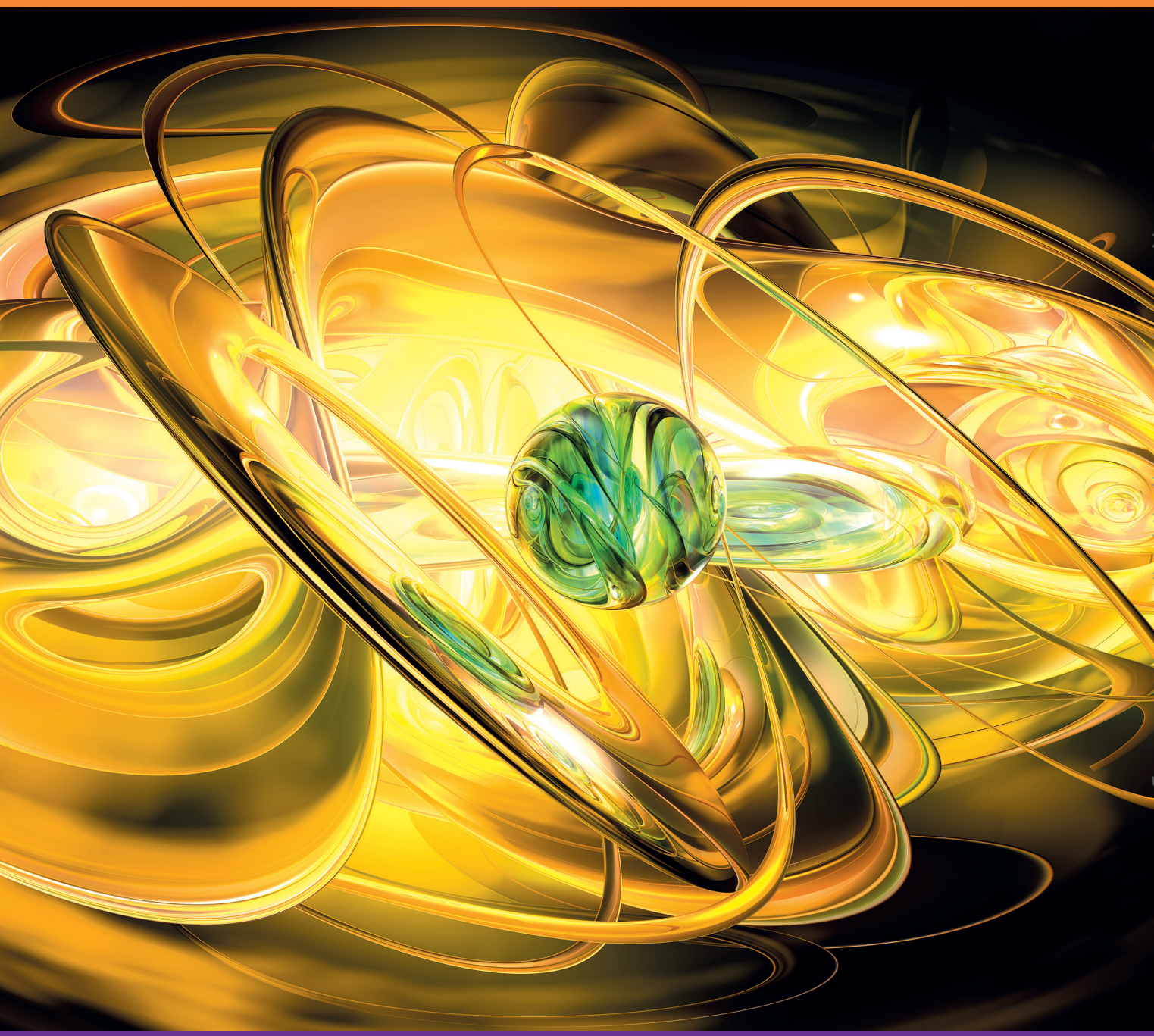
ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 618-04-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

(cc) BY-NC-SA
Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.219

Течение COVID-19 у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий, получающих низкомолекулярные гепарины

Н.С. Стулева[1,2], А.Л. Мищенко[1]

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

[2]Центр репродукции и генетики «Нова Клиник»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, д. 20

***Для контактов:** Надежда Сергеевна Стулева, e-mail: gemostasis@mail.ru*

Резюме

Мы накопили собственный опыт ведения беременных с COVID-19 после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), получающих низкомолекулярные гепарины (НМГ). Все женщины перенесли COVID-19 в легкой форме без дыхательной недостаточности и родили здоровых детей. Наши наблюдения соответствуют данным мировой литературы. Поэтому мы хотим привлечь внимание редакционной коллегии и читателей журнала к позитивной роли НМГ в контроле COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, низкомолекулярные гепарины, НМГ, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО

Поступило: 13.02.2021. **Принято к печати:** 23.04.2021. **Опубликовано:** 30.06.2021.

Для цитирования: Стулева Н.С., Мищенко А.Л. Течение COVID-19 у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий, получающих низкомолекулярные гепарины. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(3):225–227. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.219.

COVID-19 in pregnant women after assisted reproductive technologies receiving low molecular weight heparins

Nadezhda S. Stuleva[1,2], Alexander L. Mishchenko[1]

[1]Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

[2]Center of Reproductive Medicine and Genetics «Nova Clinic»; 20 Lobachevsky Str., Moscow 119415, Russia

***Corresponding author:** Nadezhda S. Stuleva, e-mail: gemostasis@mail.ru*

Abstract

We have accumulated my own experience of management pregnant women with COVID-19 after assisted reproductive technologies (ART) receiving low molecular weight heparins (LMWH). All women suffered COVID-19 in mild form without respiratory failure and gave birth to healthy children. Our observations correspond to the data of world literature. Therefore, we want to draw the attention of the editors and the readers to the positive role of LMWH in the control of COVID-19.

Keywords: COVID-19, novel coronavirus infection, SARS-CoV-2, low molecular weight heparins, LMWH, assisted reproductive technologies, ART, in vitro fertilization, IVF

Received: 12.02.2021. **Accepted:** 23.04.2021. **Published:** 30.06.2021.

For citation: Stuleva N.S., Mishchenko A.L. COVID-19 in pregnant women after assisted reproductive technologies receiving low molecular weight heparins. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(3):225–227. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.219.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Весь прошлый год прошел под знаком беспрецедентной пандемии новой коронавирусной инфекции, поставившей множество вопросов, начиная от диагностики и лечения и завершая управленческими решениями с целью снижения пиковой нагрузки на систему здравоохранения [1–3]. Спустя практически год после начала пандемии COVID-19 стало известно, что наибольшую опасность представляют беременные группы риска, у которых имеется противовоспалительный статус и хронические нарушения гемостаза. Это беременные, имеющие в анамнезе тромбозы и тромбоэмболии, эпизоды тяжелой преэклампсии, синдром потери плода, больные с антифосфолипидным синдромом, с генетическими тромбофилиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, аутоиммунными процессами и т. п. [4–6].

Особую группу риска представляют пациентки, у которых беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Согласно обобщенным данным мировой литературы, риск тромбоза после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в 10 раз выше, чем в общей популяции. Также для данных женщин характерно многократное повышение риска тромбоэмболических осложнений в первые 3 мес беременности [7].

Сегодня известно, что беременность, будучи физиологическим состоянием, сопровождается гиперкоагуляцией и повышенным риском венозного тромбоэмболизма (ВТЭ); при этом риск ВТЭ во время беременности повышен в 6 раз по сравнению с состоянием вне беременности. Получается, что даже для физиологически протекающей беременности характерно формирование триады Вирхова, а следовательно, повышенной готовности к тромбообразованию [8].

Инфекция, обусловленная COVID-19, сама по себе вызывает синдром системного воспалительного ответа, активацию системы гемостаза вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [5]. Наложение эффектов COVID-19 на уже существующий протромботический статус пациенток существенно повышает риск тромбоэмболических осложнений. Большинство пациенток, которые воспользовались процедурой ЭКО, имеют отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, в том числе привычное невынашивание, которое могло быть обусловлено антифосфолипидным синдромом или другими формами тромбофилии. Все это в разы повышает риск наступления как акушерских, так тромбоэмболических осложнений.

Зная механизмы гестационной адаптации во время беременности, учитывая все вышеизложенное, пациенток, которые идут на ВРТ, следует тщательно обследовать заранее на этапе сбора документов. Тем самым мы изначально сможем определить риски индивидуально, исходя из анамнеза и полученных данных, также увеличивая таким образом эффективность процедуры ЭКО.

Большинство пациенток с беременностью после ВРТ, особенно с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом, многократными неудачами ЭКО, с наличием антифосфолипидных антител и различными формами тромбофилии в течение всей беременности получают низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Под нашим наблюдением за время пандемии COVID-19 находилось 65 женщин в возрасте от 35 до 47 лет, у которых беременность наступила в результате ЭКО и переноса эмбриона и которые получали НМГ как в профилактических, так и в лечебных дозировках в зависимости от показателей контроля дозы и контроля эффективности (анти-Ха – контроль дозы и D-димер – контроль эффективности). У 12 из 65 женщин была диагностирована инфекция COVID-19, которая протекала без проявлений легочной недостаточности. Все женщины родили здоровых детей, послеродовой период протекал без особенностей.

Мы обращаемся в редакцию в связи с демонстрируемой эффективностью НМГ, обусловленной не только его антикоагулянтным эффектом, но и, вероятно, описанными ранее его противовоспалительным и противовирусным эффектами [9–11].

Установлено, что противовирусные эффекты НМГ обусловлены инактивацией взаимодействия вирусов с ангиотензинпревращающим ферментом. Метаанализ 9 исследований, включающих в общей сложности 465 пациентов, продемонстрировал, что терапия НМГ была связана с более низким уровнем смертности пациентов с острыми дыхательными расстройствами, при этом насыщение крови кислородом было выше у пациентов, получающих 5000 МЕ НМГ. Также получены данные *in vitro* исследований, которые подтверждают, что гепарин может предотвратить заражение вирусом и снижает инфективность SARS-CoV-2 [12, 13]. Вот почему НМГ оказались эффективны для профилактики и лечения сосудистых осложнений COVID-19.

Хотя здесь требуются более масштабные и углубленные исследования, как эксперты в области ведения женщин после ВРТ мы считаем необходимым обратиться в редакцию, чтобы привлечь внимание к данному феномену.

Литература:

1. Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):132–47. https://doi.org/10.17749/2313-7347.141.
2. Тамм М.В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(1):43–51. https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

3. Гончарова Е.В., Донников А.Е., Кадочникова В.В. и др. Диагностика вируса, вызывающего COVID-19, методом ПЦР в реальном времени. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(1):52–63. https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.52-63.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и группы риска в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):159–62. https://doi.org/10.17749/2313-7347.133.
5. Макацария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А. и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):123–31. https://doi.org/10.17749/2313-7347.132.
6. Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Замалеева Р.С. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике акушера-гинеколога: обзор современных данных и рекомендаций. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):148–58. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.142.
7. Grandone E., Di Micco P.P., Villani M. et al. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1962–8. https://doi.org/10.1055/s-0038-1673402.
8. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4452. https://doi.org/10.1136/bmj.j4452.
9. Gerotziafas G.T., Catalano M., Colgan M.-P. et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1597–628. https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798.
10. Billett H.H., Reyes-Gil M., Szymanski J. et al. Anticoagulation in COVID-19: effect of enoxaparin, heparin, and apixaban on mortality. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1691–9. https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978.
11. Mycroft-West C.J., Su D., Pagani I. et al. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the spike S1 receptor-binding domain with heparin. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1700–15. https://doi.org/10.1055/s-0040-1721319.
12. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A. et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1004–24. https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152.
13. Drouet L., Harenberg J., Torri G. The multiple faces of heparin: opportunities in COVID-19 infection and beyond. *Thromb Haemost*. 2020;120(10):1347–50. https://doi.org/10.1055/s-0040-1716543.

References:

1. Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and importance of coagulopathy markers. [Laboratornyj monitoring COVID-19 i znachenie opredeleniya markerov koagulopatii]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):132–47. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347.141.
2. Tamm M.V. COVID-19 in Moscow: prognoses and scenarios. [Koronavirusnaya infekciya v Moskve: prognozy i scenarii]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(1):43–51. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51.
3. Goncharova E.V., Donnikov A.E., Kadochnikova V.V. et al. Real-time RT-PCR diagnostics of virus causing COVID-19. [Diagnostika virusa, vyzyvayushchego COVID-19, metodom PCR v real'nom vremeni]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(1):52–63. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.52-63.
4. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and risk groups in obstetrics and gynecology. [Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19) i gruppy riska v akusherstve i ginekologii]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):159–62. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347.133.
5. Makatsariya A.D., Grigorieva K.N., Mingalimov M.A. et al. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation. [Koronavirusnaya infekciya (COVID-19) i sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):123–31. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347.132.
6. Iupatov E.Yu., Maltseva L.I., Zamaleeva R.S. et al. A novel coronavirus infection COVID-19 in practice of obstetrician-gynecologist: a review of current data and guidelines. [Novaya koronavirusnaya infekciya COVID-19 v praktike akushera-ginekologa: obzor sovremennyh dannyh i rekomendacij]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):148–58. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.142.
7. Grandone E., Di Micco P.P., Villani M. et al. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1962–8. https://doi.org/10.1055/s-0038-1673402.
8. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4452. https://doi.org/10.1136/bmj.j4452.
9. Gerotziafas G.T., Catalano M., Colgan M.-P. et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1597–628. https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798.
10. Billett H.H., Reyes-Gil M., Szymanski J. et al. Anticoagulation in COVID-19: effect of enoxaparin, heparin, and apixaban on mortality. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1691–9. https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978.
11. Mycroft-West C.J., Su D., Pagani I. et al. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the spike S1 receptor-binding domain with heparin. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1700–15. https://doi.org/10.1055/s-0040-1721319.
12. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A. et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1004–24. https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152.
13. Drouet L., Harenberg J., Torri G. The multiple faces of heparin: opportunities in COVID-19 infection and beyond. *Thromb Haemost*. 2020;120(10):1347–50. https://doi.org/10.1055/s-0040-1716543.

Сведения об авторах:

Стулева Надежда Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; акушер-гинеколог, Центр репродукции и генетики «Нова Клиник», Москва, Россия. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9454-9357.

Мищенко Александр Леонидович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

About the authors:

Nadezhda S. Stuleva – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Center of Reproductive Medicine and Genetics «Nova Clinic», Moscow, Russia. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9454-9357.

Alexander L. Mishchenko – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.