. Н. Chen et al. [60] опубликовали в журнале «Lancet» ретроспективный анализ течения инфекции у 9 беременных женщин с лабораторно подтвержденной пневмонией COVID-19, госпитализированных в больницу Уханьского университета с 20 по 31 января 2020 г. Заболевание у беременных протекало без существенных особенностей. Чаще всего отмечались гипертермия (у 7 беременных), кашель (4), миалгия (3) и боль в горле (2) [54]. Все пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения в III триместре беременности. Неонатальной асфиксии не наблюдалось, оценка новорожденных по шкале

Апгар составила 8–9 баллов. Оценку вертикальной передачи вирусной инфекции от матери к плоду проводили путем тестирования на наличие SARS-CoV-2 в амниотической жидкости, пуповинной крови, образцах мазков из носоглотки новорожденных и грудного молока матерей у 6 пациентов из 9. Все образцы были отрицательными. Результаты, полученные в этой небольшой группе случаев, свидетельствовали об отсутствии доказательств вертикальной передачи вируса при наличии COVID-19-пневмонии на поздних сроках беременности.

В то же время Н. Zhu et al. (2020) [61] опубликовали результаты ретроспективного анализа перинатальных исходов у 9 матерей с подтвержденной пневмонией COVID-19, родивших 10 новорожденных. У всех детей получены отрицательные ПЦР-тесты на SARS-CoV-2 в отделяемом из носоглотки, взятые с 1-го по 9-й день жизни. Один ребенок погиб вследствие полиорганной недостаточности. Исследователи заключили, что, несмотря на отсутствие подтверждений вертикальной передачи SARS-CoV-2, перинатальная инфекция COVID-19 может оказывать неблагоприятное воздействие на новорожденных, вызывая преждевременные роды, респираторный дистресс-синдром плода, тромбоцитопению, сопровождающуюся нарушением функции печени, и даже смерть.

Исследования L. Zhang et al. (2020) [62] также не доказали внутриутробное заражение коронавирусной инфекцией 46 новорожденных, получив отрицательные результаты тестирования амниотической жидкости, пуповинной крови, грудного молока и отделяемого мочеполовых органов матери за весь период наблюдения в стационаре.

Данные систематического обзора публикаций F. Elshafeey et al. (2020) [63], включающего в себя 33 исследования (385 беременных с COVID-19), свидетельствуют о более легком течении COVID-19 у беременных (95,6 %), меньшей частоте развития критических форм болезни (0,8 %). Материнская летальность составила 0,26 %. У 4 (1,6 %) из 256 новорожденных выявлены положительные ПЦР-тесты на SARS-CoV-2, диагностирована легкая форма заболевания, все они впоследствии выздоровели. При этом пробы пуповинной крови и амниотической жидкости были отрицательными. Тяжелая форма заболевания, потребовавшая перевода ребенка в отделение интенсивной терапии, отмечена у 8 (3,1 %) новорожденных. Трое детей погибли – 2 из них антенатально, 1 ребенок – в неонатальном периоде.

Согласно результатам исследования, новая коронавирусная инфекция во время беременности имеет клиническую картину и тяжесть, сходную с таковой у небеременных взрослых, несмотря на физиологические и иммунологические изменения, связанные с беременностью. Известно, что прогестерон и хорионический гонадотропин человека ингибируют Th1-провоспалительный путь активации иммунной системы путем снижения уровня ФНО- α [64]. Ученые предположили, что подобная модуляция функций иммунной системы может играть значительную протективную роль в отношении развития синдрома

«цитокинового шторма» и связанных с ним осложнений [63].

К. Diriba et al. (2020) [65] представили систематический обзор, направленный на оценку влияния коронавирусной инфекции на беременность и возможности вертикальной передачи. В анализ были включены только опубликованные статьи с полностью доступными данными о беременных женщинах, инфицированных SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Из 879 рассмотренных статей в обзор включены 39 исследований с участием 1316 беременных женщин. Наиболее распространенными клиническими признаками были лихорадка, кашель и миалгия (30–97 %), лабораторными данными – лимфоцитопения и нарастание С-реактивного белка (55–100 %). Частота преждевременных родов составила 14,3 %. В отделения интенсивной терапии госпитализированы 31,3 % беременных, 2,7 % из них погибли. Дистресс-синдром наблюдался у 26,5 % плодов, неонатальная асфиксия – у 1,4 %. Уровень перинатальной смертности составил 2,2 %. Ни в одном из исследований данного обзора не сообщалось о случаях вертикальной передачи SARS-CoV-2.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2020 г.) [66] также отмечает, что передача SARS-CoV-2 от матери плоду во время беременности маловероятна, но после рождения ребенок может быть инфицирован вследствие контакта с SARS-CoV-2-положительным человеком [49]. Однако, по данным крупномасштабного исследования 2021 г., включившего в себя 10 000 беременных женщин (121 исследование) и 128 176 небеременных пациенток (228 исследований), частота вертикальной передачи составила 5,3 % (1,3–16). Выделение SARS-CoV-2 из плаценты зарегистрировано в 12 % случаев, из пуповины – в 6 %, из амниотической жидкости – в 5,6 %, из грудного молока – в 5,0 %, из вагинального секрета – в 4,6 % наблюдений.

Клинические проявления COVID-19 были схожими в группах беременных и небеременных женщин. Наиболее распространенными симптомами были лихорадка (беременные – 75,5 %; небеременные – 74 %) и кашель (48,5 и 53,5 % соответственно). Наиболее распространенной сопутствующей патологией у беременных пациенток являлся сахарный диабет (18 %), а у небеременных – артериальная гипертензия (21 %). Частота преждевременных родов у беременных с COVID-19 составила 25 %. Наиболее частое послеродовое осложнение – кровотечение (54,5 %). Сравнение исходов беременности показал, что у беременных с COVID-19 значительно выше частота кесарева сечения (ОШ=3; 95 % ДИ=2–5), рождения детей с низкой массой тела (ОШ=9; 95 % ДИ=2,4–30) и преждевременных родов (ОШ = 2,5; 95 % ДИ=1,5–3,5), чем без COVID-19. Материнская летальность составила 0,14–2,7 %. Среди перинатальных исходов наиболее часто регистрировались дистресс-синдром плода (26,5–30,0 %), низкая масса тела при рождении (25,0 %), асфиксия новорожденных (1,4 %). Перинатальная летальность составила 0,35–2,2 % [66].

Роль плацентарного барьера в вероятном инфицировании плода SARS-CoV-2 в настоящее время

мало изучена. В возможную вертикальную передачу вирусов могут быть вовлечены ряд потенциальных механизмов [67], включая:

- прямое повреждение ворсинчатого дерева с вовлечением защитного слоя синцитиотрофобласта;
- распространение от инфицированного вирусом материнского эндотелия к вневорсинчатому трофобласту;
- миграцию инфицированных материнских иммунных клеток через синцитиотрофобласт или парацеллюлярный/трансклеточный транспорт в капилляры плода;
- восходящую инфекцию из влагалища.

С целью изучения восприимчивости клеток плаценты к SARS-CoV-2 проведен ряд исследований. Так, Н. Zeng et al. (2020) [64] сообщили о низкой экспрессии ACE2 практически во всех клетках плацентарного барьера, предположив, что плацента не имеет восприимчивых к вирусу клеток. Напротив, М. Li et al. (2020) [68] заявили о высокой экспрессии ACE2 в периваскулярных клетках децидуальной оболочки, стромальных клетках, синцитио- и цитотрофобласте, а также в клетках сердца, легких и печени плода. Наиболее часто у беременных с COVID-19 в плаценте выявлялись сосудистые нарушения: децидуальная васкулопатия, ускоренное созревание и дистальная гипоплазия ворсин, а также отложения периворсинкового фибрина, межворсинковые тромбы и инфаркты ворсин.

А. Lu-Culligan et al. (2021) [69] обнаружили ACE2 методом иммуногистохимии в клетках синцитиотрофобласта на ранних сроках беременности и отметили его низкую экспрессию при доношенном сроке беременности, что позволило ученым предположить, что низкая экспрессия ACE2 может защитить плаценту от вирусной инфекции.

А. L. Hsu et al. (2021) [70] представили клинический случай COVID-19 у повторнородящей, у которой с использованием специфических моноклональных антител при иммуногистохимическом исследовании обнаружен антиген SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках ворсинок хориона, а также в клетках трофобласта.

В. A. Weatherbee et al. (2020) [71] исследовали эмбрионы человека до стадии гастрюляции, чтобы определить паттерны экспрессии генов ACE2, кодирующих рецептор SARS-CoV-2, и TMPRSS2, кодирующих трансмембранную протеазу серин 2, которая расщепляет как вирусный спайковый белок, так и рецептор ACE2. Обнаружено, что ACE2 экспрессируется в децидуальных стромальных и периваскулярных клетках в I триместре беременности, а также в ворсинчатом цито- и синцитиотрофобластах на поздних сроках гестации. Был обнаружен низкий уровень экспрессии ACE2 в популяциях плацентарных и децидуальных клеток, экспрессия ACE2 и коэкспрессия TMPRSS2 в трофобласте. Экспрессия ACE2 и TMPRSS2 в этих тканях указывает на возможность вертикальной передачи вируса и диктует необходимость дальнейшего изучения вопроса для понимания потенциальных рисков для имплантации, плацентации и, в конечном итоге, здоровья плода.

Одним из доказательств системного характера эндотелиита при новой коронавирусной инфекции является обнаружение изменений в эндотелии сосудов плаценты.

A. Flores-Pliego et al. (2021) [72] проанализировали влияние COVID-19 на эндотелий плаценты, изучая с помощью иммунофлуоресценции экспрессию фактора фон Виллебранда (vWf), клаудина-5 и кадгерина эндотелия сосудов (VE) в децидуальной оболочке и ворсинках хориона плаценты у беременных женщин с легким и тяжелым течением COVID-19. Результаты исследований показали, что экспрессия vWf увеличивается в эндотелии децидуальной оболочки и ворсин хориона плаценты, полученной от женщин с COVID-19, причем в тяжелых случаях экспрессия выше [72, 73]. Выявлено снижение экспрессии клаудина-5 и VE-кадгерина в децидуальной оболочке и ворсинках хориона плаценты у женщин с тяжелой формой COVID-19, в отличие от женщин с легкой формой заболевания. При гистологических исследованиях плацент обнаружены тромбоз, инфаркты и ремоделирование сосудистой стенки, что подтверждает пагубное влияние COVID-19 на сосуды плаценты. Результаты проведенных исследований дают возможность предполагать, что при новой коронавирусной инфекции наблюдается дисфункция эндотелия сосудов плаценты с возможным развитием тромбоза, и при этом прослеживается зависимость изменений эндотелия от тяжести заболевания [72, 73].

Как известно, белок клеточной адгезии эндотелия сосудов VE-кадгерин играет важную роль в поддержании целостности эндотелиального барьера [74]. В контексте инфекции SARS-CoV-2 стимуляция IL-1 может снижать уровень VE-кадгерина и, таким образом, влиять на целостность эндотелия, что приводит к повышению его проницаемости [74]. Кроме того, поступление SARS-CoV-2 через ACE2 индуцирует пониженную регуляцию экспрессии мембраносвязанного ACE2, что, в свою очередь, может косвенно активировать калликреин-кининовую систему и, в конечном итоге, привести к увеличению проницаемости сосудов. Повышенная проницаемость сосудов может способствовать экстравазации и накоплению жидкостей, белков и различных воспалительных факторов в альвеолярном пространстве и влиять на функцию оксигенации [75]. Это открытие напрямую связывает повреждение эндотелия с повышением проницаемости капилляров и обострением острого респираторного дистресс-синдрома взрослых при COVID-19 [74, 75]. Однако данных по гендерным отличиям в экспрессии VE-кадгерина не обнаружено.

Новые данные, включающие в себя гистопатологические исследования, подчеркивают решающую роль эндотелиальных клеток в дисфункции микроциркуляции, иммунотромбозе и воспалении при тяжелом течении COVID-19 [17, 73]. Проведенные гистопатологические исследования свидетельствуют о прямом вирусном инфицировании эндотелиальных клеток, развитии эндотелиита с диффузным эндотелиальным воспалением, а также микро- и макрососудистых тромбозов как в венозном, так и в артериальном кровотоке. Эндотелиит, вызванный

SARS-CoV-2, может объяснить системные нарушения микроциркуляции в различных органах и тканях пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Исследования, посвященные дисфункции эндотелия у пациентов с COVID-19, необходимы для расшифровки вклада эндотелия в развитие тяжелой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и дисфункции органов, а также для определения возможных путей патогенетической терапии.

Таким образом, имеющиеся на сегодня научные и клинические данные относительно новой коронавирусной инфекции COVID-19 достаточно противоречивы для полноценной оценки перинатальных рисков при инфицировании. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения различных аспектов патогенеза заболевания, способных влиять на перинатальный исход.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 15.08.2021). [WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed: 15.08.2021).]
2. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457–460. Doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
3. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 // *Viruses.* 2020;12(4):372. Doi: 10.3390/v12040372.
4. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection - a review of immune changes in patients with viral pneumonia // *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–732. Doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
5. Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models // *Neurochem Res.* 2019;44(6):1323–1329. Doi: 10.1007/s11064-018-2679-4.
6. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases // *Circ J.* 2013;77(2):301–308. Doi: 10.1253/circj.cj-12-1544.
7. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):135–140. Doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
9. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, Wu Y, Sun L, Xu Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis // *J Clin Virol.* 2020;(127):104371. Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104371.
10. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531–538. Doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.

11. Коростовцева Л. С., Ротарь О. П., Конради А. О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? // *Артериальная гипертензия*. – 2020. – № 26(2). – С. 124–132. [Korostovtseva LS, Rotar OP, Konradi AO. COVID 19: what are the risks in hypertensive patients? // *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):124–132. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.
12. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past // *J Clin Virol*. 2020;(127):104362. Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
13. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, Liu X-H, Zhu C-L. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection // *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116–1120. Doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
14. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation // *Blood Adv*. 2020;4(12):2850. Doi: 10.1182/bloodadvances.202002197.
15. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. Doi: 10.1111/jth.14817.
16. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia // *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):786–787. Doi: 10.1111/jth.14781.
17. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection // *Crit Care*. 2020;24(1):353. Doi: 10.1186/s13054-020-03062-7.
18. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Del Pozo CH, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A, Penninger JM. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2 // *Cell*. 2020;181(4):905–913.e7. Doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
19. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, AnderMatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *The Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
20. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128. Doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention // *JAMA – J Am Med Assoc*. 2020;(323):1239–1242. Doi: 10.1001/jama.2020.2648.
22. Lara PC, Macías-Verde D, Burgos-Burgos J. Age-induced NLRP3 Inflammasome Over-activation Increases Lethality of SARS-CoV-2 Pneumonia in Elderly Patients // *Aging Dis*. 2020;11(4):756–762. Doi: 10.14336/AD.2020.0601.
23. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): пособие для врачей / под ред. М. П. Костинова. – М.: Грунна МДВ, 2020. – С. 112. [Osnovy immunoreabilitacii pri novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19): posobie dlya vrachej / pod red. M. P. Kostinova. Moscow, Gruppa MDV, 2020:112. (In Russ.)].
24. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes // *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):442–447. Doi: 10.1038/s41577-020-0348-8.
25. Guan WJ, Ni Z-Y, Hu Y, Liang WH, Ou C-Q, He J-X, Liu L, Shan H, Lei C-L, Hui DSC, Du B, Li L-J, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-C, Tang C-L, Wang T, Chen P-Y, Xiang J, Li S-Y, Wang J-L, Liang Z-J, Peng Y-X, Wei L, Liu Y, Hu Y-H, Peng P, Wang J-M, Liu J-Y, Chen Z, Li G, Zheng Z-J, Qiu S-Q, Luo J, Ye C-J, Zhu S-Y, Zhong N-S. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
26. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw P Jm, Baillie JK. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study // *BMJ*. 2020;(369):1985. Doi: 10.1136/bmj.m1985.
27. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence // *J Med Virol*. 2020;92(6):548–551. Doi: 10.1002/jmv.25722.
28. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues // *Infect. Dis. Poverty*. 2020;9(1):45. Doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
29. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA* 2007;297(13):1465–1477. Doi: 10.1001/jama.297.13.1465.
30. Miller VM, Duckles SP. Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications // *Pharmacol. Rev*. 2008;60(2):210–241. Doi: 10.1124/pr.107.08002.
31. Koh KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation // *Cardiovasc. Res*. 2002;55(4):714–726. Doi: 10.1016/s0008-6363(02)00487-x.
32. Aroor AR, DeMarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, Sowers JR. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013;(4):161. Doi: 10.3389/fendo.2013.00161.
33. Gohar EY, Pollock DM. Sex-specific contributions of endothelin to hypertension // *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(7):58. Doi: 10.1007/s11906-018-0856-0.
34. Campelo AE, Cutini PH, Massheimer VL. Cellular actions of testosterone in vascular cells: mechanism independent of aromatization to estradiol // *Steroids*. 2012;77(11):1033–1040. Doi: 10.1016/j.steroids.2012.05.008.
35. White RE, Han G, Maunz M, Dimitropoulou C, El-Mowafy AM, Barlow RS, Catravas JD, Snead C, Carrier GO, Zhu S, Yu X. Endothelium-independent effect of estrogen on Ca²⁺-activated K⁺ channels in human coronary artery smooth muscle cells // *Cardiovasc. Res*. 2002;53(3):650–661. Doi: 10.1016/s0008-6363(01)00428-x.
36. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19 // *Physiol Reviews*. 2021;101(1):303–318. Doi: 10.1152/physrev.00024.2020.
37. Alghamdi IG., Hussain II, Almalki SS, Alghamdi MS, Alghamdi MM, El-Sheemy MA. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health // *Int J Gen Med*. 2014;(7):417–423. Doi: 10.2147/IJGM.S67061.

38. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):338–349. Doi: 10.1016/S1473-3099(10)70049-9.
39. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses // *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626–638. Doi: 10.1038/nri.2016.90.
40. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes // *Endocrinology*. 2020;161(9):127. Doi: 10.1210/endo/bqaa127.
41. Doria A, Iaccarino L, Arienti S, Ghirardello A, Zampieri S, Rampudda ME, Cutolo M, Tincani A, Todesco S. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases // *Reprod Toxicol*. 2006;22(2):234–241. Doi: 10.1016/j.reprotox.2006.04.001.
42. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Yinbo L, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–1207. Doi: 10.1056/NEJMoa2001316/NEJMoa2001316.
43. Адамян Л. В., Вечорко В. И., Коньшева О. В., Харченко Э. И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 70–77. [Adamyan LV, Vechorko VI, Konysheva OV, Kharchenko EI. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review) // *Problemy Reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(3):70–77. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/repro20212703170.
44. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity // *Immunol Res*. 2012;54(1–3):254–261. Doi: 10.1007/s12026-012-8303-9.
45. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation // *Endocr Rev*. 2007;28(5):521–574. Doi: 10.1210/er.2007-0001.
46. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis // *Horm Behav*. 2012;62(3):263–271. Doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.02.023.
47. Szekeres-Bartho J, Šučurović S, Mulac-Jerčević B. The Role of Extracellular Vesicles and PIBF in Embryo-Maternal Immune-Interactions // *Front Immunol*. 2018;(9):2890. Doi: 10.3389/fimmu.2018.02890.
48. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 62–64. [Sidelnikova VM. Miscarriage: the present view of the problem // *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-gynaecologist*. 2007;7(2):62–64. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 9512676.
49. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Jianping Z, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–2629. Doi: 10.1172/JCI137244.
50. Orrù B, Szekeres-Bartho J, Bizzarri M, Spiga AM, Unfer V. Inhibitory effects of Vitamin D on inflammation and IL-6 release. A further support for COVID-19 management? // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(15):8187–8193. Doi: 10.26355/eurrev_202008_22507.
51. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 4: метод. рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. 05.07.2021. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (дата обращения: 13.08.2021). [Organizaciya okazaniya medicinskoj pomoshchi beremennym, rozhenicam, rodil'nicom i novorozhdenным pri novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19». Versiya 4: metod. rekomendacii / Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 05.07.2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (accessed: 13.08.2021).
52. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis // *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):127–132. Doi: 10.2214/AJR.20.23072.
53. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 13 // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 19 Febr. 2021. 98 p. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-19-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v13.pdf> (accessed: 14.08.2021).
54. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study // *BMJ* 2020;369:m2107. Doi: 10.1136/bmj.m2107.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy and breast-feeding. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breast-feeding.html> (accessed: 13.08.2021).
56. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):819–822. Doi: 10.1111/aogs.13901.
57. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, Solomon SD. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19 // *JAMA Intern Med*. 2021;181(5):714–717. Doi: 10.1001/jamainternmed.2020.9241.
58. 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. – Т. 22, № 5. – С. 6–11. [Belokrinitskaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S., Shifman E.M. Dynamics of the epidemic process and the course of the COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts // *Gynecology*. 2020;22(5):6–11. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/20795696.2020.5.200439.
59. Белокриницкая Т. Е., Артымук Н. В., Филиппов О. С., Фролова Н. И. 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. [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East // *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(2):48–54. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/aig.2021.2.48-54.
60. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *Lancet*. 2020;395(10226):809–815. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

61. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51–60. Doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
62. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, Tian JH, Dong L, Hu RH. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020;55(3):166–171. Doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111.
63. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farag N, Mahdy S, Sabbour M, Gebril S, Nasser M, Kamel M, Amir A, Emara MM, Nabhan A. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth // *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):47–52. Doi: 10.1002/ijgo.13182.
64. Zheng QL, Duan T, Jin LP. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal-fetal interface // *Reprod Dev Med.* 2020;4(1):7–10. Doi: 10.4103/2096-2924.278679.
65. 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;25(1):39. Doi: 10.1186/s40001-020-00439-w.
66. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, Basirjafari S, Mohammadi M, Rasmussen-Ivey C, Razizadeh MH, Nouri-Vaskeh M, Zarei M. 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:e2208. DOI: 10.1002/rmv.2208.
67. Poon LC, Yang H, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar H, McIntyre HD, Kihara AB, Ayres-de-Campos D, Ferrazzi EM, Di Renzo GC, Hod M. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals // *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(3):273–286. Doi: 10.1002/ijgo.13156.
68. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study // *PLoS One.* 2020;15(4):E0230295. Doi: 10.1371/journal.pone.0230295.
69. Lu-Culligan A, Chavan AR, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine EM, Milano KM, Tang Z, Pope SD, Song E, Vogels CBF, Lu-Culligan WJ, Campbell KH, Casanovas-Masana A, Bermejo S, Toothaker JM, Lee HJ, Liu F, Schulz W, Fournier J, Muenker MC, Moore AJ, Yale IMPACT Team, Konnikova L, Neugebauer KM, Ring A, Grubaugh ND, Ko AI, Morotti R, Guller S, Kliman HJ, Iwasaki A, Farhadian SF. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface // *Med (N. Y).* 2021;2(5):591–610. Doi: 10.1016/j.medj.2021.04.016.
70. Hsu AL, Guan M, Johannesen E, Stephens AJ, Khaleel N, Kagan N, Tuhlei BC, Wan X-F. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease // *J Med Virol.* 2021;93(2):1038–1044. Doi: 10.1002/jmv.26386.
71. Weatherbee BAT, Glover DM, Zernicka-Goetz M. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester // *Open Biol.* 2020;10(8):200162. Doi: 10.1098/rsob.200162.
72. Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torreblanca S, Valdespino-Vázquez Y, Helguera-Repetto C, Espejel-Nuñez A, Borboa-Olivares H, Sosa SEY, Mateu-Rogell P, León-Juárez M, Ramírez-Santes V, Cardona-Pérez A, Villegas-Mota I, Torres-Torres J, Juárez-Reyes Á, Rizo-Pica T, González RO, González-Mariscal L, Estrada-Gutiérrez G. Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19 // *Cells.* 2021;10(2):364. Doi: 10.3390/cells10020364.
73. Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19 // *Viruses.* 2020;13(1):29. Doi: 10.3390/v13010029.
74. Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-3044. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
75. Deng H, Tang TX, Chen D, Tang LS, Yang X-P, Tang Z-H. Endothelial Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Association and Therapeutic Strategies // *Pathogens.* 2021;10(5):582. Doi: 10.3390/pathogens10050582.

Информация об авторах

Чкайзе Ия Зурабовна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chkhaidze_i@mail.ru.

Лиюнов Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, директор НИИ гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dlioznov@yandex.ru.

Петришев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, руководитель Центра лазерной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, руководитель Российской Ассоциации по региональной гемодинамике и микроциркуляции, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lazmed@yandex.ru.

Ниаури Дарико Александровна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: d.niauri@mail.ru.

Information about authors

Chkhaidze Iya Z. – Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, chkhaidze_i@mail.ru.

Lioznov Dmitry A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University, Head of the Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dlioznov@yandex.ru.

Petrishchev Nikolay N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Pathophysiology with the course of clinical pathophysiology, Head of the Center for Laser Medicine, Pavlov University, Head of the Russian Association for Regional Hemodynamics and Microcirculation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lazmed@yandex.ru.

Niauri Dariko A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: d.niauri@mail.ru.