

COVID-19 И ПЛАЦЕНТО-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Елена Владимировна Кудрявцева¹, Сергей Валерьевич Мартиросян²,
Сабина Улугбековна Утамурадова³

^{1,2} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

^{2,3} Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области
«Екатеринбургский клинический перинатальный центр»

¹ elenavladpopova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

² smart.75@list.ru

³ utamuradovasabina@gmail.com

Аннотация

Введение. Женщины во время беременности могут быть особенно восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, поскольку физиологические изменения затрагивают сердечно-сосудистую, дыхательную и иммунную системы организма. Несколько исследований указывает на то, что беременные, перенесшие COVID-19, находятся в группе высокого риска не только по развитию тяжелого течения инфекции, у них также повышена частота плаценти-ассоциированных осложнений беременности. **Цель проведения литературного обзора** – установить патогенетические взаимосвязи между COVID-19 и плаценти-ассоциированными осложнениями беременности. **Материалы и методы исследования.** Для анализа научной литературы использовались международные и российские наукометрические базы данных Google Scholar, ResearchGate, Pubmed, Elibrary. **Результаты и обсуждение.** Тяжелая форма COVID-19 тесно связана преэклампсией, преждевременными родами и другими неблагоприятными перинатальными исходами. Беременные женщины с инфекцией SARS-CoV-2 имеют более высокий риск материнской смертности, госпитализации в отделение интенсивной терапии, преждевременных родов и мертворождений. Однако в ряде случаев повышенная частота преэклампсии, наблюдаемая у матерей с SARS-CoV-2, может быть связана с ошибочным диагнозом и ятрогенными преждевременными родами, так как преэклампсия и COVID-19 могут иметь сходные симптомы. Вакцинация против COVID-19 рекомендуется во время беременности в группах высокого риска, чтобы предотвратить тяжелую материнскую заболеваемость и неблагоприятные исходы беременности и родов. **Заключение.** COVID-19 повышает риск плаценти-ассоциированных осложнений беременности. В ряде случаев COVID-19 имитирует клинику преэклампсии, поэтому требуется тщательная дифференциальная диагностика для снижения частоты ятрогенного преждевременного родоразрешения. Вакцинация у беременных является мерой профилактики инфекции COVID-19 и ее тяжелых форм и может опосредованно привести к снижению частоты больших акушерских синдромов.

Ключевые слова: преэклампсия, COVID-19, SARS-CoV-2, вакцинация, пандемия, большие акушерские синдромы.

Для цитирования: Кудрявцева Е.В., Мартиросян С.В., Утамурадова С.У. COVID-19 и плаценти-ассоциированные осложнения беременности: есть ли связь? Уральский медицинский журнал. 2022;21(4):С. 78-84. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-78-84>

@ Кудрявцева Е.В., Мартиросян С.В., Утамурадова С.У.
@ Kudryavtseva E.V., Martirosyan S.V., Utamuradova S.U.

COVID-19 AND PLACENTA-ASSOCIATED PREGNANCY COMPLICATIONS: IS THERE ANY CONNECTION?Elena V. Kudryavtseva¹, Sergej V. Martirosyan², Sabina U. Utamuradova³^{1,2} Ural State Medical university, Ekaterinburg, Russia,^{2,3} Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia¹ elenavladpopova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2797-1926>² smart.75@list.ru³ utamuradovasabina@gmail.com**Abstract**

Introduction. Women during pregnancy may be particularly susceptible to SARS-CoV-2 infection as physiological changes affect the cardiovascular, respiratory and immune systems. Several studies suggest that pregnant women who have had COVID-19 are not only at high risk for developing a severe infection, they also have an increased incidence of placental-associated pregnancy complications. **The objective** of this literature review was to establish pathogenetic relationships between COVID-19 and placenta-associated pregnancy complications. **Materials and methods.** International and Russian scientometric databases Google Scholar, ResearchGate, Pubmed, and Elibrary were used to analyze the scientific literature. **Results and discussion.** Severe COVID-19 is closely associated with preeclampsia, preterm birth, and other adverse perinatal outcomes. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of: maternal death, intensive care unit hospitalization, preterm birth and stillbirth. However, in some cases, the increased incidence of preeclampsia observed in mothers with SARS-CoV-2 may be related to misdiagnosis and iatrogenic preterm birth, as preeclampsia and COVID-19 may have similar symptoms. COVID-19 vaccination is recommended during pregnancy in high-risk groups to prevent severe maternal morbidity and adverse pregnancy and childbirth outcomes. **Conclusion.** COVID-19 increases the risk of placental-associated pregnancy complications. In some cases, COVID-19 mimics the clinical picture of preeclampsia, so careful differential diagnosis is required to reduce the incidence of iatrogenic preterm labor. Vaccination in pregnant women is a preventive measure against COVID-19 infection and its severe forms and may indirectly reduce in the incidence of major obstetric syndromes.

For citation:

Kudryavtseva E.V., Martirosyan S.V., Utamuradova S.U. COVID-19 and placenta-associated pregnancy complications: is there any connection? Ural medical journal. 2022;21(4): 78-84. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-78-84>

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. ВОЗ объявила пандемией коронавируса болезнь (COVID-19), возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2 [1, 2]. Женщины во время беременности могут быть особенно восприимчивы к данной инфекции, поскольку физиологические изменения затрагивают сердечно-сосудистую, дыхательную и иммунную системы организма [3–5]. Эти особенности могут приводить к более тяжелому течению инфекции и к более высокому уровню смертности у беременных в сравнении с небеременными женщинами аналогичного возраста, о чем сообщалось в ряде работ как в контексте пандемии COVID-19, так и при обсуждении других респираторных инфекций [6]. Пандемия COVID-19 создала потребность в исследованиях, в том числе связанных с беременностью [7]. Инфекция SARS-CoV-2 на сегодняшний день – не только медицинская, но и социальная проблема, в особенности когда речь идет о жизни и здоровье матери и плода [2].

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, указывающих, что перенесшие инфекцию COVID-19 беременные находятся в группе высокого риска не только по развитию тяжело-

го течения инфекции и пневмонии, у них также повышена частота плаценти-ассоциированных осложнений беременности [8]. Плаценти-ассоциированные осложнения беременности из группы больших акушерских синдромов, к которым относятся преэклампсия (ПЭ), преждевременные роды (ПР), задержка роста плода (ЗРП), имеют общие патогенетические механизмы [9, 10]. У беременных пациенток с пневмонией чаще происходят преждевременные роды, рождаются недоношенные дети с низкой массой тела, выше частота родоразрешения путем операции кесарева сечения [11].

Но природа связи между COVID-19 и исходами беременности остается неясной, а метаанализы с участием беременных с COVID-19 на данный момент ограничены.

Цель проведения литературного обзора – установить патогенетические взаимосвязи между COVID-19 и плаценти-ассоциированными осложнениями беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа научной литературы использовались базы данных Google Scholar, Research Gate, Pubmed, Elibrary с применением сочетаний ключевых слов «COVID-19», «SARS-CoV-2», «Pregnancy»

(беременность), «Preeclampsia» (преэклампсия), «Fetal growth restriction» (задержка роста плода). Большинство источников литературы датируются 2020–2022 гг. Кроме того, мы опирались на ряд фундаментальных работ, посвященных большим акушерским синдромам, а также на существующие в настоящее время российские и международные клинические рекомендации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекция COVID-19 при беременности

В настоящее время считается, что беременность не повышает восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, но ухудшает клиническое течение COVID-19 по сравнению с небеременными пациентками того же возраста [12, 13]. Развитие во время беременности гестационной артериальной гипертензии (ГАГ) и гестационного сахарного диабета (ГСД) являются факторами риска развития тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2 [11]. Физиологические изменения при нормальной беременности, а также метаболические и сосудистые изменения при беременностях высокой группы риска могут усугубить клинические проявления COVID-19 [14]. COVID-19, который в свою очередь является респираторной инфекцией, может вызывать выраженные сосудистые нарушения, приводящие к артериальной гипертензии, нарушению функции почек, тромбоцитопении и нарушению функции печени [15].

Известны на данный момент лабораторные отклонения, связанные с COVID-19: повышенный уровень печеночных ферментов, тромбоцитопения, изменения в анализе коагулограммы. Помимо респираторных симптомов, инфекция COVID-19 может иметь такие клинические проявления, как головная боль, почечная недостаточность, судороги [12]. Все это в совокупности встречается и при акушерских осложнениях, например при ПЭ и HELLP-синдроме. ПЭ вызывает повреждение эндотелия, оксидативный стресс плаценты и состояние, ведущее к гипертонии и протеинурии, и аналогичные мультиорганные эффекты, наблюдаемые в тяжелых случаях COVID-19 [15, 16]. Поэтому в ряде случаев для определения тактики ведения беременной требуется тщательная дифференциальная диагностика.

Для того чтобы изучить взаимосвязь между инфекцией SARS-CoV-2 во время беременности и риском развития ПЭ, был проведен крупный систематический обзор, куда вошло 28 исследований с участием 790 954 беременных женщин, среди которых у 15 524 была диагностирована инфекция SARS-CoV-2 [17]. Основные выводы данного исследования показали, что вероятность развития ПЭ у пациенток с COVID-19 выше на 62 % (причем риск повышает как симптомная, так и бессимптомная инфекция). Кроме того, заражение SARS-CoV-2 во время беременности было связано со значительным увеличением вероятности развития тяжелой ПЭ, эклампсии и HELLP-синдрома [17].

Отмечено, что в период пандемии количество беременных, требующих стационарного лечения, увеличилось, так же как и количество ранних родоразрешений. Тяжелая форма COVID-19 тесно

связана с преждевременными родами и другими неблагоприятными перинатальными исходами [18–20]. В. Ф. Беженарь с соавт. (2021) в своей работе указывают на то, что при среднетяжелых и тяжелых формах инфекции COVID-19 повышена частота гипертензивных расстройств и гестационного сахарного диабета (ГСД) у беременных [19].

В трех метаанализах было проведено сравнение риска неблагоприятных материнских и перинатальных исходов у беременных женщин с инфекцией SARS-CoV-2 и без нее [12, 18, 21]. Результаты этих исследований показали, что беременные женщины с инфекцией SARS-CoV-2 имеют более высокие риски материнской смертности, госпитализации в отделение интенсивной терапии, преждевременных родов и мертворождений [12, 18, 21]. Более того, дети, рожденные от матерей с инфекцией SARS-CoV-2, чаще попадали в отделение интенсивной терапии, чем дети, рожденные от матерей без заболевания [12, 21].

Чтобы определить связь между инфекцией SARS-CoV-2 и неблагоприятными исходами беременности Shu Qin Wei с соавт. был проведен систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований по инфекции SARS-CoV-2 и тяжести течения COVID-19 во время беременности [18]. В обзор вошло 42 исследования с участием 438 548 беременных женщин. В результате авторами были сделаны выводы о том, что по сравнению с отсутствием инфекции SARS-CoV-2 во время беременности COVID-19 был связан с повышенным риском ПЭ, преждевременных родов, мертворождения. По сравнению с легкой формой COVID-19 тяжелая форма была тесно связана с ПЭ, преждевременными родами, ГСД, низкой массой тела плода при рождении [18].

Систематический обзор М. М. Khan, в который вошли беременные женщины с положительным результатом на COVID-19, показал, что преждевременные роды (в том числе ятрогенные) составляют 29,1 %, а низкая масса тела детей при рождении – 16,4 % [22].

Преэклампсический синдром

В начале пандемии COVID-19 у беременных женщин с SARS-CoV-2 был зарегистрирован синдром, клинически похожий на ПЭ [16]. Эта связь первоначально была отмечена в серии случаев [23], а впоследствии подтверждена систематическими обзорами и метаанализами [17].

М. Mendoza с соавт. в своем обзоре проанализировали 42 беременных пациентки, которые были разделены на группы с тяжелым и нетяжелым течением COVID-19 и оценили частоту появления признаков и симптомов, связанных с ПЭ, таких как гипертензия, протеинурия, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных ферментов, аномальный ПИ маточных артерий и повышение ангиогенных факторов [24]. Основным выводом этого обзора был следующий: у беременных с тяжелой формой COVID-19 может развиваться синдром, подобный ПЭ [24]. Клиническое улучшение течения инфекции приводило к облегчению симптомов и исчезновению признаков ПЭ, что было воспринято как дополнительное указание на «преэклампсический» синдром при отсутствии ПЭ [24]. Можно

сделать вывод, что пациентки с положительным COVID-19 могут быть родоразрешены раньше положенного срока, так как при постановке диагноза происходит сложность в дифференцировке между тяжелой ПЭ и тяжелой формой COVID-19 с преэклампсическим синдромом.

Таким образом, повышенная частота ПЭ, наблюдаемая у матерей с SARS-CoV-2, в ряде случаев может быть связана с ошибочным диагнозом, так как ПЭ и COVID-19 могут иметь сходные симптомы [25]. Для установления правильного диагноза могут использоваться биохимические маркеры ПЭ, такие как плацентарный фактор роста (PlGF), растворимый эндоглин (sEng), ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A), растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1) [25]. Это поможет снизить частоту ятрогенных преждевременных родов [22, 25]. В то же время необходимо учитывать и наличие маркеров тяжелого течения COVID-19, таких как отсутствие лейкоцитоза при госпитализации с последующим повышением числа лейкоцитов в общем анализе крови при прогрессировании инфекции, повышение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также максимально высокие уровни С-реактивного протеина с быстрым снижением этого показателя в динамике [19].

Связь патофизиологии SARS-CoV-2 и преэклампсии

Считается, что SARS-CoV-2 проникает в организм хозяина через рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) в клетку. Таким образом, признаки и симптомы инфекции SARS-CoV-2 связаны с вазоконстрикцией, возникающей в результате дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [24].

Клинические признаки ПЭ в основном являются следствием повреждения эндотелия, вызванного плацентарным окислительным стрессом и антиангиогенным статусом, что приводит к появлению гипертонии и протеинурии, повышению активности печеночных ферментов, почечной недостаточности или тромбоцитопении [24]. Исходя из этого А. О. Leavitt указал, что общим в патофизиологии ПЭ и COVID-19 является повреждение эндотелия [26]. Считается, что повреждение эндотелия как при ПЭ, так и при COVID-19 может привести к полиорганной дисфункции [27]. Кроме того, оба заболевания сопряжены с повышенным риском некардиогенного отека легких и венозной тромбоэмболии [27].

В работе А. Д. Макацария с соавт. представлены три возможных связи инфекции COVID-19 и ПЭ [27], подтвержденные и другими исследователями:

1) Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET), представляющие собой ДНК и гистоны, выделяемые нейтрофилами при уничтожении бактерий, играют важную роль в повреждении эндотелия, наблюдаемом при COVID-19 и ПЭ [27].

2) Уровень антифосфолипидных антител (АФА) повышен у значительного числа пациентов с COVID-19, а наличие АФА – это фактор риска развития ПЭ, ЗРП и преждевременных родов [27, 28].

3) Альфа-1-антитрипсин (ААТ) является ингибитором инфекции SARS-CoV-2 и двух наиболее важных протеаз в патофизиологии COVID-19: мембрано-связанная сериновая протеаза-2 (TMPRSS2) и дезинтегрин и металлопротеазы 17 (ADAM17) [27, 29].

Экзогенный ААТ и сверхэкспрессия ААТ в модели гипоксии-реоксигенации клеток пупочной вены могут повышать активность антиоксидантных ферментов и снижать апоптоз [30].

Предполагается, что ААТ может защищать эндотелий от повреждения окислительным стрессом и участвует в развитии ПЭ [29]. В этом отношении COVID-19 может имитировать воспалительный паттерн, наблюдаемый при ПЭ, поскольку обе патологии связаны с системным воспалением [31]. Данную информацию подтверждает ретроспективное обсервационное исследование на основе данных 14 родильных домов Национальной службы здравоохранения (NHS) для оценки влияния инфекции SARS-CoV-2 на беременность [15].

Основным выводом является существующая зависимость «доза – реакция» между тяжестью инфекции SARS-CoV-2 и риском последующего развития ПЭ и преждевременных родов [15].

Этот вывод основан на большом количестве беременных пациенток с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 и расчете индивидуального риска ПЭ и преждевременных родов для каждой пациентки на основе характеристик матери и акушерского анамнеза. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 риск ПЭ в пять раз выше, чем у бессимптомных пациенток [15]. Относительный риск развития ПЭ у женщин с COVID-19 средней или тяжелой степени был в 3,3 раза выше, чем у женщин с бессимптомной или легкой инфекцией [15].

Значительный вклад в патологические последствия COVID-19 вносит система комплемента [32]. При ПЭ комплемент является одним из важных участников воспалительного процесса в плаценте.

Вакцинация от COVID-19 и беременность

Вакцинация против COVID-19 рекомендуетсЯ во время беременности в группах высокого риска, чтобы предотвратить тяжелую материнскую заболеваемость и неблагоприятные исходы беременности и родов [33]. Однако охват вакцинацией беременных женщин оказался весьма низким, так как обеспокоенность беременных женщин безопасностью вакцины является препятствием для решения о вакцинации во время беременности [33, 34].

В настоящее время FDA США и Европейское агентство по лекарственным средствам одобрили три вакцины против SARS-CoV-2: мРНК-вакцину Pfizer-BioNtech, мРНК-вакцину Moderna-1273 и вакцину Ad26.COVS.2 от Janssen Pharmaceutica [12]. В России разрешено применение с 22 недель беременности вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V), но только в случаях когда «ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода» [13]. Подтверждено, что вакцина Гам-КОВИД-Вак предотвращает развитие тяжелой формы COVID-19 и резко снижает вероятность инфицирования [35]. Вакцинацию беременных как безопасную и эффективную меру первичной профилактики

ки инфекции COVID-19 рекомендовали ряд международных профессиональных сообществ, включая Американскую коллегию акушеров-гинекологов (ACOG) [36].

Heather S Lipkind et al. провели обширное ретроспективное когортное исследование живорождений, в котором были определены риски преждевременных родов (< 37 недель гестации) и рождения маловесных детей (масса тела при рождении < 10-го перцентиля для гестационного возраста) после вакцинации против COVID-19 (получение ≥ 1 дозы вакцины против COVID-19) во время беременности [33]. В обзор вошло более 40 000 беременных женщин, получивших вакцину. Вакцинация против COVID-19 во время беременности не была ассоциирована ни с преждевременными родами, ни с рождением маловесного ребенка [33]. В исследовании Theiler R. также было показано, что не наблюдалось существенной разницы в комбинированном неблагоприятном исходе беременности или других материнских или неонатальных осложнениях, включая тромбозомболические осложнения и преждевременные роды, у вакцинированных по сравнению с невакцинированными [37].

Согласно результатам исследований, имеющимся на сегодняшний день, вакцинация не повышает риск осложнений беременности и при этом снижает риск инфицирования и тяжелого течения

инфекции COVID-19, что опосредованно может привести и к снижению частоты возникновения ПЭ и других больших акушерских синдромов в период пандемии. Во время беременности женщины подвергаются большему риску тяжелого течения COVID-19, а их дети подвергаются повышенному риску пагубных последствий преждевременных родов, что является убедительным аргументом в пользу первичной профилактики [38, 39]. Таким образом, несмотря на ограниченность данных о безопасности вакцины против COVID-19 при беременности представляется целесообразным информировать беременных о возможности вакцинации, сообщая о ее потенциальных ограничениях и преимуществах [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день имеются убедительные данные, свидетельствующие, что инфекция COVID-19, в особенности при тяжелом течении, повышает риск плаценти-ассоциированных осложнений беременности. В ряде случаев COVID-19 имитирует клинику ПЭ, при этом симптомы проходят после излечения, поэтому требуется тщательная дифференциальная диагностика для снижения частоты ятрогенного преждевременного родоразрешения. Вакцинация у беременных является мерой профилактики инфекции COVID-19 и ее тяжелых форм.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
2. Дулаева Е.В., Ефимкова Е.Б., Новикова С.В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и беременность. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021;21(6):44–50. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212106144>
3. Wastnedge EA, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HO. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
4. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA, Sefen JA, Sidhu P, Atallah B, El-Lababidi R, Al-Qahtani M. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20 (1):35. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00438-7>
5. Chen R, Zhang S, Su S, Ye H, Shu H. Interactions Between Specific Immune Status of Pregnant Women and SARS-CoV-2 Infection. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 [cited 26.07.2022]; 11:721309. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.721309>
6. Kumar R, Yeni CM, Utami NA, Masand R, Asrani RK, Patel SK, Kumar A, Yattoo MI, Tiwari R, Natesan S, Vora KS, Nainu F, Bilal M, Dhawan M, Emran TB, Ahmad T, Harapan H, Dhama K. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and pregnancy-related conditions: Concerns, challenges, management and mitigation strategies-a narrative review. *J Infect Public Health.* 2021;14(7):863–875. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.04.005>
7. Boelig RC, Aagaard KM, Debbink MP, Shamshirsaz AA. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: COVID-19 research in pregnancy: progress and potential. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(6):B19–B31. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.039>
8. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2021;27(3):70–77. <https://doi.org/https://doi.org/10.17116/repro20212703170>
9. Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(8):636–639. <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>
10. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Милыева Н.М., Беломестнов С.Р. Большие акушерские синдромы : «гордиев узел» генных сетей. *Уральский медицинский журнал.* 2018;(13):40–47. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.13.45>
11. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2020 [cited 26.07.2022];62:e62. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062062>
12. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, Debenham L, Llavall AC, Dixit A, Zhou D, Balaji R, Lee SI, Qiu X, Yuan M, Coomaraswamy D, Sheikh J, Lawson H, Ansari K, van Wely M, van Leeuwen E, Kostova E, Kunst H, Khalil A, Tiberi S, Brizuela V, Broutet N, Kara E, Kim CR, Thorson A, Oladapo OT, Mofenson L, Zamora J, Thangaratnam S. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
13. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19 : методические рекомендации : утв. Минздравом России : версия 5, от 28.12.2021 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс : [сайт]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351216/?ysclid=l621hjuxfa629856120 (дата обращения: 27.07.2022).

14. Narang K, Enninga EA, Gunaratne MD, Ibiroga ER, Trad AT, Elrefaei A, Theiler RN, Ruano R, Szymanski LM, Chakraborty R, Garovic VD. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1750–1765. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>
15. Lai J, Romero R, Tarca AL, Iliodromiti S, Rehal A, Banerjee A, Yu C, Peeva G, Palaniappan V, Tan L, Mehta M, Nicolaides KH. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(6):689–693.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.020>
16. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredu WK, Ephraim RK, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC pregnancy childbirth* [Internet]. 2015 [cited 26.07.2022];15:189. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0624-y>
17. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68–89.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.009>
18. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021;193(16):E540–E548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
19. Беженарь В.Ф., Добровольская И.А., Нестеров И.М., Жейц И.М. Исходы беременности при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(7):12–18. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-7-12-18>
20. Armin S, Nugent K. Effects of COVID-19 infection during pregnancy. *The Southwest respiratory and critical care chronicles.* 2021;9(39):28–34. <https://doi.org/10.12746/swrccc.v9i39.851>
21. Huntley BJ, Mulder IA, Di Mascio D, Vintzileos WS, Vintzileos AM, Berghella V, Chauhan SP. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021;137(4):585–596. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004320>
22. Ali Khan MM, Khan MN, Mustagir MG, Rana J, Haque MR, Rahman MM. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes. *MedRxiv* [Preprint]. 2020 [cited 26.07.2022]: [25 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20049304>
23. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, Manuck TA, Miodovnik M, Sowles A, Clark K, Gyamfi-Bannerman C, Mendez-Figueroa H, Sehdev HM, Rouse DJ, Tita AT, Bailit J, Costantine MM, Simhan HN, Macones GA. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021;137:571–580. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004339>
24. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, Lopez-Martinez RM, Balcells J, Fernandez-Hidalgo N, Carreras E, Suy A. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2020;127(11):1374–1380. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339>
25. Sathiya R, Rajendran J, Sumathi S. COVID-19 and preeclampsia: overlapping features in pregnancy. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2022 [cited 26.07.2022];13(1):e0007. Available from: <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10464>
26. Leavitt AO, Li Q, Chan ED. Re: Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study: Common pathophysiology of pre-eclampsia and severe COVID-19? *BJOG.* 2021;128(3):618–619. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16584>
27. Makatsariya A, Slukhanchuk E, Bitsadze V, Khizroeva J, Tretyakova M, Tsbizova V, Dobryakov A, Elalami I, Gris JC. COVID-19, neutrophil extracellular traps and vascular complications in obstetric practice. *J Perinat Med.* 2020;48(9):985–994. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0280>
28. de Loyola MB, Dos Reis TTA, de Oliveira GXML, da Fonseca Palmeira J, Argañaraz GA, Argañaraz ER. Alpha-1-antitrypsin: A possible host protective factor against Covid-19. *Rev Med Virol* [Internet]. 2021 [cited 26.07.2022];31(2):e2157. Available from: <https://doi.org/10.1002/rmv.2157>
29. Feng Y, Wang N, Xu J, Zou J, Liang X, Liu H, Chen Y. Alpha-1-antitrypsin functions as a protective factor in preeclampsia through activating Smad2 and inhibitor of DNA binding 4. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 26.07.2022];8(68):113002–113012. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22949>
30. Feng Y, Hu L, Xu Q, Yuan H, Ba L, He Y, Che H. Cytoprotective role of alpha-1 antitrypsin in vascular endothelial cell under hypoxia/reoxygenation condition. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(1):96–107. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000250>
31. Marín R, Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Sobrevia L. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(12):165961. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165961>
32. Agostinis C, Mangogna A, Balduit A, Aghamajidi A, Ricci G, Kishore U, Bulla R. COVID-19, pre-eclampsia, and complement system. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 26.07.2022];12:775168. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.775168>
33. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, Vesco KK, Ackerman-Banks C, Zhu J, Boyce TG, Daley MF, Fuller CC, Getahun D, Irving SA, Jackson LA, Williams JT, Zerbo O, McNeil MM, Olson CK, Weintraub E, Kharbanda EO. Receipt of COVID-19 vaccine during pregnancy and preterm or small-for-gestational-age at birth - eight integrated health care organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(1):26–30. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7101e1>
34. Holness N, Powell-Young Y, Torres E, DuBois S, Giger J. Covid-19, pregnancy, and vaccinations. *J Natl Black Nurses Assoc* 2021;32(1):1–9.
35. Logunov DY, Dolzikhova IV, Shcheblyakov DV, Tikhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Groussova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zyryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
36. Magon N, Prasad S, Mahato C, Sharma JB. COVID-19 vaccine and pregnancy: A safety weapon against pandemic. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(2):201–209. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.02.005>
37. Theiler R, Wick M, Mehta R, Weaver A, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021 [cited 26.07.2022];3(6):100467. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100467>

38. Harsini PA, Imani G, hamzehie S, Jeihooni AK. Covid 19 and pregnancy vaccination: challenges and concerns. International Journal of Epidemiology and Public Health Research [Internet]. 2022 [cited 26.07.2022];2(1). Available from: https://aditum.org/images/article/1641365939IJEPRH_Galley_Proof.pdf
39. Altaf F, Farrukh A, Chavan S. Pregnancy and COVID-19: A Review. Int J Heal Sci Res [Internet]. 2022 [cited 26.07.2022];12(2):271–279. Available from: <https://doi.org/10.52403/ijhsr.20220238> электронный
40. Di Mascio D, Buca D, Berghella V, Khalil A, Rizzo G, Odibo A, Saccone G, Galindo A, Liberati M, D'Antonio F. Counseling in maternal-fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;57(5):687–697. <https://doi.org/10.1002/uog.23628>.
41. Адамян Л.В., Филиппов О.С., Степанян А.А., Азнаурова Я.Б., Конышева О.В. Вакцинация против COVID-19 при беременности (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2021;27(5): 13–24. <https://doi.org/10.17116/repro2021270325>

Сведения об авторах:

Е. В. Кудрявцева – доктор медицинских наук, доцент
С. В. Мартиросян – кандидат медицинских наук
С. У. Утамурадова – врач-акушер-гинеколог

Information about the authors

E. V. Kudryavtseva – Doctor of Medicine, Associate Professor
S. V. Martirosyan – MD
S. U. Utamuradova – obstetrician-gynecologist

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 11.05.2022; одобрена после рецензирования 23.05.2022; принята к публикации 29.07.2022.

The article was submitted 11.05.2022; approved after reviewing 23.05.2022; accepted for publication 29.07.2022.