

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 1

<https://gynecology.ru>

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: info@irbis-4.ru. Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.



Гемостатический дисбаланс как определяющий фактор досрочного родоразрешения у пациенток с перенесенным COVID-19

М.Г. Николаева^{1,2}, А.В. Корчагина^{1,3}, А.П. Момот^{1,2}, Е.В. Григорьева^{2,4}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 656038 Барнаул, проспект Ленина, д. 40;

²Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 656045 Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1;

³КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; Россия, 656045 Барнаул, ул. Фомина, д. 154;

⁴КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 656045 Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1

Для контактов: Анна Викторовна Корчагина, e-mail: AV_Korchagina@mail.ru

Резюме

Цель: изучить роль системы гемостаза в досрочном родоразрешении у беременных, перенесших COVID-19 в сроке гестации с 14-й по 16-ю неделю.

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое наблюдательное исследование с включением 63 беременных в сроки гестации 14–16 нед с перенесенным подтвержденным COVID-19. Основную группу составили 37 пациенток с преждевременными родами (ПР), контрольную группу – 26 пациенток, роды которых произошли в сроке гестации 37 и более недель. Проанализированы клиничко-анамнестические данные и динамические изменения содержания фибриногена и D-димера, активности тканевого фактора (англ. tissue factor, TF), ингибитора пути тканевого фактора (англ. tissue factor pathway inhibitor, TFPI), ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), тканевого активатора плазминогена (англ. tissue plasminogen activator, t-PA), урокиназного активатора плазминогена (англ. urokinase plasminogen activator, u-PA); выполнен тест генерации тромбина (ТГТ). Параметры исследовали в 22–23, в 27–28 нед беременности и непосредственно перед родоразрешением.

Результаты. Тяжесть течения инфекции COVID-19 не определяла сроки родоразрешения, которые зависели от коморбидного состояния пациенток. Все наблюдения ПР (37 из 63; 58,7 %) обусловлены декомпенсацией функции плаценты, реализующейся неотложными состояниями со стороны матери и/или плода, а именно, нарастающей внутриутробной гипоксией плода (64,9 %) в сочетании с задержкой его внутриутробного роста (51,4 %), тяжелой преэклампсией (13,5 %) и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (5,0 %). В обеих группах исследования перенесенный в 14–16 нед беременности COVID-19 ассоциирован с коагуляционным и фибринолитическим дисбалансом. При этом не менее чем через 6 нед после перенесенной инфекции COVID-19 в основной группе пациенток с ПР регистрировали более высокие значения показателя «Пик тромбина» относительно контрольной группы (3050 пмоль/л против 2527 пмоль/л; $p = 0,0433$). Также в контрольной группе пациенток со своевременными родами активность TF снижалась статистически значимо больше, чем в группе пациенток, родоразрешенных досрочно: на 47,1 и 28,1 % соответственно ($p = 0,0546$). Пациентки группы досрочного родоразрешения (основная группа) характеризовались показателями, свидетельствующими о фибринолитическом дисбалансе: в 22–23 нед беременности на фоне угнетения фибринолиза (уровень PAI-1 составил 18,4 нг/мл против 12,5 нг/мл в контрольной группе; $p = 0,0209$) определено повышение уровня u-PA (1,5 нг/мл против 0,55 нг/мл в контрольной группе; $p = 0,0015$), что позволяет предполагать о возможном пролонгированном иммунновоспалительном ответе в группе пациенток с ПР. Содержание фибриногена и D-димера при динамическом исследовании после перенесенного COVID-19 в обеих группах входило в референсные значения для гестационного срока.

Заключение. Определено достоверное повышение коагуляционного потенциала крови, подтвержденное повышением активности TF и способности к генерации тромбина у пациенток, перенесших COVID-19. В случае досрочного родоразрешения выявлен дисбаланс в системе фибринолиза, реализующийся снижением фибринолитической активности крови, нарастающей со сроком гестации.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, преждевременные роды, ПР, тканевой фактор, TF, тест генерации тромбина, ТГТ, урокиназный активатор плазминогена, u-PA, ингибитор активатора плазминогена-1, PAI-1

Для цитирования: Николаева М.Г., Корчагина А.В., Момот А.П., Григорьева Е.В. Гемостатический дисбаланс как определяющий фактор досрочного родоразрешения у пациенток с перенесенным COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):23–34. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.459>.

Hemostatic imbalance underlying preterm delivery in COVID-19 convalescent patients

Mariya G. Nikolaeva^{1,2}, Anna V. Korchagina^{1,3}, Andrey P. Momot^{1,2}, Elena V. Grigoreva^{2,4}

¹Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 40 Lenin Avenue, Barnaul 656038, Russia;

²Altay Branch of National Medical Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation;
1 Lyapidevskogo Str., Barnaul 656045, Russia;

³Altai Regional Clinical Perinatal Center; 154 Fomin Str., Barnaul 656038, Russia;

⁴Altai Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevskogo Str., Barnaul 656045, Russia

Corresponding author: Anna V. Korchagina, e-mail: AV_Korchagina@mail.ru

Abstract

Aim: to study the role of the hemostatic system in preterm delivery (PD) in pregnant women who have had COVID-19 in the gestation period from 14 to 16 weeks.

Materials and Methods. A prospective single-center observational study was conducted by enrolling 63 pregnant women with verified COVID-19 at 14–16 weeks of gestation. The main group consisted of 37 patients with PD, control group – 26 patients with labour activity that occurred at least at gestational age of 37 weeks. Clinical and anamnestic data and dynamic changes in fibrinogen and D-dimer level, activity of tissue factor (TF), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA), urokinase plasminogen activator (u-PA) were analyzed; thrombin generation assay (TGA) was performed. Parameters were analyzed at weeks 22–23 and 27–28 of gestation and just before delivery.

Results. It was found that severity of COVID-19 infection did not determine the timing of delivery that depended on patient comorbid condition. All PD observations (37 out of 63; 58.7 %) were caused by decompensated placental function manifested by acute obstetrical complications: increasing intrauterine fetal hypoxia (64.9 %) along with intrauterine growth retardation (51.4 %), severe preeclampsia (13.5 %) and premature abruption of the normally located placenta (5.0 %). In both study groups, COVID-19 experienced at 14–16 weeks of gestation was associated with coagulation and fibrinolytic imbalances. At the same time, at least 6 weeks post-COVID-19 infection, patients with PD had higher level of the “Peak thrombin” vs. control group (3050 pmol/L vs. 2527 pmol/L; $p = 0.0433$). Also, patients with term vs. preterm delivery had TF activity decreased significantly: by 47.1% and 28.1%, respectively ($p = 0.0546$). Patients in PD group were characterized by fibrinolytic imbalance. At 22–23 weeks of gestation, suppressed fibrinolysis (PAI-1 level – 18.4 ng/ml vs. 12.5 ng/ml in the control group; $p = 0.0209$) was concomitant with elevated u-PA level (1.5 ng/ml vs. 0.55 ng/ml in the control group; $p = 0.0015$), which suggests a potential prolonged immunoinflammatory response in patients with PD. Magnitude of fibrinogen concentration and D-dimer level during post-COVID-19 follow-up study was within the reference values specific to gestational age.

Conclusion. A significant increase in coagulation potential was found and verified by elevated TF activity and potential to thrombin generation in COVID-19 convalescent patients. In the case of preterm delivery, there was an imbalance in fibrinolysis system revealed by decreased blood fibrinolytic activity elevating along with increasing gestational age.

Keywords: COVID-19 infection, preterm delivery, PD, tissue factor, TF, thrombin generation assay, TGA, urokinase plasminogen activator, u-PA, plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1

For citation: Nikolaeva M.G., Korchagina A.V., Momot A.P., Grigoreva E.V. Hemostatic imbalance underlying preterm delivery in COVID-19 convalescent patients. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):23–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.459>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Инфекция SARS-CoV-2 связана с критическим состоянием матери и/или плода, преждевременными родами.
- ▶ Ключевую роль в развитии осложнений беременности отводят плаценте, а именно, тромбовоспалительному процессу, ассоциированному с инфицированием SARS-CoV-2.
- ▶ Стандартные тесты коагуляции часто не позволяют определить прокоагулянтный статус пациентов с COVID-19, поскольку большинство традиционно определяемых параметров свертывания крови находятся в пределах референсных значений.

Что нового дает статья?

- ▶ Преждевременные роды у беременных после перенесенной инфекции COVID-19 сопряжены со значимо высокими значениями активности тканевого фактора и способности к генерации тромбина по показателю «Пик тромбина».
- ▶ Перенесенная инфекция COVID-19 в сроке гестации с 14-й по 16-ю неделю ассоциируется с фибринолитическим дисбалансом, сохраняющимся в 22–23 нед гестации и проявляющимся угнетением фибринолиза, значимо более выраженном при последующем досрочном родоразрешении.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Оценка показателей системы коагуляции и фибринолиза, проведенная не ранее чем через 6 нед после перенесенного COVID-19, позволяет выделить группу риска пациентов с индуцированными преждевременными родами.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ SARS-CoV-2 infection is associated with critical maternal and/or fetal condition as well as preterm birth.
- ▶ A key role in developing pregnancy-related complications is assigned to the placenta particularly thromboinflammatory process associated with SARS-CoV-2 infection.
- ▶ Standard coagulation tests are often unable to determine the procoagulant status of patients with COVID-19, because most routinely analyzed coagulation parameters are within reference range.

What are the new findings?

- ▶ Preterm birth in pregnant women post-COVID-19 infection is coupled to significantly high magnitude of tissue factor activity and potential to generate thrombin based on «Peak thrombin» parameter.
- ▶ Previous COVID-19 infection during gestation spanning from week 14 to 16 is associated with fibrinolytic imbalance sustained up to week 22–23 of gestation and is revealed by inhibited fibrinolysis, which is markedly more prominent upon subsequent preterm delivery.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The assessment of coagulation and fibrinolysis system parameters performed at least 6 weeks after COVID-19 infection allows to specify a group of patients at risk of induced preterm delivery.

Введение / Introduction

Человеческая цивилизация периодически переживает периоды пандемий инфекционных заболеваний, уносящих не только тысячи жизней, но и влияющих на качество жизни последующих поколений. Данные предыдущих пандемий показали, что беременные подвергаются высокому риску заражения с исходом в неблагоприятные перинатальные и/или акушерские состояния [1]. Человечеству известны 3 вспышки пандемий, вызванных вирусами семейства коронавирусов (CoVs), при этом данные об их влиянии на беременность у людей были ограничены до 2020 г., когда пандемия COVID-19 привлекла к себе внимание. Как показал опыт, инфекция SARS-CoV связана с критическим состоянием матери и/или плода, преждевременными родами (ПР) [2, 3]. Ключевую роль в развитии данных осложнений отводят плаценте, а именно, тромбовоспалительному процессу, ассоциированному с инфицированием SARS-CoV-2 [4]. При этом влияние гемостатического дисбаланса на исходы гестации не имеют однозначной интерпретации [5]. Также необходимо отметить, что стандартные тесты коагуляции часто не позволяют определить прокоагулянтный статус пациентов с COVID-19, поскольку большинство традиционно определяемых параметров свертывания крови находятся в пределах референс-

ных значений [6], что исключает возможность своевременной коррекции коагуляционной дисфункции. Понимание особенностей течения и различий между пандемическими вирусами может оказаться полезным в будущем для контроля, прогнозирования и, возможно, терапевтической коррекции неблагоприятных последствий вирусной инфекции во время беременности.

Цель: изучить роль системы гемостаза в досрочном родоразрешении у беременных, перенесших COVID-19 в сроке гестации с 14-й по 16-ю неделю.

Материалы и методы / Materials and Methods**Дизайн исследования / Study design**

Проведено проспективное одноцентровое наблюдательное исследование на базе КГБУЗ АККПЦ (Барнаул), которое включало 63 пациентки с подтвержденным COVID-19, перенесенным в сроке с 14-й по 16-ю неделю гестации. Срок гестации 14–16 нед выбран не случайно. С одной стороны, инфицирование в указанные сроки исключает возможное тератогенное действие вируса на плод. С другой, данный период захватывает окончание второй волны инвазии синцитиотрофобласта, что не исключает влияние системного иммуновоспалительного ответа и возможного

дисбаланса в системе гемостаза на формирование плаценты [7].

Степень тяжести течения COVID-19 определяли согласно Временным методическим рекомендациям [8]. Пациентки с легкой степенью течения заболевания лечение получали амбулаторно, со средней и тяжелой – в условиях стационара. При этом средняя и тяжелая степени определяли обязательное получение антикоагулянтов.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст 18–35 лет; спонтанная одноплодная беременность в сроке гестации 20–22 нед; подтвержденный COVID-19, перенесенный в сроке 14–16 нед гестации; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 35 лет; беременность, наступившая в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); многоплодная беременность; декомпенсированная соматическая патология; отказ от участия в исследовании.

Группы пациенток и сроки обследования / Patient groups and timing of examination

Конечной точкой исследования явилось родоразрешение, в зависимости от срока которого все беременные были рандомизированы на 2 группы: в основную группу (досрочные роды) вошли 19 (30,1 %) пациенток со сверхранними и 18 (28,6 %) с ранними ПР; контрольную группу составили 26 (41,3 %) женщин, роды у которых произошли в сроке гестации 37 и более недель.

Суррогатными (промежуточными) точками исследования определены показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза. С этой целью у всех пациенток в сроки 22–23 (первая точка исследования), 27–28 нед (вторая точка исследования) и непосред-

ственно перед родоразрешением (третья точка исследования) изучена система гемостаза. Необходимо отметить, что на момент включения в исследование пациентки не получали антикоагулянтную терапию. Дизайн исследования представлен на **рисунке 1**.

Методы исследования / Study methods

Изучены следующие параметры гемостаза: содержание фибриногена и D-димера, активность тканевого фактора (англ. tissue factor, TF), ингибитора пути тканевого фактора (англ. tissue factor pathway inhibitor, TFPI), ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), тканевого активатора плазминогена (англ. tissue plasminogen activator, t-PA), урокиназного активатора плазминогена (англ. urokinase plasminogen activator, u-PA), выполнен тест генерации тромбина (ТГТ) с измерением параметров эндогенный тромбиновый потенциал (англ. endogenous thrombin potential, ETP) и пик тромбина (англ. Peak thrombin).

Количественное определение прокоагулянтной активности TF (набор Actichrome TF) и уровня активности TFPI (набор Actichrome TFPI) в человеческой плазме выполняли хромогенным методом (Sekisui Diagnostics, США). Для оценки способности к тромбообразованию проведен ТГТ на планшетном флуориметре Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher Scientific Inc., США), оснащенный диспенсером, с программным обеспечением Thrombinoscope 3.0.0.26. Содержание D-димера (набор реагентов Helena Bioscience, Великобритания) и уровень фибриногена (Мульти-Тех-фибриноген, Технология-стандарт, Россия) измеряли на автоматическом коагулометре Siemens BCS XP (Sysmex Corporation, Япония). На автоматическом фотометре Реал-Р (Вектор-Бест, Россия) оценивали уровень антигенов t-PA, u-PA и PAI-1: тест-системы t-PA Combi Actibind ELISA, u-PA Combi Actibind ELISA и TECHNOZYM® PAI-1 Actibind® ELISA, соответственно, производства Technoclone GmbH (США).

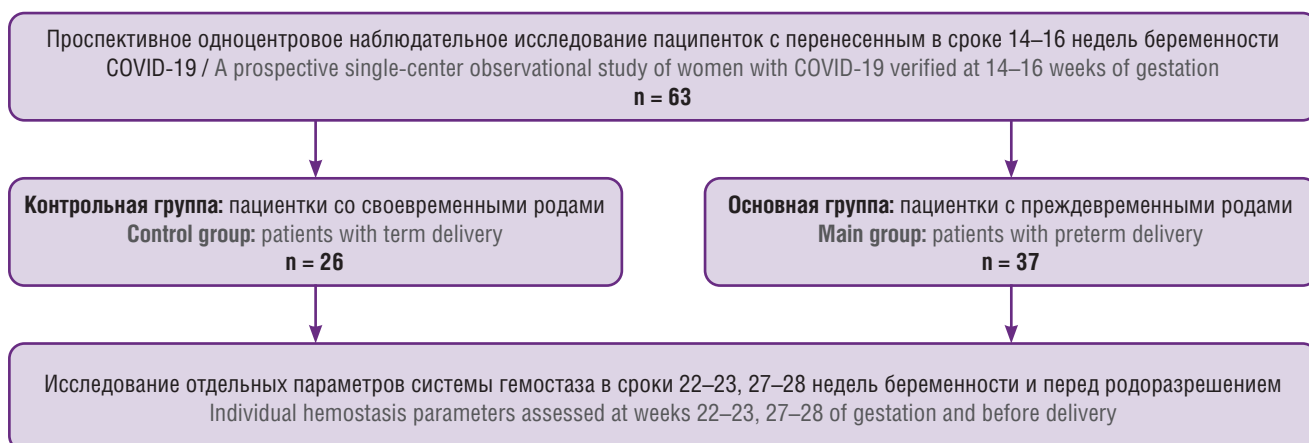


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Study design.

Этические аспекты / Ethical aspects

Все пациентки, участвовавшие в исследовании, были проинформированы о характере исследования и включении результатов обследования в научно-исследовательскую работу. У всех пациенток получено письменное информированное согласие. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Дизайн исследования прошел экспертную оценку в локальном этическом комитете при ФГБОУ АГМУ Минздрава России, протокол одобрения № 8 от 25.10.2019 с внесением дополнений, утвержденных протоколом № 9 от 20.10.2020.

Статистические методы / Statistical analysis

Для аналитической обработки установленных данных использовали программы Microsoft Excel и MedCalc Version 17.9.7. (MedCalc Software, Бельгия). Для проверки гипотезы о нормальности распределения применяли тест Шапиро–Уилка. Качественные величины выражали в абсолютных значениях (n) и в процентах (%), сравнительный анализ которых выполнен посредством таблиц сопряженности (критерий χ^2). Параметры лабораторных тестов оценивали методами непараметрической статистики: медиана (Me) и квартили (Q₁–Q₃), для графического изображения которых использовали диаграмму «ящик с уса-

ми» и линейные диаграммы. Для оценки различий лабораторных тестов между группами сравнения применяли U-критерий Манна–Уитни. Пороговая величина α -ошибки, определяющая статистическую значимость, принята как $p < 0,05$.

Результаты / Results

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных беременных / Clinical and anamnestic characteristics of pregnant women examined

Установлено, что в 35 (55,6 %) наблюдениях новая коронавирусная инфекция (НКИ) имела легкую степень течения, в 28 (44,4 %) случаях – среднее и тяжелое течение. Согласно проведенному анализу, структура сроков родоразрешения не зависела от степени тяжести течения COVID-19 (табл. 1).

Все ПР были индуцированными и обусловлены тяжелой преэклампсией (ПЭ), декомпенсированной внутриутробной гипоксией и задержкой роста плода (ЗРП), а также преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП), что определяло необходимость экстренного родоразрешения абдоминальным путем. Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы, тяжелая ПЭ встречалась только в группе сверххранних ПР, а ПОНРП – только у пациенток, перенесших легкую степень COVID-19.

Таблица 1. Структура сроков и причин досрочного родоразрешения у пациенток с перенесенной инфекцией COVID-19 в сроки гестации с 14-й по 16-ю неделю в зависимости от степени тяжести заболевания.

Table 1. Pattern of timing and causes for preterm delivery in COVID-19 convalescent patients at gestational age spanning from week 14 to 16 coupled to disease severity.

Акушерские и перинатальные исходы Obstetric and perinatal outcomes	Легкая степень COVID-19 Mild COVID-19 n = 35 n (%)	Средняя и тяжелая степень COVID-19 Moderate and severe COVID-19 n = 28 n (%)	p
Своевременные роды Term delivery	12 (34,3)	14 (50,0)	0,5098
Преждевременные роды в сроке 34–36 нед: Preterm delivery at gestational age of 34–36 weeks:	10 (28,6)	8 (28,6)	1,00
– внутриутробная гипоксия плода – intrauterine fetal hypoxia	5 (14,3)	6 (21,4)	0,4606
– задержка роста плода – fetal growth retardation	3 (8,6)	4 (14,3)	0,4776
– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – premature abruption of a normally located placenta	1 (2,9)	0 (0)	0,5829
Преждевременные роды до 34 нед: Preterm delivery at gestational age of less than 34 weeks:	13 (37,1)	6 (21,4)	0,1813
– тяжелая преэклампсия – severe preeclampsia	3 (8,6)	2 (7,1)	0,8351
– внутриутробная гипоксия плода – intrauterine fetal hypoxia	9 (25,7)	4 (14,3)	0,2712
– задержка роста плода – fetal growth retardation	8 (22,9)	4 (14,3)	0,3930
– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – premature abruption of a normally located placenta	1 (2,9)	0 (0)	0,5829

Принимая во внимание, что причиной досрочного родоразрешения может быть экстрагенитальная патология, проведен анализ соматического статуса всех пациенток с учетом срока родоразрешения (табл. 2). Выявлена достоверная связь ПР с такими хроническими заболеваниями, как инфекция органов мочевыделительной системы ($p = 0,0256$), гипертензивные состояния ($p = 0,0440$), хронические заболевания дыхательных путей ($p = 0,0210$).

Лабораторные данные / Laboratory data

Исследование коагуляционного звена гемостаза / Study of hemostasis coagulation arm

Принимая во внимание идентичность акушерских осложнений и перинатальных исходов при различной степени тяжести течения НКИ, проведен анализ показателей коагуляционного звена гемостаза и системы фибринолиза в группах сравнения, рандомизированных по сроку родоразрешения.

По результатам исследования концентрации фибриногена установлено, что медиана показателя в сроки 22–23 нед беременности (первая точка исследования) в группе ПР была статистически значимо выше, чем в контрольной группе: 5,8 г/л против 4,5 г/л ($p = 0,0386$), в сроки 27–28 нед беременности (вторая точка) и накануне родоразрешения (третья точка) значения были сопоставимы (рис. 2).

При исследовании коагуляционной активности ТФ в первой точке (22–23 нед) в обеих группах определено ее повышение в 15 раз по сравнению с физиологически протекающей беременностью ($Me = 6,7$ пмоль/л [9]). При динамическом исследовании активности ТФ установлено, что к сроку родоразрешения в группе со своевременными родами (контрольная группа) показатель снижался статистически значимо больше ($p = 0,0546$), чем в группе пациенток, родоразрешенных досрочно: на 47,1 и 28,1 % соответственно (рис. 3А).

Активность ТФPI в первой точке (22–23 нед) у пациенток с досрочным родоразрешением определена значимо выше ($p = 0,0044$) относительно группы со своевременными родами (рис. 3В). Необходимо отметить, что снижение активности ТФ и ТФPI к сроку родоразрешения синергичное и сопоставимое в обеих группах.

При оценке способности к тромбинообразованию по результатам интегрального ТГТ только в первой точке исследования у пациенток группы досрочного родоразрешения установлено статистически значимое повышение ($p = 0,0433$) показателя ЕТР относительно группы со своевременными родами (рис. 4).

При сравнении показателей интегрального ТГТ у пациенток с перенесенной в 14–16 нед беременности инфекцией COVID-19 вне зависимости от срока родоразрешения с аналогичными данными при физиологической беременности [9] во всех точках

Таблица 2. Структура коморбидной соматической патологии беременных с перенесенной инфекцией COVID-19 в сроке гестации с 14-й по 16-ю неделю в зависимости от срока родоразрешения.

Table 2. Somatic comorbidity pattern in pregnant women with COVID-19 verified at 14–16 weeks of gestation based on timing of delivery.

Соматический статус Somatic status	Своевременные роды Term delivery n = 26 n (%)	ПР до 34 нед PD before week 34 n = 19 n (%)	ПР в 34–36 нед PD at weeks 34–36 n = 18 n (%)	p
	1	2	3	
Индекс массы тела > 25 Body mass index > 25	13 (50,0)	8 (42,1)	7 (38,9)	$p_{1-2} = 0,6005$ $p_{1-3} = 0,4679$ $p_{2-3} = 0,9595$
Гипертензивные состояния Hypertensive conditions	2 (7,7)	4 (21,1)	6 (33,3)	$p_{1-2} = 0,2093$ $p_{1-3} = 0,0440$ $p_{2-3} = 0,4037$
Болезни дыхательных путей Respiratory tract diseases	2 (7,7)	5 (26,3)	7 (38,9)	$p_{1-2} = 0,1065$ $p_{1-3} = 0,0210$ $p_{2-3} = 0,4164$
Инфекция органов мочевыделительной системы Urinary tract infections	3 (11,5)	8 (42,1)	1 (5,6)	$p_{1-2} = 0,0256$ $p_{1-3} = 0,5063$ $p_{2-3} = 0,0191$
Никотинозависимые Nicotine smoking	2 (7,7)	3 (15,8)	1 (5,6)	$p_{1-2} = 0,4023$ $p_{1-3} = 0,7831$ $p_{2-3} = 0,3365$
Вирусные гепатиты/ВИЧ Viral hepatitis/HIV	0 (0)	3 (15,8)	1 (5,6)	$p_{1-2} = 0,1171$ $p_{1-3} = 0,3624$ $p_{2-3} = 0,3365$

Примечание: ПР – преждевременные роды; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; выделены значимые различия.

Note: PD – preterm delivery; HIV – human immunodeficiency virus; significant differences are highlighted.

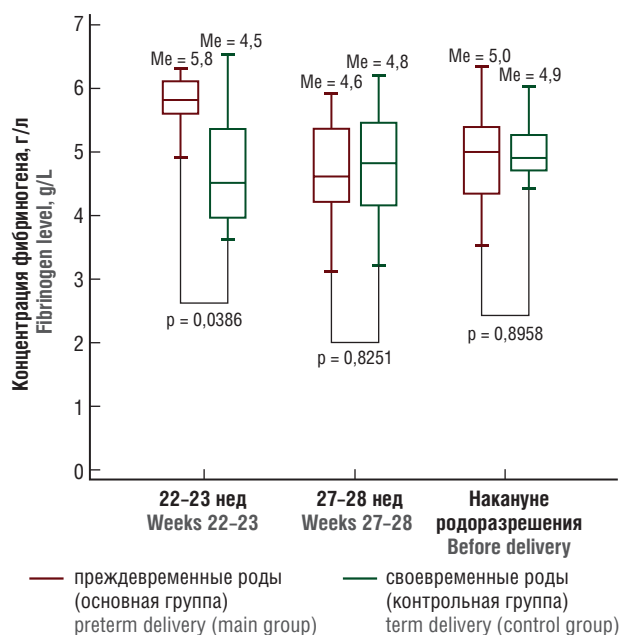


Рисунок 2. Динамика медианы (Me) значений фибриногена в различные сроки гестации у пациенток с перенесенной в 14–16 нед беременности инфекцией COVID-19 в зависимости от сроков родоразрешения.

Примечание: Me (медиана) – маркер; «ящик» – 95 % доверительный интервал для Me; усы – межквартильный диапазон Q_1 – Q_3 .

Figure 2. Median (Me) dynamics of fibrinogen level at various stages of gestation in patients with COVID-19 verified at 14–16 weeks of pregnancy based on timing of delivery.

Note: median (Me) – marker; “box” – 95 % confidence interval for Me; whiskers – interquartile range Q_1 – Q_3 .

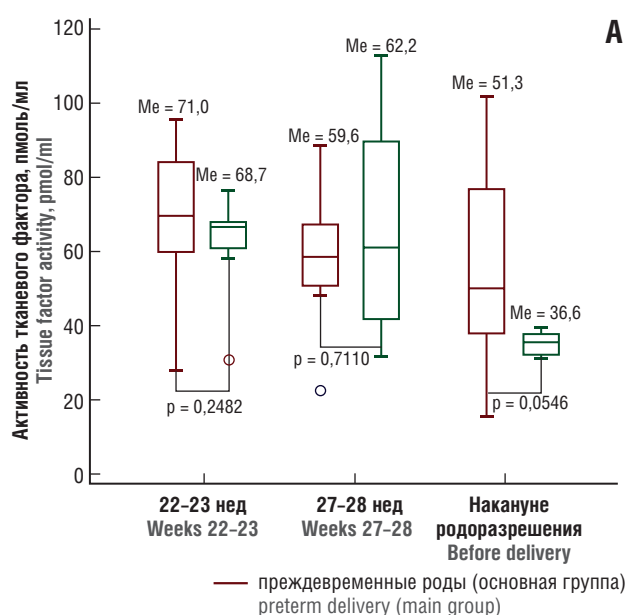


Рисунок 3. Динамика медианы (Me) активности тканевого фактора (А) и ингибитора пути тканевого фактора (В) в различные сроки гестации у пациенток с перенесенной в 14–16 нед беременности инфекцией COVID-19 в зависимости от сроков родоразрешения.

Примечание: Me (медиана) – маркер; «ящик» – 95 % доверительный интервал для Me; усы – межквартильный диапазон Q_1 – Q_3 ; свободные элементы – выбросы.

Figure 3. Median (Me) dynamics of tissue factor activity (A) and tissue factor pathway inhibitor activity (B) at various stages of gestation in patients with COVID-19 verified at 14–16 weeks of pregnancy based on timing of delivery.

Note: median (Me) – marker; “box” – 95 % confidence interval for Me; whiskers – interquartile range Q_1 – Q_3 ; free elements are emissions.

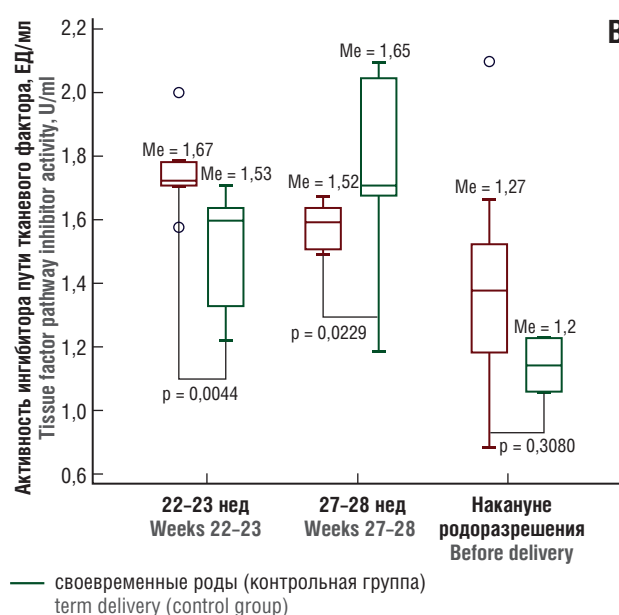
исследования установлены статистически значимо большие значения показателей как ЕТР, так и Peak thrombin: Me = 1723–1730–1750 нмоль/л и Me = 325–321–320 нмоль/л, соответственно

Исследование системы фибринолиза / Fibrinolysis system analysis

Наиболее интересные данные получены при исследовании показателей системы фибринолиза (рис. 5). В сроке гестации 22–23 нед беременности (первая точка исследования) показатель, отражающий пристеночный фибринолиз (t-PA), в группах не различался (рис. 5A), в противоположность показателю, отражающему активность системного фибринолиза (u-PA), значения которого определены как значимо более высокие ($p = 0,0015$) в группе с последующим досрочным родоразрешением (рис. 5B). При исследовании в 27–28 нед беременности (вторая точка исследования) отмечено значимое повышение активности пристеночного ($p = 0,0009$) и снижение активности системного фибринолиза у пациенток с ПР ($p = 0,0070$), при этом к моменту родоразрешения (третья точка исследования) вне зависимости от его срока показатели t-PA и u-PA в группах сравнения были сопоставимы.

Для обеих групп было характерно нарастание уровня PAI-1 на протяжении всего срока гестации, однако он был значимо больше в группе с досрочным родоразрешением (рис. 5C).

Дисбаланс активаторов и ингибиторов фибринолитических реакций в первой точке исследования нашел



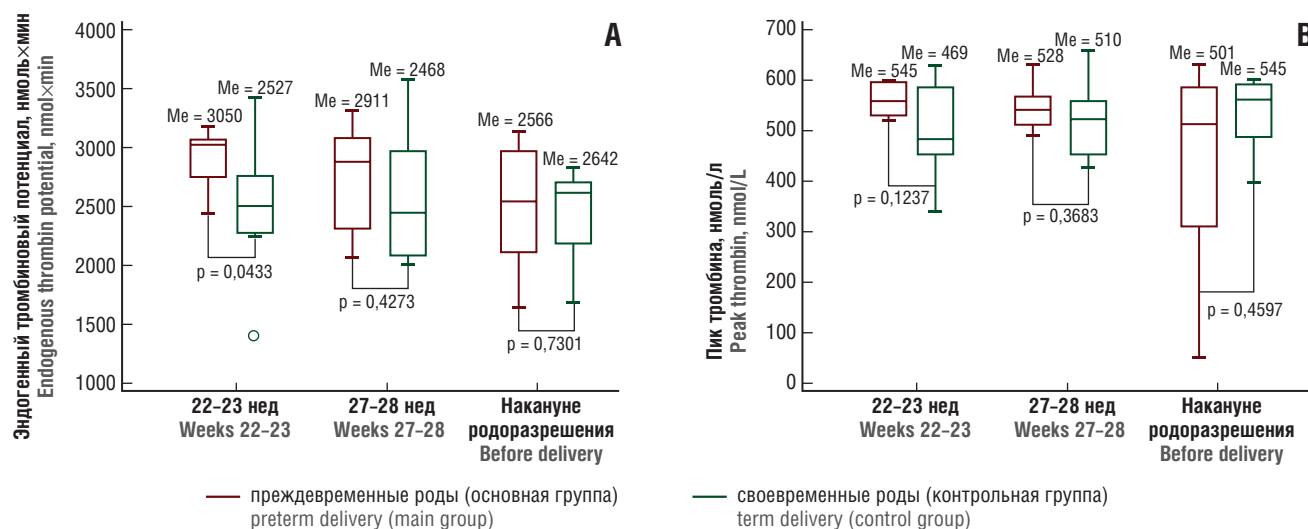


Рисунок 4. Динамика медианы (Me) значений «Эндогенный тромбиновый потенциал» (А) и «Пик тромбина» (В) в различные сроки гестации у пациенток с перенесенной в 14–16 нед беременности инфекцией COVID-19 в зависимости от сроков родоразрешения.

Примечание: Me (медиана) – маркер; «ящик» – 95 % доверительный интервал для Me; усы – межквартильный диапазон Q_1 – Q_3 ; свободные элементы – выбросы.

Figure 4. Median (Me) dynamics of “Endogenous thrombin potential” (A) and “Peak thrombin” (B) at various stages of gestation in patients with COVID-19 verified at 14–16 weeks of pregnancy based on timing of delivery.

Note: median (Me) – marker; “box” – 95 % confidence interval for Me; whiskers – interquartile range Q_1 – Q_3 ; free elements are emissions.

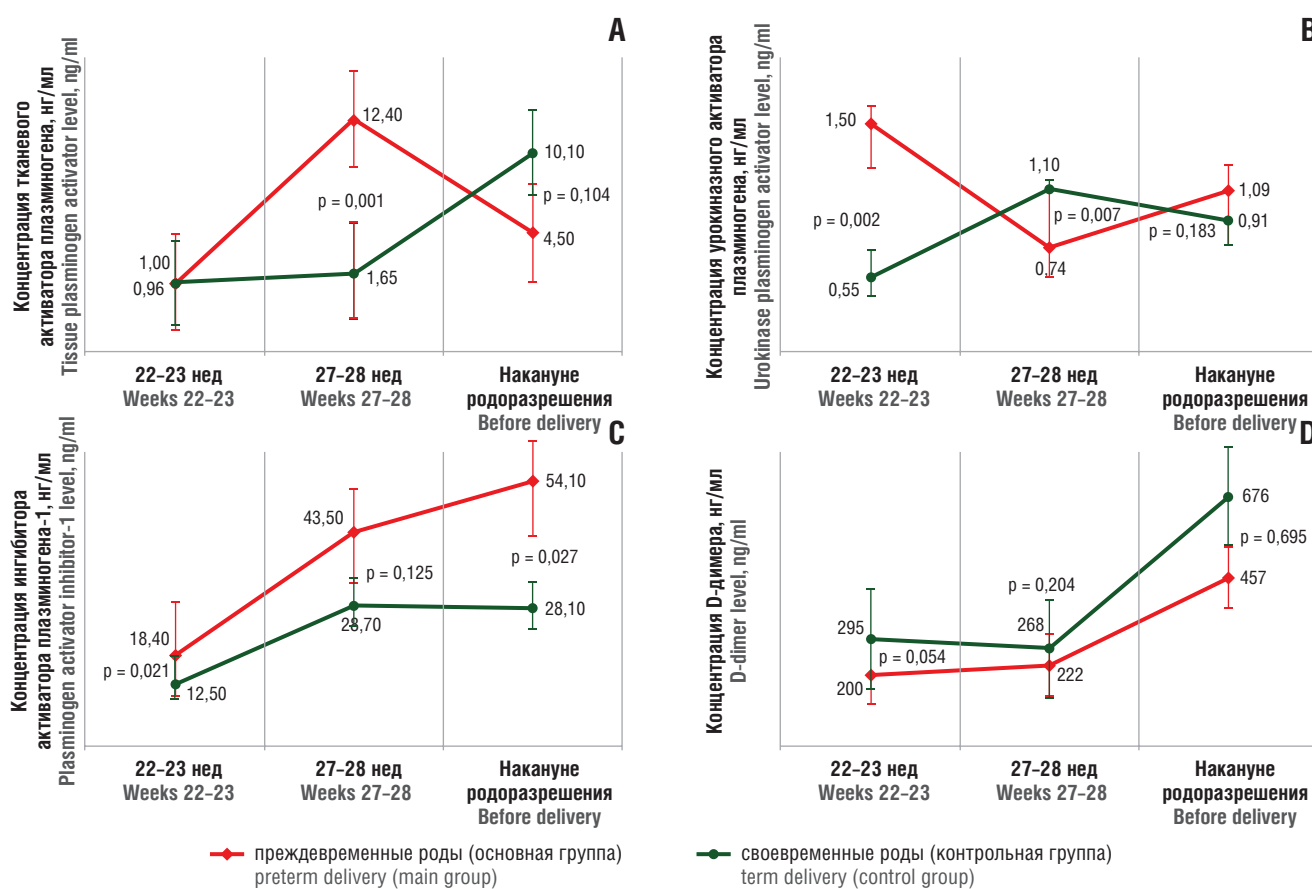


Рисунок 5. Медиана значений тканевого активатора плазминогена (А), урокиназного активатора плазминогена (В), ингибитора активатора плазминогена-1 (С) и D-димера (D) в различные сроки гестации у пациенток с перенесенной в 14–16 нед беременности инфекцией COVID-19 в зависимости от сроков родоразрешения.

Figure 5. Median dynamics of tissue plasminogen activator (A), urokinase plasminogen activator (B), plasminogen activator inhibitor-1 (C) and D-dimer (D) level at various gestational age in pregnant women with verified COVID-19 at 14–16 weeks of pregnancy associated with timing of delivery.

отражение в концентрации продуктов деградации фибрина в плазме крови, а именно, более высокие значения D-димера в первой точке у пациенток со своевременными родами, однако находившиеся в пределах референтных значений к сроку гестации (рис. 5D).

Обсуждение / Discussion

Данные мировых исследований по частоте ПР у пациенток с перенесенной инфекцией COVID-19 неоднозначны. По данным метаанализа 2021 г., частота родоразрешения до 37 нед определена в 12–16 % случаев [10]. Годом позже консорциум по систематическому обзору жизни PregCOV-19 показал, что риск ПР у пациенток с перенесенной инфекцией COVID-19 на 59 % выше, чем у неинфицированных беременных [11]. По результатам нашей работы досрочное родоразрешение зарегистрировано в 58,7 % случаев. При этом необходимо отметить, что группа исследования набрана в учреждении 3-го уровня оказания специализированной помощи, где сосредоточены беременные высокого риска. Так, у 60 % беременных, включенных в исследование, имелась хроническая соматическая патология, каждая 10-я была никотинозависимой, и в 44 % наблюдений индекс массы тела (ИМТ) в I триместре беременности определен как > 25. Клинические характеристики выборки подтверждают мнение экспертов о том, что инфицированные беременные с сопутствующими заболеваниями имеют более тяжелые акушерские и перинатальные последствия инфекции COVID-19 [12], в том числе и досрочное родоразрешение. При этом немаловажно отметить, что все случаи ПР были индуцированными и обусловлены декомпенсацией функции плаценты, а именно, тяжелой ПЭ, декомпенсированной внутриутробной гипоксией плода, ЗРП, а также ПОНРП, что свидетельствует о нарушении перфузии в фетоплацентарной зоне. По данным многоцентрового исследования, проведенного в Англии и включающего 8239 беременных с подтвержденным COVID-19, именно состояния, угрожающие состоянию жизни плода, определяли высокий показатель ПР [13].

Как известно, все острые инфекции, включая SARS-CoV-2, определяют адаптивную реакцию системы гемостаза в виде гиперкоагуляции, которая возникает как часть системного воспалительного ответа за счет активации пути свертывания крови путем усиления экспрессии TF [14]. При этом тяжесть исходов заболевания коррелирует со степенью выраженности сдвигов в системе гемостаза. По результатам представленной работы у всех пациенток, перенесших COVID-19, отмечалось повышение коагуляционной активности TF и тромбинообразования по результатам интегрального теста генерации тромбина. Однако в группе с досрочным родоразрешением представленные показатели были статистически значимо выше

на протяжении всего срока наблюдения. Наше исследование не противоречит данным Е.М. Раге, свидетельствующим о повышенном уровне TF у беременных, перенесших COVID-19, и синергичное с ним повышение уровня TFPI [15]. Кроме того, А. Gupta с соавт. выявили отрицательную корреляционную связь между значениями D-димера и TFPI, что может объяснить полученные нами данные о значимо более низком содержании D-димера у пациенток с ПР в сроке 22–23 нед [16]. Есть мнение, что имеется связь между значительным снижением уровня TFPI и тяжелой степенью COVID-19 [17]. Но, так как пациентки с досрочным родоразрешением в представленном исследовании имели преимущественно легкую степень течения COVID-19, мы не установили данной закономерности, в том числе и при динамическом наблюдении.

Как известно, даже незначительные сдвиги фибринолитического баланса влияют на формирование плаценты, определяя неблагоприятные исходы беременности [18]. Для COVID-19 характерно ингибирование фибринолиза [19], которое может быть связано с повышенным высвобождением PAI-1 [20].

В представленном исследовании, не ранее чем через 6 нед после перенесенного COVID-19, определен значимо более высокий уровень PAI-1 в группе с последующим досрочным родоразрешением. Можно предположить, что именно локальная избыточная экспрессия PAI-1 определяет нарушение кровотока в фетоплацентарной области посредством избыточного отложения фибрина, что согласуется с данными исследователей из Китая [18]. Также в нашей работе установлена значимо большая экспрессия u-PA у пациенток с досрочным родоразрешением в первой точке исследования. С одной стороны, избыточная экспрессия u-PA характерна для острого воспалительного процесса [21], с другой, при инфекции COVID-19 цитокины острого воспаления, состоящие из интерлейкинов (англ. interleukin, IL) IL-1, IL-6 и IL-17A, повышают регуляцию PAI-1 и подавляют экспрессию u-PA и его рецептора – u-PAR (англ. urokinase receptor) [19]. Необходимо отметить, что оценка системы фибринолиза проводилась нами не ранее, чем через 6 нед после перенесенного COVID-19, что позволяет предположить о возможном пролонгированном иммуновоспалительном ответе в группе пациенток с ПР [16].

Необходимо отметить, что содержание фибриногена и D-димера при динамическом исследовании после перенесенного COVID-19 входило в референсные значения для гестационного срока, что соответствует результатам ряда других исследователей [22, 23].

Заключение / Conclusion

У пациенток, перенесших COVID-19 в сроке гестации 14–16 нед, досрочное родоразрешение обуслов-

лено декомпенсацией функции плаценты, а именно, тяжелой ПЭ, декомпенсированной внутриутробной гипоксией плода, ЗРП и ПОНРП.

Вне зависимости от исходов гестации и сроков родоразрешения при инфицировании SARS-CoV-2 определено достоверное повышение коагуляцион-

ного потенциала крови, подтвержденное повышением активности ТФ и способности к генерации тромбина. В случае досрочного родоразрешения отмечается дисбаланс в системе фибринолиза, реализующийся снижением фибринолитической активности крови, нарастающей со сроком гестации.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 23.10.2023. В доработанном виде: 24.11.2023.	Received: 23.10.2023. Revision received: 24.11.2023.
Принята к печати: 27.11.2023. Опубликована онлайн: 28.11.2023.	Accepted: 27.11.2023. Published online: 28.11.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Источник финансирования: обеспечение выполнения государственного задания ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России по утвержденному департаментом науки и инновационного развития здравоохранения проекту «Роль гемостатических и фибринолитических реакций в развитии осложненного течения беременности и послеродового периода», № 122022200403-8.	Source of funding: ensuring the implementation of the state task of the Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation for the project "The role of hemostatic and fibrinolytic reactions in development of complicated pregnancy and postpartum period" approved by the Department of Science and Innovative Development of Healthcare, No. 122022200403-8.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 12 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик AV_Korchagina@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 12 months and up to 5 years after publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox AV_Korchagina@mail.ru. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Fuentes-Zacarias P., Murrieta-Coxca J.M., Gutiérrez-Samudio R.N. et al. Pregnancy and pandemics: Interaction of viral surface proteins and placenta cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(11):166218. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166218>.
- Di Mascio D., Khalil A., Saccone G. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.
- Karaçam Z., Kizilca-Çakaloğlu D., Güneş-Öztürk G. et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnancy associated with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Midwifery.* 2022;6:42. <https://doi.org/10.18332/ejm/149485>.
- Arora D., Rajmohan K.S., Singh S. et al. Correlation between placental histopathology and perinatal outcome in COVID-19. *Tzu Chi Med J.* 2022;34(3):329–36. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_233_21.
- Ariff N.S.M., Zaki I.A.H., Noordijn Z.M. et al. A review of the prevalence of thromboembolic complications among pregnant women infected with COVID-19. *J Clin Med.* 2022;11(19):5934. <https://doi.org/10.3390/jcm11195934>.
- Hartmann J., Ergang A., Mason D., Dias J. The role of TEG analysis in patients with COVID-19-associated coagulopathy: a systematic review. *Diagnostics.* 2021;11(2):172. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020172>.
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. *Акушерство и гинекология.* 2020;(12):44–52 <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>.
- Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 4 (05.07.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 54 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf. [Дата обращения: 16.10.2023].
- Момот А.П., Тараненко И.А., Белозеров Д.Е. и др. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2014;34(5):58–66. <https://doi.org/10.18411/d-2016-064>.
- Mullins E., Hudak M.L., Banerjee J. et al.; PAN-COVID investigators and the National Perinatal COVID-19 Registry Study Group. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):573–81. <https://doi.org/10.1002/uog.23619>.
- Allotey J., Chatterjee S., Kew T. et al.; PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e067696. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067696>.
- Yadiki J., Ali Alftaikhah S.A. COVID-19 in third trimester of pregnancy. *J Adv Pharm Technol Res.* 2023;14(3):171–5. https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_33_23.
- Mullins E., Perry A., Banerjee J. et al.; PAN-COVID Investigators. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: The PAN-COVID study.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022;276:161–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.07.010>.

14. Levy J.H., Iba T., Olson L.B. et al. COVID-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations. *Int J Lab Hematol.* 2021;43 Suppl 1(Suppl 1):29–35. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13500>.
15. Page E.M., Ariens R.A.S. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res.* 2021;200:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.005>.
16. Gupta A., Qaisar R., Halwani R. et al. TFPI and FXIII negatively and S100A8/A9 and Cystatin C positively correlate with D-dimer in COVID-19. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022;247(17):1570–6. <https://doi.org/10.1177/15353702221102117>.
17. Al-Tamimi A.O., Yusuf A.M., Jayakumar M.N. et al. SARS-CoV-2 infection induces soluble platelet activation markers and PAI-1 in the early moderate stage of COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(4):712–21. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13829>.
18. Zhai J., Li Z., Zhou Y., Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: An update review.

References:

1. Fuentes-Zacarias P., Murrieta-Coxca J.M., Gutiérrez-Samudio R.N. et al. Pregnancy and pandemics: Interaction of viral surface proteins and placenta cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(11):166218. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166218>.
2. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.
3. Karaçam Z., Kizilca-Çakaloğlu D., Güneş-Öztürk G. et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnancy associated with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Midwifery.* 2022;6:42. <https://doi.org/10.18332/ejm/149485>.
4. Arora D., Rajmohan K.S., Singh S. et al. Correlation between placental histopathology and perinatal outcome in COVID-19. *Tzu Chi Med J.* 2022;34(3):329–36. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_233_21.
5. Ariff N.S.M., Zaki I.A.H., Noordin Z.M. et al. A review of the prevalence of thromboembolic complications among pregnant women infected with COVID-19. *J Clin Med.* 2022;11(19):5934. <https://doi.org/10.3390/jcm11195934>.
6. Hartmann J., Ergang A., Mason D., Dias J. The role of TEG analysis in patients with COVID-19-associated coagulopathy: a systematic review. *Diagnostics.* 2021;11(2):172. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020172>.
7. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. [Porazheniya placenty u beremennykh s SARS-CoV-2 infektsiej]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020;(12):44–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>.
8. Guidelines. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, postpartum women and newborns with the new coronavirus infection COVID-19. Version 4 (05.07.2021). [Metodicheskie rekomendatsii. Organizatsiya okazaniya medicinskoj pomoshchi beremennym, rozhenicam, rodil'nicom i novorozhdennym pri novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19. Versiya 4 (05.07.2021)]. Moscow: Health Ministry of Russian Federation, 2021. 54 p. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf. [Accessed: 16.10.2023].
9. Momot A.P., Taranenko I.A., Belozero D.E. et al. Initiation of blood coagulation at different stages of physiological pregnancy. [Iniciatsiya svertyvaniya krovi v raznye sroki fiziologicheskoi protekayushchej beremennosti]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2014;34(5):58–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.18411/d-2016-064>.
10. Mullins E., Hudak M.L., Banerjee J. et al.; PAN-COVID investigators and the National Perinatal COVID-19 Registry Study Group. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):573–81. <https://doi.org/10.1002/uog.23619>.

J Reprod Immunol. 2022;150:103490. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103490>.

19. Kwaan H.C., Lindholm P.F. The central role of fibrinolytic response in COVID-19 – a hematologist's perspective. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1283. <https://doi.org/10.3390/ijms22031283>.
20. Creel-Bulos C., Auld S.C., Caridi-Scheible M. et al. Fibrinolysis shutdown and thrombosis in a COVID-19 ICU. *Shock.* 2021;55(3):316–20. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001635>.
21. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). *Общая реаниматология.* 2018;14(6):61–79. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>.
22. Ciavarella A., Erra R., Abbattista M. et al. Hemostasis in pregnant women with COVID-19. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(2):268–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13499>.
23. Pryshliak O.Y., Marynychak O.V., Kondryn O.Y. et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women. *J Med Life.* 2023;16(5):766–72. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0044>.
11. Allotey J., Chatterjee S., Kew T. et al.; PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e067696. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067696>.
12. Yadiki J., Ali Alftaikhah S.A. COVID-19 in third trimester of pregnancy. *J Adv Pharm Technol Res.* 2023;14(3):171–5. https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_33_23.
13. Mullins E., Perry A., Banerjee J. et al.; PAN-COVID Investigators. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: The PAN-COVID study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;276:161–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.07.010>.
14. Levy J.H., Iba T., Olson L.B. et al. COVID-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations. *Int J Lab Hematol.* 2021;43 Suppl 1(Suppl 1):29–35. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13500>.
15. Page E.M., Ariens R.A.S. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res.* 2021;200:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.005>.
16. Gupta A., Qaisar R., Halwani R. et al. TFPI and FXIII negatively and S100A8/A9 and Cystatin C positively correlate with D-dimer in COVID-19. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022;247(17):1570–6. <https://doi.org/10.1177/15353702221102117>.
17. Al-Tamimi A.O., Yusuf A.M., Jayakumar M.N. et al. SARS-CoV-2 infection induces soluble platelet activation markers and PAI-1 in the early moderate stage of COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(4):712–21. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13829>.
18. Zhai J., Li Z., Zhou Y., Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: An update review. *J Reprod Immunol.* 2022;150:103490. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103490>.
19. Kwaan H.C., Lindholm P.F. The central role of fibrinolytic response in COVID-19 – a hematologist's perspective. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1283. <https://doi.org/10.3390/ijms22031283>.
20. Creel-Bulos C., Auld S.C., Caridi-Scheible M. et al. Fibrinolysis shutdown and thrombosis in a COVID-19 ICU. *Shock.* 2021;55(3):316–20. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001635>.
21. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Урокиназного типа активатора плазминогена в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). *Общая реаниматология.* 2018;14(6):61–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>.
22. Ciavarella A., Erra R., Abbattista M. et al. Hemostasis in pregnant women with COVID-19. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(2):268–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13499>.
23. Pryshliak O.Y., Marynychak O.V., Kondryn O.Y. et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women. *J Med Life.* 2023;16(5):766–72. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0044>.

Сведения об авторах:

Николаева Мария Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; старший научный сотрудник, Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. Scopus Author ID: 57191960907. Researcher ID: AAI-6271-2020.

Корчагина Анна Викторовна – ассистент кафедры ультразвуковой диагностики с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики Центра антенатальной охраны плода КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», Барнаул, Россия. E-mail: AV_Korchagina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3805-4026>.

Момот Андрей Павлович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории гемостаза ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; директор, Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>. Scopus Author ID: 6603848680. Researcher ID: M-7923-2015.

Григорьева Елена Владимировна – к.м.н., научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория патологии гемостаза, КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9637-766X>.

About the authors:

Mariya G. Nikolaeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Senior Researcher, Altai Branch of National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. Scopus Author ID: 57191960907. Researcher ID: AAI-6271-2020.

Anna V. Korchagina – MD, Assistant, Department of Ultrasound Diagnostics with a Course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Center for Antenatal Fetal Care, Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia. E-mail: AV_Korchagina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3805-4026>.

Andrey P. Momot – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Laboratory of Hemostasis, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Director, Altai Branch of National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>. Scopus Author ID: 6603848680. Researcher ID: M-7923-2015.

Elena V. Grigoreva – MD, PhD, Researcher, Altai Branch of National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russia; Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Laboratory of Hemostasis Pathology, Altai Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9637-766X>.