



ПНЕВМОНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ COVID-19 — НОВАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА?

© И.Е. Зазерская¹, В.Ф. Беженарь², А.О. Годзоева¹, В.В. Ишкараева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Зазерская И.Е., Беженарь В.Ф., Годзоева А.О., Ишкараева В.В. Пневмония у беременных при COVID-19 — новая тромботическая микроангиопатия в практике акушера-гинеколога? // Журнал акушерства и женских болезней. — 2020. — Т. 69. — № 4. — С. 29–40. <https://doi.org/10.17816/JOWD69429-40>

Поступила: 03.07.2020

Одобрена: 30.07.2020

Принята: 10.08.2020

■ Тромботические микроангиопатии при беременности и в послеродовом периоде — редкие, но опасные для здоровья и жизни матери и ребенка состояния. Целью настоящего обзора является описание клинической картины, выделение ключевых моментов своевременной диагностики и дифференциальной диагностики тромботических микроангиопатий в контексте беременности. Особый интерес и большую практическую значимость представляют данные об изменениях системы гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 через призму тромботических микроангиопатий.

■ **Ключевые слова:** тромботическая микроангиопатия; новая коронавирусная инфекция COVID-19; тромбоэмболические осложнения; система гемостаза.

PNEUMONIA IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19: IS IT A NEW THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN OBSTETRIC PRACTICE?

© I.E. Zazerskaya¹, V.F. Bezhenar², A.O. Godzoyeva¹, V.V. Ishkarayeva¹

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zazerskaya IE, Bezhenar VF, Godzoyeva AO, Ishkarayeva VV. Pneumonia in pregnant women with COVID-19: is it a new thrombotic microangiopathy in obstetric practice? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(4):29-40. <https://doi.org/10.17816/JOWD69429-40>

Received: July 3, 2020

Revised: July 30, 2020

Accepted: August 10, 2020

■ Thrombotic microangiopathies during pregnancy and puerperium are rare and, if undiagnosed, can be life-threatening conditions for both the mother and the baby. The aim of this review article is to briefly describe clinical profile and highlight the clues for a correct diagnosis of pregnancy-related thrombotic microangiopathies. Of particular interest and important practical significance are the presented data on changes in the hemostatic system in patients with a new coronavirus infection COVID-19 through the prism of thrombotic microangiopathies.

■ **Keywords:** thrombotic microangiopathy; new coronavirus infection COVID-19; thromboembolic events; hemostasis system.

Тромботическая микроангиопатия в контексте беременности

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) — это клиничко-морфологический синдром, в основе которого лежит повреждение эндотелия

сосудов микроциркуляторного русла, при котором развивается воспаление сосудистой стенки и формируются тромбы, образованные фибрином или тромбоцитами. Морфологически ТМА проявляется отеком эндотелиальных клеток,

Таблица 1 / Table 1

Классификация тромботических микроангиопатий Classification of thrombotic microangiopathies

Первичные	Вторичные
<ul style="list-style-type: none"> • Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. • Типичный гемолитико-уремический синдром (инфекционно-опосредованный). • Атипичный гемолитико-уремический синдром 	<ul style="list-style-type: none"> • Преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром. • Аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, системная склеродермия, антифосфолипидный синдром. • Злокачественные новообразования. • Инфекции, в том числе ВИЧ, грипп А (H₁N₁). • Сепсис, септический шок. • Метилмалоновая ацидурия с гомоцистеинурией. • Лекарственные препараты (хинин, интерферон, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы mTOR, противоопухолевые препараты и др.). • Ионизирующее излучение. • Трансплантация органов и костного мозга

их отслойкой от базальной мембраны (эндотелиоз), деструкцией и некрозом, расширением субэндотелиального пространства, возникновением тромбов в просвете капилляров и артериол, нередко с полной окклюзией просвета сосудов. Тромботические микроангиопатии классифицируют на первичные и вторичные (табл. 1) [1].

Одним из важнейших триггеров возникновения ТМА является беременность. Акушерская ТМА встречается редко, в структуре всех форм патологий на ее долю приходится 8–18 % с распространенностью 1 : 10 000–25 000 беременностей [2, 3]. В контексте беременности ТМА побуждает к рассмотрению следующих патологических состояний: 1) преэклампсия/HELLP-синдром; 2) тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; 3) ассоциированный с беременностью атипичный гемолитико-уремический синдром; 4) антифосфолипидный синдром (АФС), катастрофический АФС; 5) сепсис [4, 5]. Большинство из перечисленных заболеваний выходит за пределы компетенции акушера-гинеколога.

Независимо от конкретного «пускового механизма» центральное звено патогенеза — активация системы комплемента и комплемент-ассоциированное воспаление с повреждением эндотелия микроартериол в органах-мишенях и последующим генерализованным тромбообразованием, которое приводит к нарушению системной циркуляции крови [6, 7]. Система комплемента представляет собой каскадную систему протеолитических ферментов, предназначенную для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов и поддержания гомеостаза; участвует в реализации иммунного ответа организма, являясь важным

компонентом как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Система белков, объединенных в систему комплемента, включает около 20 взаимодействующих компонентов — растворимых белков, циркулирующих в крови и тканевой жидкости: С1 (комплекс из трех белков), С2, С3С9, фактор В, фактор D и ряд регуляторных белков. Существует три пути активации комплемента — классический, лектиновый и альтернативный. Все три пути составляют общий терминальный путь, который ведет к формированию мембраноатакующего комплекса [8] (рис. 1). Беременность является комплемент-усиливающим состоянием, а воздействие на материнский организм полуллогенного фетоплацентарного комплекса увеличивается в течение беременности с максимальным влиянием при родах. Избыточная активация комплемента в норме смягчается растворимыми и мембраносвязанными регуляторами альтернативного пути комплемента [9]. Влияние на этот физиологический баланс наследственных или приобретенных факторов ведет к избыточной активации системы. Общий знаменатель комплемент-опосредованного поражения — эндотелиальная дисфункция и микрососудистый тромбоз с «любимой» локализацией. Например, при преждевременной отслойке плаценты — тромбоз сосудов фетоплацентарного комплекса, при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС) — тромбоз сосудов клубочков почек.

Преэклампсия/HELLP-синдром представляет собой наиболее распространенные формы ТМА, встречающиеся при беременности и осложняющие 2–7 и 0,2–0,6 % беременностей соответственно. Данные состояния обусловлены эндотелиальной дисфункцией и дисбалансом

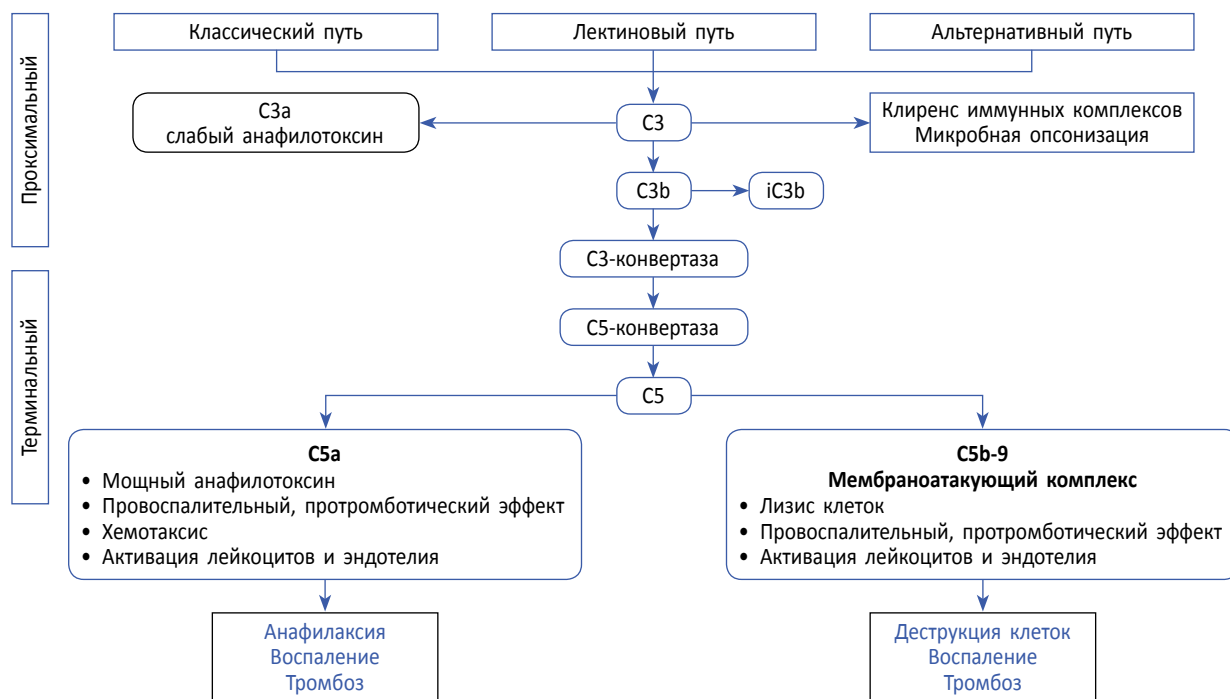


Рис. 1. Схематичное изображение каскада активации системы комплемента

Fig. 1. Schematic representation of the complement system activation cascade

антиангиогенных факторов. Кроме того, исследования последних лет связывают нарушения регуляции альтернативного пути комплемента с патогенезом HELLP-синдрома. Как правило, для HELLP-синдрома характерно быстрое выздоровление после родов. Когда гемолиз, тромбоцитопения или почечная недостаточность продолжают прогрессировать через 48–72 ч после родов, важно учитывать возможность развития других форм ТМА и обеспечить соответствующее лечение [10, 11]. Преэклампсия и HELLP-синдром — наиболее изученные состояния и подробно описаны в работах отечественных и зарубежных авторов [12–20]. В данной статье рассмотрены наиболее редкие и новые патологические состояния, которые могут встретиться в практике акушера-гинеколога.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) представляет собой редкое заболевание, в основе которого лежит своеобразное поражение микроциркуляторного русла. Идиопатическая ТТП впервые описана Е. Moschowitz в 1925 г. у 16-летней девушки с внезапно появившейся неврологической симптоматикой (сначала слабость в руках, затем гемипарез и парез лицевого нерва), лихорадкой, анемией, петехиальной сыпью. Данное заболевание развивается при условии снижения уровня ADAMTS13 менее 10 %, которое может быть врожденным (вследствие генетических

мутаций) или приобретенным (наличие антител против ADAMTS13). Снижение уровня этого фермента способствует накоплению крупных мультимеров фактора Виллебранда, которые связываются с тромбоцитами, в результате чего образуются фибриновые нити и провоцируются внутрисосудистый гемолиз и ишемическое повреждение. Частота ТТП во время беременности составляет менее 1 на 100 000 беременностей [4, 10]. Классическая клиническая картина представлена пентадой симптомов — лихорадкой, микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, поражением почек и неврологической симптоматикой. Прогноз заболевания долгое время оставался крайне пессимистичным — летальность превышала 90 %. Ситуация изменилась лишь в 1976 г., когда Bukowski применил для лечения ТТП обменное переливание крови и добился продолжительной ремиссии. В настоящее время в стандарт лечения входит ежедневный плазмообмен до нормализации количества тромбоцитов и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), полного разрешения неврологических симптомов [21].

Гемолитический уремический синдром — это комплемент-опосредованная форма ТМА, при которой уровни ADAMTS13 обычно находятся в пределах референсных значений. В отличие от классической формы, развивающейся

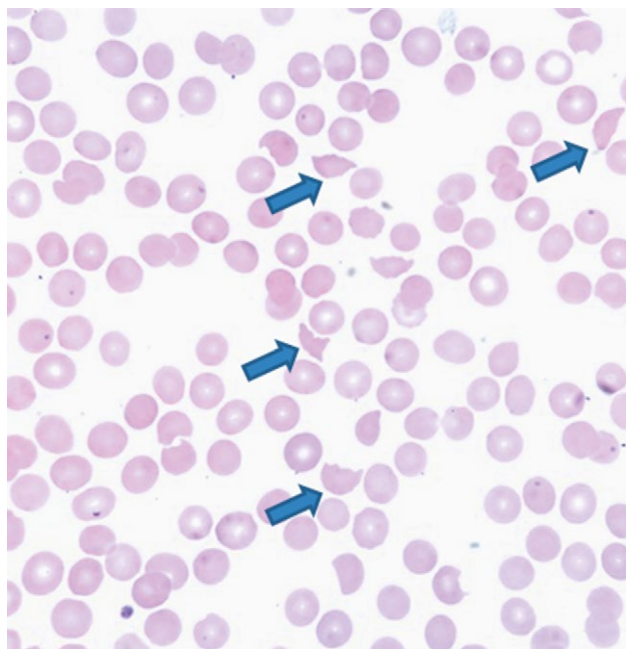


Рис. 2. Исследование мазка периферической крови у пациентов с тромботической микроангиопатией (синими стрелками указаны шизоциты)

Fig. 2. Peripheral blood smear in patients with thrombotic microangiopathy (blue arrows indicate schistocytes)

при попадании в организм шига-токсина, продуцируемого *E. coli* (штамм 0157:H7) и *Shigella dysenteriae* 1-го типа, атипичный аГУС характеризуется генетическим происхождением [22]. Распространенность аГУС составляет 2–7 случаев на 1 млн населения. Наследственные мутации в генах регуляторов комплемента ведут к их качественному или, чаще, функциональному дефициту, предрасполагая к повышенной и неконтролируемой активации комплемента, что обуславливает генерализованное тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла [23, 24]. Проявляется аГУС микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью. При постановке диагноза аГУС при беременности возникают сложности, поскольку клиническая картина может имитировать преэклампсию/HELLP-синдром — спектр состояний, гораздо более распространенных при беременности и с которыми врачи — акушеры-гинекологи хорошо знакомы. Определение генетической мутации не является обязательным критерием, так как ее удается определить лишь в 60–70 % случаев, а отсутствие идентифицируемых мутаций не исключает диагноза аГУС. Несвоевременная диагностика приводит к несвоевременному лечению, что может представлять угрозу для жизни.

Для диагностики любой ТМА необходимо выявление микроангиопатической гемолитической анемии с признаками фрагментации эритроцитов, тромбоцитопенией и микротромботическим ишемическим повреждением эндотелия. Микроангиопатический гемолиз подтверждает обнаружение симптомов гемолитической анемии (распада эритроцитов) и появление шизоцитов, когда нити фибрина в кровеносном русле и мелких сосудах «разрезают» эритроцит и эти полулунные сегменты видны в обычном анализе мазка (рис. 2).

Тромбоцитопения — второй наиболее распространенный симптом после анемии в диагностике ТМА. Большинство случаев тромбоцитопении (70–80 %) являются гестационными, поэтому нет необходимости в специальном лечении, но при наличии аномального мазка периферической крови и маркеров гемолиза следует продолжить исследования. Затем наблюдают снижение концентрации гаптоглобина (белка-транспортера, доставляющего свободный гемоглобин обратно в печень), его количество истощается, нарастают симптомы ишемии других органов, что подтверждает повышение уровня ЛДГ. Эти лабораторные изменения очень часто происходят одновременно с клиническим поражением хотя бы одной системы органов. Таким образом, если обнаружены шизоциты в мазке крови и отмечают снижение концентрации гаптоглобина, проба Кумбса отрицательна, а показатели коагуляции в норме, то есть основания предположить ТМА и необходима консультация гематолога и/или нефролога.

Крайне важно правильно определить вид ТМА, так как для каждого вида существует специфическое лечение (рис. 3). Главное — устранить причину развития ТМА и влияние на системное воспаление в зависимости от триггера. Плазмаферез является спасительным методом лечения в случаях ТТП. Однако эта процедура инвазивная, со значительным риском осложнений, поэтому следует обдумать все нюансы при ее назначении. Плазмаферез часто использовали в качестве терапии первой линии при аГУС, несмотря на одобрения FDA (от англ. Food and Drug Administration) применения моноклональных антител к компонентам системы комплемента. Хотя, по данным американского общества ASFA (от англ. American Society for Apheresis), роль терапевтического плазмообмена в лечении аГУС не установлена, решение о начале плазмообмена может быть

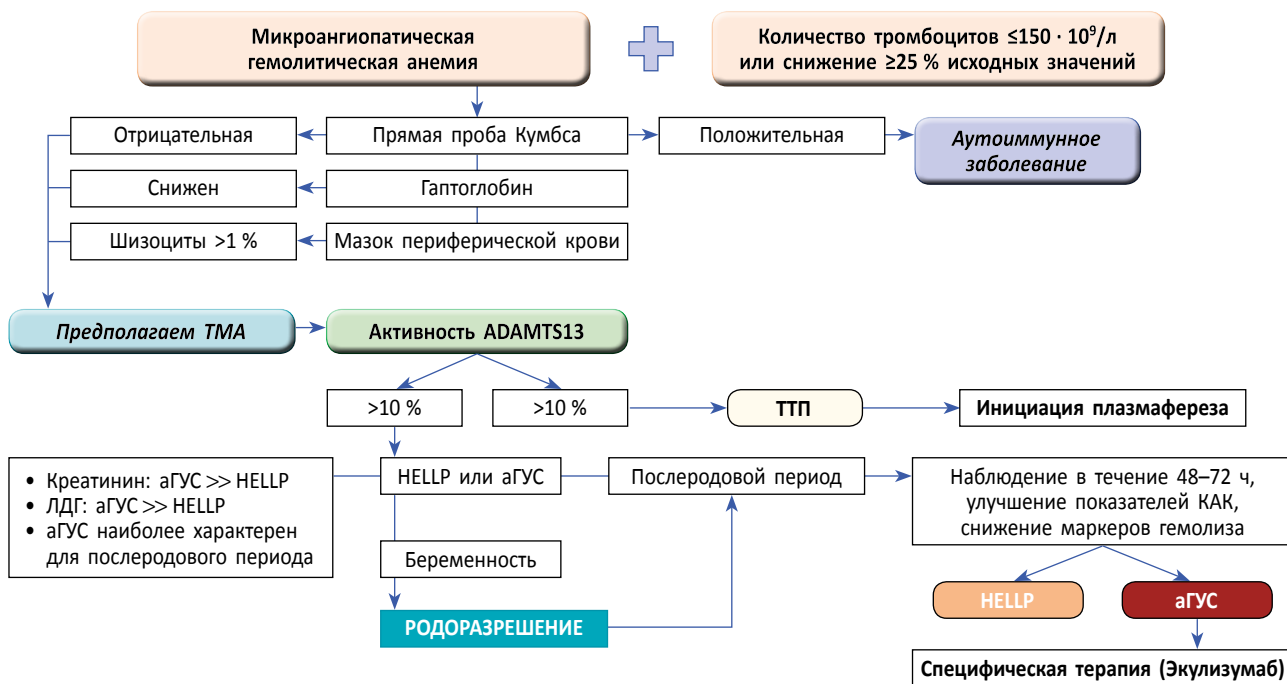


Рис. 3. Блок-схема дифференциальной диагностики тромботической микроангиопатии при беременности (адаптировано из Sarno L., Stefanovic V., Maruotti G., et al., 2019): ТМА — тромботическая микроангиопатия; аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; КАК — клинический анализ крови

Fig. 3. Flow chart for the differential diagnosis of thrombotic microangiopathy in pregnancy (adapted from Sarno L., Stefanovic V., Maruotti G., et al., 2019): TMA, thrombotic microangiopathy; аГУС, atypical hemolytic uremic syndrome; ЛДГ, lactate dehydrogenase; thrombotic thrombocytopenic purpura; КАК, clinical blood test

продиктовано необходимостью лечения ТТП, предположительно до тех пор, пока этот диагноз не будет исключен [25].

Моноклональные антитела IgG2/4κappa anti-C5 являются эффективным средством для лечения аГУС, действуют против белка компонента C5 путем блокирования ферментативного расщепления C5 до C5a и C5b [26, 27]. Это важный шаг вперед в лечении больных данной категории, так как блокирование комплемент-опосредованного воспаления и повреждения эндотелия приводит к улучшению прогноза.

Изменения системы гемостаза при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) через призму тромботической микроангиопатии

Мировое научное сообщество в течение последних месяцев активно изучает вопросы, касающиеся новой коронавирусной инфекции. Высокпатогенный коронавирус человека, вызывающий коронавирусную болезнь (COVID-19) и тяжелый острый респираторный синдром, привел к беспрецедентному глобальному кризису в области здравоохранения.

На сегодняшний день подтверждено более 185 000 случаев смерти, связанных с COVID-19. По некоторым оценкам, в некоторых странах летальность достигает 15 % [28].

У госпитализированных пациентов инфекция, вызванная COVID-19, часто проявляется двусторонней пневмонией, поэтому им необходима неотложная медицинская помощь или интенсивная терапия [29]. Патогенез атипичной пневмонии у больных COVID-19 сложен, но полученные на сегодняшний день данные говорят о том, что инфекция SARS-CoV2 может нарушать регуляцию иммунного ответа с повышением уровня интерлейкина-6 (IL-6), который ответственен за прогрессирующее повреждение легких и двустороннюю мультифокальную интерстициальную пневмонию [30, 31]. Двусторонняя пневмония, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, активация свертывания крови, острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность — ключевые признаки тяжелой COVID-19. Признаки поражения миокарда присутствуют по меньшей мере в четверти тяжелых случаев [32]. Высокая смертность,

наблюдаемая среди пациентов COVID-19, обусловлена нарушениями в системе гемостаза и клинически проявляется развитием артериальных и венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) [33, 34]. Более глубокое понимание механизмов нарушений системы гемостаза, связанных с COVID-19, поможет оптимизировать профилактику, диагностику и лечение тромбоемболических осложнений. Несмотря на большое количество публикаций, в которых описаны изменения в системе гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией, нельзя точно судить о развитии ДВС-синдрома. Описанные изменения следует рассматривать и через призму тромботической микроангиопатии.

Связь между изменениями гемостаза и инфекциями хорошо известна. Бактериальные инфекции, в частности вызванные грамотрицательными микроорганизмами, способны активировать систему свертывания крови как за счет высвобождения тканевого фактора с последующей активацией внешнего пути каскада свертывания, так и за счет индукции активации тромбина бактериальной клеточной стенкой. Гиперкоагуляционное состояние, характеризующееся повышенным уровнем D-димеров, может возникать уже на ранней стадии бактериальных инфекций и приводить к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови (ДВС). Вместе с тем вирусные инфекции могут вызывать тяжелые осложнения, такие как острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность, которые часто ассоциируются с гиперкоагуляцией и ДВС-синдромом [35, 36]. Клинически состояние измененного свертывания крови при различных вирусных инфекциях проявляется кровоизлияниями и тромбозами.

Вирусы приводят к активации эндотелия с возникновением в последующем дисфункции. Исследования на клиническом и молекулярном уровнях выдвинули несколько гипотез, связывающих вирусную инфекцию и тромботический риск. Активация вирусами эндотелиальных клеток, моноцитов и нейтрофилов может индуцировать экспрессию тканевого фактора, который инициирует внешний каскад свертывания крови [37]. Повреждение эндотелиальных клеток также увеличивает выработку и высвобождение цитокинов, может прямо или косвенно изменять гемостаз.

Тканевой фактор (ТФ) экспрессируется на многих типах клеток по всему организму.

Гистологические исследования показали, что ТФ присутствует на всех клетках крови и быстрый прокоагулянтный ответ происходит при непосредственном контакте патогенов с эндотелием и миелоидными клетками. Коагуляционный каскад инициируется активированным фактором VII (FVIIa) и подвергается воздействию ТФ в месте повреждения. Этот каталитический комплекс (ТФ–FVIIa) дополнительно активирует факторы IX (FIX) и X (FX). Кроме того, большинство бактериальных и вирусных инфекций стимулируют экспрессию ТФ на моноцитах и эндотелиальных клетках преимущественно за счет активации ядерного фактора каппа В (NF-каппаВ). Описанное клеточное взаимодействие потенциально усиливает продукцию IL-8, 1 β , (CXCL)-10 и фактора некроза опухоли- α . Эти контекстно-зависимые реакции контролируют тонус капилляров, проницаемость, миграцию и активацию иммунных клеток, а также активацию или ингибирование тромбоцитов, которые влияют на сосудистый гемостаз. Помимо регулируемых эндотелиальными клетками реакций гемостаза вирусные инфекции могут также влиять на тонус капилляров, тромбоцитопению, васкуляризацию и геморрагический отек [36].

Перечисленные патогенетические изменения подтверждают сообщения о развитии коагулопатии у пациентов с COVID-19, которая затем ассоциируется с риском летального исхода. В ретроспективном анализе 183 пациентов, проведенном Tang et al., установлено, что у 71,4 % погибших отмечены признаки ДВС-синдрома [38]. Chen et al. наблюдали аномальную «функцию свертывания» у 99 пациентов, в том числе повышение уровня D-димера у 36 пациентов (36 %), уменьшение протромбинового времени у 30 пациентов (30 %) и увеличение активированного частичного тромбопластинового времени у 16 пациентов (16 %) [39]. Аналогичным образом среди 13 пациентов, описанных Wang et al., протромбиновое время и уровень D-димера при поступлении были значительно выше [40]. Однако авторы сообщили о высокой распространенности клинически значимых тромбозов, в основном тромбоемболии легочной артерии, в группе пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии по поводу гипоксемической острой дыхательной недостаточности, несмотря на профилактическую или терапевтическую антикоагулянтную терапию [41]. Результаты изучения итальянской когорты

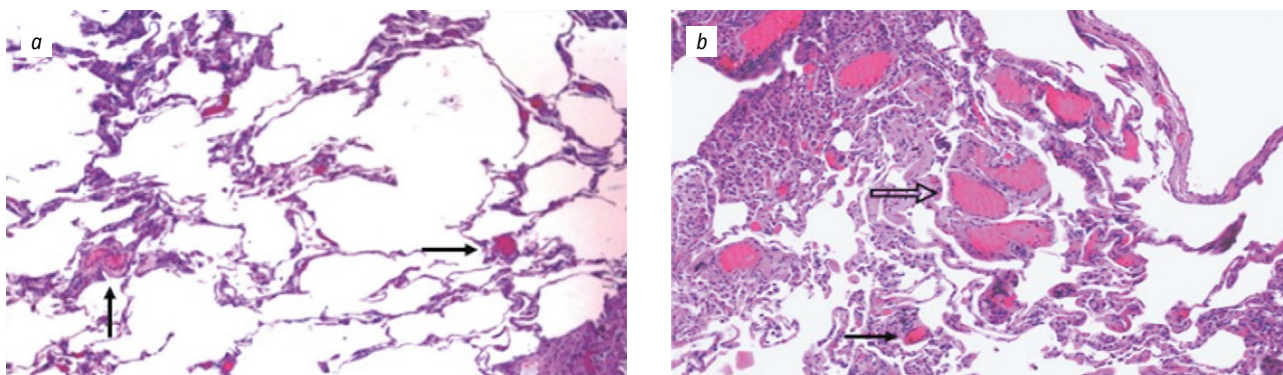


Рис. 4. Микроскопическое исследование материала легких у пациентов с COVID-19: *a* — эмфизематозные изменения и диффузный тромбоз внутрисептальных микрососудов (указан стрелками); *b* — артериолы малого размера (открытая стрелка) с полным люминальным тромбозом и окклюзионными тромбозами внутрисептальных капилляров (закрытая стрелка) (адаптировано из Marini J.J., Gattinoni L., 2020)

Fig. 4. Lung histological findings in COVID-19 patients: *a* — emphysematous changes and diffuse thrombosis of intraseptal microvessels (indicated by the arrows); *b* — small sized arterioles (open arrow) with complete luminal thrombosis and occlusive thromboses of intraseptal capillaries (closed arrow) (adapted from Marini J.J., Gattinoni L., 2020)

пациентов также показали, что изменения свертываемости крови с тенденцией к гиперкоагуляционному синдрому (повышенные уровни D-димера и фибриногена) зарегистрированы уже на ранней стадии заболевания [42]. В свою очередь повышенный уровень фибриногена ассоциировался с более тяжелой формой атипичной пневмонии. В здоровом легком существует тонкий баланс между прокоагулянтными, антикоагулянтными и фибринолитическими механизмами, которые контролируют отложение фибрина и его влияние на жизнеспособность эпителия легких. Эта локализованная коагуляционная система носит название бронхоальвеолярного гемостаза, с помощью которого организм пытается бороться с инфекцией вместе с иммунными клетками. Нарушение этой фибринолитической функции при воспалении легких приводит к аномальным накоплениям фибрина в альвеолярных пространствах и нарушению функции [43] (рис. 4).

Последние данные свидетельствуют, что комплемент-опосредованное поражение справедливо и для инфекции COVID-19. Действительно, клетки с высокой экспрессией рецепторов ACE2 служат мишенями COVID-19, что приводит к эндотелиальной и микрососудистой дисфункции. Поскольку у пациентов с сердечной недостаточностью повышена экспрессия ACE2, у них высок риск повреждения сердца. Точно так же ACE2 выразенно экспрессируется на подоцитах и эпителиальных клетках канальцев почки [44, 45].

Есть сообщения о повышении уровня ЛДГ и тромбоцитопении при COVID-19. Так,

у пациентов, описанных Zhang et al., наблюдались анемия, повышение уровня ЛДГ, тромбоцитопения и поражение систем органов. К сожалению, нет данных о наличии шизоцитов, подтверждающих микроангиопатическую гемолитическую анемию [46]. Мало известно и о природе сердечной недостаточности. Предполагали развитие миокардита или индуцированного воспалением поражения сердца, но патоморфологические данные указывают на наличие внутрисосудистого тромбоза, аналогичного таковому при ТМА. Наконец, почечная недостаточность, еще одна характеристика комплемент-зависимой ТМА, также часто встречается у пациентов с тяжело протекающей инфекцией COVID-19 [47].

Кроме того, работы по изучению коронавируса показали, что блокирование активации C3-комплемента значительно ослабляет поражение легких, сдерживая распространение вируса главным образом за счет ингибирования активации моноцитов и инфильтрации легких иммунными клетками [48]. Последние исследования также продемонстрировали, что белки коронавируса связываются с ключевым белком лектинового пути, что приводит к комплемент-зависимому повреждению легких. Magro et al обнаружили отложения C5b-9, C4d и MAPS-2 в микроциркуляторном русле биоптатов легких и кожи пациентов с тяжелым течением COVID-19 [49]. Эти данные согласуются с чрезмерной активацией как альтернативного, так и лектинового пути комплемента.

Интерес представляют результаты применения моноклональных антител к компонентам

системы комплемента у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Diurno et al. использовали препараты данной группы у четырех пациентов с положительным терапевтическим эффектом — в результате снижался уровень С-реактивного белка и наступало клиническое улучшение с благоприятным исходом заболевания [50]. Поскольку на доклиническом этапе исследования получены перспективные результаты, в настоящее время изучается их применение у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (ClinicalTrials.gov, NCT04288713).

На основании вышесказанного не возникает сомнений о влиянии системной воспалительной реакции на систему гемостаза при развитии ТМА независимо от первоначального пускового агента. При ТМА, вызванной пневмонией при COVID-19, системная воспалительная реакция имеет решающее значение и в развитии ТМА и, по-видимому, в исходах. Данные о распространенности и течении заболевания у беременных ограничены. Насколько нам известно, на сегодняшний день опубликовано более 40 научных работ об инфекции COVID-19 во время беременности, ни одно из этих исследований не было популяционным. Считают, что беременные не более восприимчивы к этой инфекции, чем население в целом. Возможно, это связано с изменениями иммунной системы в течение беременности, направленными на обеспечение функционирования фетоплацентарного комплекса [51, 52]. Однако это не исключает тяжелых форм течения заболевания среди беременных.

Интерпретация изменений свертывания крови у беременных может быть даже более сложной, поскольку они накладываются на физиологические изменения, вызванные беременностью. Беременность связана с физиологическими изменениями в системе гемостаза, которые выражаются в увеличении содержания большинства факторов свертывания (фибриноген, факторы VII, VIII, IX и X), снижении физиологических антикоагулянтов (резистентность к активации протеина С и снижение уровня протеина S) и фибринолитической активности. Все они направлены на поддержание плацентарной перфузии и предотвращение патологической кровопотери в родах. При беременности повышается концентрация фибриногена и уровень D-димера, количество тромбоцитов может уменьшаться, а также значительно сокращаются как активированное частичное тромбопластиновое время, так и протромбиновое время.

COVID-19 вносит дополнительные коагуляционные изменения. Их интенсивность может быть обусловлена тяжестью заболевания, но достоверные данные все еще отсутствуют. Гиперкоагуляция представляет угрозу, повышая риск тромбозов как во время беременности, так и после нее в зависимости от времени начала инфекционного процесса.

Частота ВТЭО во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов, что в 5–6 раз больше, чем в общей популяции [53]. Развиваются ВТЭО на фоне физиологической гиперкоагуляции под влиянием дополнительных факторов риска. Международными и Российскими рекомендациями определены факторы риска ВТЭО и показания к профилактическому введению низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а также тактика лечения развившихся осложнений. Всем женщинам с четырьмя факторами риска или более (кроме перенесенных ранее ВТЭО и/или тромбофилии) следует назначать НМГ в профилактических дозах в течение всей беременности до родов и 6 нед. послеродового периода, с тремя факторами риска — НМГ в профилактических дозах с 28-й недели беременности до родов и в течение 6 нед. после родов, с двумя факторами риска — НМГ в профилактических дозах в течение не менее 10 дней послеродового периода [54].

Дополнительными факторами риска венозных тромбозов при наличии внебольничной пневмонии у беременной являются:

- 1) системная воспалительная реакция, при которой необходимо назначение этиотропной терапии;
- 2) госпитализация в стационар длительностью более 3 сут, ассоциируемая с 18-кратным повышением риска развития ВТЭО, при этом риск остается повышенным в 6 раз в течение 28 дней после выписки; этот риск выше в III триместре и у женщин старше 35 лет;
- 3) иммобилизация (данные о влиянии иммобилизации на риск развития венозных тромбозов в период беременности ограничены, но известно, что строгий постельный режим за неделю и более до родоразрешения оказывает мультипликативное влияние на риск развития предродовых и послеродовых ВТЭО).

Таким образом, наличие пневмонии у беременных с COVID-19 позволяет относить данную беременную к группе высокого риска по развитию ВТЭО.

Рядом научных организаций рекомендовано назначение НМГ беременным с подтвержденной коронавирусной инфекцией в основном с применением профилактических доз [55–57]. Точные показания все еще неясны, но целесообразно анализировать общий риск тромбоэмболических осложнений у пациента, включая традиционные «невирусные» факторы риска и умножая их на фактор риска, связанный с инфекцией. НМГ являются препаратами выбора для профилактики ВТЭО при беременности и в послеродовом периоде и относятся к категории риска А по FDA. Дозу препарата рассчитывают в соответствии с массой тела пациентки и корректируют при нарушении функции почек и снижении уровня тромбоцитов. Оптимальная продолжительность антикоагулянтного лечения неизвестна, но, вероятно, должна быть адаптирована к тяжести заболевания и акушерской ситуации.

У пациентов с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, вызванным SARS-CoV-2, НМГ улучшают прогноз, так как уменьшают риск и локального тромбообразования, и тромбозов крупных сосудов и тромбоэмболических осложнений. На сегодняшний день нами не найдено работ, в которых обосновывались бы преимущества применения того или иного НМГ при беременности, из чего можно заключить об эффективности любого препарата данной группы. В работе G.V. Danzi et al. показано, что надропарин кальция (фраксипарин), один из представителей группы НМГ, безопасен и эффективен у пациентов с внебольничной пневмонией, в том числе с COVID-19 [58]. Препарат также оказывает положительный противовоспалительный эффект, о чем свидетельствует снижение уровня С-реактивного белка, IL-6 и фибриногена. Комбинированная терапия антибактериальными препаратами и фраксипарином при внебольничной пневмонии способствовала сокращению продолжительности искусственной вентиляции легких, нормализации температуры тела и длительности пребывания в стационаре [59]. Моноклональные антитела IgG2/4κ anti-C5 являются эффективным средством для лечения аГУС, действуют против белка комплемента C5 путем блокирования ферментативного расщепления C5 до C5a и C5b. Это важный шаг вперед в лечении больных данной категории, так как блокирование комплемент-опосредованного воспаления и повреждения эндотелия приводит к улучшению прогноза. Перспективным направлением

в терапии ТМА, вызванной пневмонией при COVID-19, представляется опыт применения моноклональных антител IgG2/4κ anti-C5, что еще раз подтверждает комплемент-опосредованное повреждение при развитии данного состояния, риск которого при беременности значительно выше.

Литература

1. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 5 мая 2017 г. № 15-4/1560-07 «О направлении для использования в работе информационно-методического письма „Тромботическая микроангиопатия в акушерстве“» [Letter from the Ministry of health of the Russian Federation No. 15-4/1560-07 “O napravlenii dlya ispol'zovaniya v rabote informacionno-metodicheskogo pis'ma “Tromboticheskaya mikroangiopatiya v akusherstve””, dated 2017 May 5. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71627526/>. Ссылка активна на 02.06.2020.
2. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(2):199-202. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.04.009>.
3. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения // Нефрология. – 2016. – Т. 20. – № 2. – С. 68–80. [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Bobrova LA, Shilov EM. Obstetric atypical hemolytic uremic syndrome: the first russian experience of diagnosis and treatment. *Nephrology.* 2016;20(2):68-80. (In Russ.)]
4. Sarno L, Stefanovic V, Maruotti G, et al. Thrombotic microangiopathies during pregnancy: The obstetrical and neonatal perspective. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;237:7-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.018>.
5. George J, Nester C, McIntosh J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015(1):644-648. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.644>.
6. Vaught A, Braunstein E, Jasem J, et al. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. *JCI Insight.* 2018;3(6):e99128. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99128>.
7. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016;14 Suppl 11(11):2-15.
8. Шилова Е.Р. Гематологические заболевания и синдромы, обусловленные нарушением регуляции системы комплемента. Современный взгляд на проблему. СПб., 2016. [Shilova ER. Gematologicheskie zabolevaniya i sindromy, обусловленные нарушением регуляции системы

- komplementa. *Sovremenny vzglyad na problemu*. Saint Petersburg; 2016. (In Russ.]. Доступно по: <http://openhematology.ru/wp-content/uploads/2016/04/%D0%A8%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%95.%D0%A0-%D0%93%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5-%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%B8-%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC%D1%8B.pdf>. Ссылка активна на 02.06.2020.
9. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-Associated atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):46-58. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003554>.
 10. Malinowski AK. Thrombotic microangiopathy in pregnancy: when you hear hoofbeats, consider the zebras? *Br J Haematol*. 2020. <https://doi.org/10.1111/bjh.16694>.
 11. Laurence J. Recognition and treatment of syndromes linked to dysregulation of the alternative complement pathway. *Transfus Apher Sci*. 2016;54(2):179-180. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.04.006>.
 12. Pourrat O, Coudroy R, Pierre F. Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;189:68-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.017>.
 13. Alrahmani L, Willrich MA. The complement alternative pathway and preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(5):40. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0836-4>.
 14. Распопин Ю.С., Колесниченко А.П., Синявская Н.В., и др. Многоликая тромботическая микроангиопатия — «ожерелье смерти» осложнений беременности и родов // Клиническая нефрология. — 2017. — № 2. — С. 32–36. [Raspopin YuS, Kolesnichenko AP, Sinyavskaya NV, et al. Many-faced thrombotic microangiopathy — “necklace of death” of complications of pregnancy and childbirth. *Klinicheskaja nefrologija*. 2017;(2):32-36. (In Russ.)]
 15. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., и др. Тромботическая микроангиопатия как проявление тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 89–92. [Strizhakov AN, Timokhina EV, Ignatko IV, et al. Thrombotic microangiopathy as a manifestation of severe preeclampsia and hellp syndrome. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017;16(6):89-92. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-6-89-92>.
 16. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А. Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 12. — С. 5–14. [Kirsanova TV, Vinogradova MA, Fedorova TA. The imitators of severe preeclampsia and HELLP syndrome: different types of pregnancy-associated thrombotic microangiopathy. *Obstetrics and gynecology*. 2016;(12):5-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.5-14>.
 17. Калачин К.А., Грищук К.И., Шмаков Р.Г., и др. «Нетипичный» HELLP-синдром или атипичный гемолитико-уремический синдром? // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 1. — С. 94–102. [Kalachin KA, Grishchuk KI, Shmakov RG, et al. Atypical HELLP syndrome or atypical hemolytic uremic syndrome? *Obstetrics and gynecology*. 2017;(1):94-102. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.1.94-102>.
 18. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О. Тяжелые акушерские осложнения как проявление тромботической микроангиопатии // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 4. — С. 21–26. [Makatsaria AD, Bitsadze VO, Akinshina SV. Severe forms of preeclampsia as a manifestation of thrombotic microangiopathy. *Obstetrics and gynecology*. 2017;(4):21-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.4.21-6>.
 19. Рябоконе Н.Р., Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е. Влияние преэклампсии на физиологические и патологические процессы в сосудах и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний после родов // Трансляционная медицина. — 2014. — № 4. — С. 46–50. [Ryabokon NR, Kuznetsova LV, Zazerskaya IE. Influence of preeclampsia into physiological and pathological processes in the vessels and the risk of heart disease after birth. *Translyatsionnaya meditsina*. 2014;(4):46-50. (In Russ.)]
 20. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии // Артериальная гипертензия. — 2016. — Т. 22. — № 5. — С. 488–494. [Yakovleva NYu, Khazova EL, Vasil'eva EYu, Zazerskaya IE. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. *Arterial'naya gipertenziya*. 2016;22(5):488-494. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494>.
 21. Прокопенко Е., Фомин А., Кошелев Р., и др. Трудности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры // Врач. — 2011. — № 5. — С. 25–29. [Prokopenko E, Fomin A, Koshelev R, et al. Difficulties in the diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vrach*. 2011;(5):25-29. (In Russ.)]
 22. Arnold D, Patriquin C, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *Can Med Assoc J*. 2016;189(4):E153-E159. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160142>.
 23. Regal J, Gilbert J, Burwick R. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol*. 2015;67(1):56-70. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.030>.
 24. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1237-1247. <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>.
 25. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice —

- evidence-based approach from the writing committee of the American Society for apheresis: The eighth special issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171-354. <https://doi.org/10.1002/jca.21705>.
26. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360(5):544-546. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0809959>.
 27. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360(5):542-544. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0808527>.
 28. Worldometer [Internet]. COVID-19 coronavirus pandemic. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
 29. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3).
 30. Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):491-494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>.
 31. Di Micco P, Russo V, Carannante N, et al. Clotting Factors in COVID-19: Epidemiological association and prognostic values in different clinical presentations in an Italian Cohort. *J Clin Med.* 2020;9(5):1371. <https://doi.org/10.3390/jcm9051371>.
 32. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
 33. Klok F, Kruijff M, van der Meer N, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-150. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
 34. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
 35. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
 36. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:1060-1081. <https://doi.org/10.2741/4633>.
 37. Van der Poll T, Levi M. Crosstalk between inflammation and coagulation: the lessons of sepsis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(5):632-638. <https://doi.org/10.2174/157016112801784549>.
 38. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
 39. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7).
 40. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 41. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
 42. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
 43. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>.
 44. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.
 45. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
 46. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and anti-phospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
 47. Gavrilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: Success does not come easily. *Br J Haematol.* 2020;189(6):e227-e230. <https://doi.org/10.1111/bjh.16783>.
 48. Gralinski L, Sheahan T, Morrison T, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome Coronavirus pathogenesis. *mBio.* 2018;9(5):e01753-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>.
 49. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
 50. Diurno F, Numis FG, Porta G, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: Preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4040-4047. https://doi.org/10.26355/eur_rev_202004_20875.

51. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: A systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):36-41. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.013>.
52. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: A review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(6):469-477. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002700>.
53. Linnemann B, Scholz U, Rott H, et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism — position paper from the Working Group in Women’s Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa.* 2016;45(2):103-118. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000504>.
54. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Internet]. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top Guideline No. 37a). 2015. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>.
55. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Internet]. Version 11: updated 24 July 2020. Guidance for healthcare professionals on coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy, published by the RCOG, Royal College of Midwives, Royal College of Paediatrics and Child Health, Public Health England and Public Health Scotland. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/>.
56. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Версия 6 от 28.04.2020 [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoy koronavirusnoy infektsii 2019-nCoV. Version 6, 28.04.2020. (In Russ.)]. Доступно по: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf. Ссылка доступна на 12.05.2020.
57. Беженарь В.Ф., Айламазян Э.К., Зазерская И.Е., и др. Краткие клинические рекомендации. Тактика ведения беременных, рожениц и родильниц с подозрением или подтвержденной инфекцией COVID-19. МКБ-10: U07.2, U07.1. — СПб.: Эко-Вектор, 2020. — 47 с. [Bezhenar’ VF, Aylamazyan EK, Zazerskaya IE, et al. Kratkiye klinicheskiye rekomendatsii. Taktika vedeniya beremennykh, rozhenits i rodil’nits s podozreniyem ili podtverzhdennoy infektsiyey COVID-19. MKB-10: U07.2, U07.1. Saint Peterburg: Eko-Vektor; 2020. 47 p. (In Russ.)]. <https://doi.org/https://doi.org/10.17816/JOWDS20201>.
58. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>.
59. Povalyaev D. The efficacy of adjuvant use low molecular weight heparins in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Resp J.* 2014;44(Suppl 58):2503.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Ирина Евгеньевна Зазерская — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>. SPIN-код: 5873-2280. **E-mail:** zazera@mail.ru.

Виталий Федорович Беженарь — д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>. **E-mail:** bez-vitaly@yandex.ru.

Алина Олеговна Годзоева — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-1730-2019>. **E-mail:** godzoevalina@mail.ru.

Валентина Владимировна Ишкараева — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** yahont84@list.ru.

Irina E. Zazerskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. The Faculty of Medicine, the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>. SPIN-код: 5873-2280. **E-mail:** zazera@mail.ru.

Vitaly F. Bezhenar — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Chief Expert in Obstetrics and Gynecology of Saint Petersburg Healthcare Committee and the Russian Ministry of Healthcare in the North-Western Federal Region of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>. **E-mail:** bez-vitaly@yandex.ru.

Alina O. Godzoyeva — MD, Post-Graduate Student. The Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of Medicine, the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1730-2019>. **E-mail:** godzoevalina@mail.ru.

Valentina V. Ishkarayeva — MD, PhD, Assistant. The Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of Medicine, the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** yahont84@list.ru.