УДК 615.036.8:618.3

ВЛИЯНИЕ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЮ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]Золотухина Я. В. ORCID ID 0000-0001-9064-0623
[2]Батищева Г. А. ORCID ID 0000-0003-4771-7466,
[2]Хороших Н. В. ORCID ID 0000-0001-8955-1113

[1]Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной научно-клинический онкологический центр», Воронеж, Российская Федерация,
e-mail: yana.arzhanyh@yandex.ru;
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация

В период пандемии новой коронавирусной инфекции актуальным стал вопрос о поиске лекарственных препаратов, способных улучшить перинатальные исходы женщин и оказать благоприятное влияние на ранний неонатальный период у новорожденных. Цель исследования - оценить связь применения микронизированного прогестерона с перинатальными исходами у женщин, перенёсших COVID-19 в период гестации. Проведен ретроспективный анализ 165 историй течения беременности, родов и историй развития новорожденных, находившихся под наблюдением в 2020-2023 гг. Контрольную группу составили беременные женщины (n=30), которые во время гестации вирусной инфекцией SARS-COV-2 не болели. Две основные группы наблюдения составили женщины, которые во время гестации перенесли SARS-COV-2 инфекцию. 1-я основная группа - 65 женщин, получавшие препарат микронизированного прогестерона (утрожестан) внутрь 200 мг/сутки в I-II триместре гестации до 34-й недели беременности, 2-я основная группа - 70 беременных, которые в период гестации перенесли инфекцию SARS-COV-2, микронизированный прогестерон не получали. У всех пациенток учитывали особенности течения беременности и родов, исследовали маточно-плацентарный кровоток. Анализировали физическое развитие новорожденных, наличие или отсутствие морфофункциональной незрелости, частоту асфиксии и гипоксического поражения нервной системы с определением степени их тяжести. У новорождённых от матерей, перенёсших коронавирусную инфекцию во время гестации, назначение препаратов на основе микронизированного прогестерона ассоциировалось с улучшением течения раннего неонатального периода: масса тела при рождении, частота асфиксии и оценка по шкале Апгар приближались к показателям контрольной группы. У новорождённых от матерей, перенесших коронавирусную инфекцию во время беременности и не получавших микронизированный прогестерон, масса тела при рождении была ниже, чем у новорождённых, матери которых получали препарат. Гипоксическое поражение центральной нервной системы в группе без прогестероновой поддержки зарегистрировано в 5,7% случаев.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, микронизированный прогестерон, беременность, новорожденные.

EFFECT OF MICRONIZED PROGESTERONE ON PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WHO SUFFERED SARS-COV-2 INFECTION DURING PREGNANCY

[1]Zolotukhina Ya. V. ORCID ID 0000-0001-9064-0623,
[2]Batishcheva G. A. ORCID ID 0000-0003-4771-7466,
[2]Khoroshikh N. V. ORCID ID 0000-0001-8955-1113

[1]Budgetary healthcare institution of the Voronezh region «Voronezh Regional Scientific and Clinical Oncology Center», Voronezh, Russian Federation, e-mail: yana.arzhanyh@yandex.ru;
[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russian Federation

During the COVID-19 pandemic, the search for therapeutic agents capable of improving perinatal outcomes for women and positively influencing the early neonatal period in newborns became a pressing issue. The objective of this study was to evaluate the association between the use of micronized progesterone and

perinatal outcomes in women who contracted COVID-19 during gestation. A retrospective analysis was conducted on 165 clinical records-covering pregnancy, childbirth, and neonatal development-for cases observed between 2020 and 2023. The control group consisted of pregnant women (n=30) who did not contract the SARS-CoV-2 virus during gestation. The two primary study groups comprised women who were infected with SARS-CoV-2 during pregnancy: the first group (n=65) received oral micronized progesterone (Utrogestan) at a dosage of 200 mg/day during the first and second trimesters, continuing up to the 34th week of gestation; the second group (n=70) consisted of pregnant women who contracted SARS-CoV-2 but did not receive micronized progesterone. For all patients, the clinical course of pregnancy and childbirth was documented, and uteroplacental blood flow was assessed. The study also analyzed the physical development of the newborns, the presence or absence of morphofunctional immaturity, and the incidence and severity of birth asphyxia and hypoxic injury to the nervous system. In newborns whose mothers had a coronavirus infection during gestation, the administration of micronized progesterone-based preparations was associated with a more favorable course during the early neonatal period: birth weight, the incidence of asphyxia, and Apgar scores were comparable to those of the control group. Newborns whose mothers had a coronavirus infection during pregnancy but did not receive micronized progesterone had a lower birth weight than those whose mothers were treated with the preparation. In the group that did not receive progesterone support, hypoxic injury to the central nervous system was recorded in 5.7% of cases.

Keywords: coronavirus infection, micronized progesterone, pregnancy, newborns.

Введение

В исследованиях раннего периода пандемии SARS-CoV-2 вертикальная передача вируса от матери к плоду указывалась как маловероятная, однако в более поздних работах были описаны случаи трансплацентарной передачи вируса. Исследование Fenizia и соавт. (2020) выявило SARS-CoV-2 в плацентарной ткани и пуповинной крови, а также обнаружило специфические IgM в крови новорожденных, что подтвердило внутриутробный контакт плода с вирусом [1].

При изучении влияния вируса на течение беременности были выявлены общие черты патогенеза новой коронавирусной инфекции и плацента-ассоциированных осложнений, лежащих в основе развития целого ряда акушерских осложнений. Наиболее частыми изменениями в плаценте на фоне SARS-COV-2 инфекции являлись нарушения перфузии сосудов матери, обширное фибриноидное отложение, межворсинчатые тромбы и децидуальная артериопатия [2; 3].

Многочисленные исследования подтверждают, что прерывающаяся беременность и привычное невынашивание ассоциированы с комплексными нарушениями клеточно-опосредованных иммунных механизмов в децидуальной оболочке. Это приводит к нарушению кровоснабжения трофобласта и патологии ворсинчатого дерева [4]. Инфекция SARS-CoV-2 может усугублять иммунные нарушения в децидуальной оболочке.

Juttukonda и соавт. (2022) показали, что инфекция SARS-CoV-2 сопряжена с увеличением числа иммунных клеток в децидуальной оболочке, при этом характер инфильтрации зависит от срока гестации: инфицирование в третьем триместре вызывает повышение макрофагов, NK-клеток и Т-лимфоцитов, тогда как во втором триместре - преимущественно Т-клеточную инфильтрацию и снижение провоспалительных цитокинов [5].

Закономерным следствием вышеназванных процессов считается развитие перинатальных осложнений, наиболее частыми из которых являются низкая масса плода при рождении, недоношенность или незрелость, развитие гипоксических состояний, вплоть до формирования дистресс-синдрома плода [6].

Согласно данным литературы, группу максимального риска по развитию осложнений в перинатальном периоде составляют беременные женщины старше 35 лет, имеющие избыточную массу тела, артериальную гипертензию, сахарный диабет [7; 8]. Ведение пациенток с плацентарной недостаточностью заключается в мониторировании состояния плода и своевременном родоразрешении при его ухудшении.

В методических рекомендациях по организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции [9] указаны сведения о диагностике, методах лечения, а также о специфической профилактике SARS-CoV-2-инфекции в прегравидарном периоде. Вопрос о возможности профилактики перинатальных осложнений в условиях коронавирусной инфекции не рассматривается. Актуальное значение имеет поиск лекарственных средств, профилактический прием которых во время беременности может улучшить перинатальные исходы при заболевании вирусной инфекцией.

В современной акушерской практике активно применяются препараты на основе микронизированного прогестерона (МП). В инструкции указаны показания для их применения: угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона; предупреждение преждевременных родов у женщин из группы риска. Режим дозирования предусматривает возможность приема МП внутрь или вагинально в дозе 200-600 мг/сутки в I-II триместре гестации до 34-й недели беременности.

Эффективность применения МП была показана в условиях эксперимента: препарат улучшал состояние потомства за счет снижения воспалительных проявлений ПН и развития компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте [10; 11]. Прием МП уменьшал частоту самопроизвольных абортов, что связывали с улучшением кровотока в эндометрии [12]

Учитывая вышесказанное, представляется целесообразным изучить эффективность назначения МП в качестве профилактического средства у женщин, перенесших SARS-COV-2 во время беременности, для улучшения показателей новорожденных.

Цель исследования – определение влияния МП на перинатальные исходы у женщин, переносивших SARS-COV-2 инфекцию в период гестации.

Материалы и методы исследования

Ретроспективный анализ 165 историй течения беременности, родов и историй развития новорожденных, находившихся под наблюдением в 2020-2023 гг. В исследовании было

изучено течение беременности, родов, раннего неонатального периода у новорожденных. Работа одобрена на заседании этического комитета ФГБОУВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России от 19.09.2023 г. (протокол № 5).

Беременные были родоразрешены в перинатальном центре Воронежской областной клинической больницы № 1 (ПЦ ВОКБ № 1) и в родильном доме БУЗ ВО «ВГБСМП № 10». В ходе исследования были выделены следующие группы наблюдения:

- основная группа 1 (ОГ1) - 65 женщин, перенёсших во время беременности инфекцию SARS-CoV-2 на фоне перорального приёма микронизированного прогестерона (МП). Схема применения МП: препарат назначали внутрь в дозе 200 мг/сут. (однократно в сутки). Терапию начинали в I триместре беременности при наличии показаний, обусловленных привычным невынашиванием беременности в анамнезе и/или клиническими признаками угрожающего выкидыша, и продолжали до 34-й недели гестации. Доза и длительность приёма были одинаковыми для всех пациенток ОГ1; коррекция дозы в течение беременности не проводилась, перерывов в терапии не было. Пациентки, у которых доза МП изменялась или приём прерывался, в анализ не включались;

- основная группа 2 (ОГ2) - 70 беременных, которые во время беременности перенесли инфекцию SARS-COV-2 и не получали микронизированный прогестерон;

- контрольная группа (КГ) – 30 женщин, у которых не была зарегистрирована инфекция SARS-CoV-2 и отсутствовали показания к назначению микронизированного прогестерона**.** Критериями включения в КГ служили отсутствие в анамнезе привычного невынашивания, преэклампсии, хронической артериальной гипертензии, сахарного диабета и аутоиммунных заболеваний. КГ формировалась как группа сравнения по поводу перенесённой COVID-19, в связи с чем нормальные показатели доплерометрии не рассматривались как обязательный критерий включения. Доплерометрия маточно-плацентарного и плодового кровотока выполнялась в сроке 30–34-й недели гестации. Крайних степеней нарушения (отсутствие или реверс диастолического кровотока) в КГ не зарегистрировано.

Оценку тяжести течения заболевания проводили в соответствии с методическими рекомендациями по организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [9].

Диагностика плацентарной недостаточности проводилась в соответствии с нормативным документом, регламентирующим оказание акушерской помощи населению на территории РФ [13], действовавшим в период проведения исследования (2020–2023 гг.). Состояние маточно-плацентарного кровотока оценивали с помощью доплерометрического и кардиотокографического (КТГ) методов исследования. Измеряли пульсационный индекс в артериях пуповины и в маточных артериях. При подозрении на формирование плацентарной

недостаточности анализировали показатели пульсационного индекса в средней мозговой артерии с последующим расчетом церебро-плацентарного отношения (ЦПО).

В раннем неонатальном периоде определяли показатели физического развития ребенка, наличие или отсутствие морфофункциональной незрелости, наличие и степень выраженности асфиксии, гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС) новорожденного.

Статистические расчеты проведены в программе Microsoft Excel и Statsoft Statistica (версия 8.0). Нормальность распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Для сравнения количественных показателей двух независимых групп применяли U-критерий Манна – Уитни. Категориальные показатели представляли в виде абсолютных чисел и относительных частот (%). Для оценки 95% доверительных интервалов (ДИ) долей использовали метод Уилсона. При сравнении категориальных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона без поправки Йейтса; при наличии ожидаемых частот менее 5 в таблице сопряжённости 2 × 2 использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Оценки по шкале Апгар представлены как M ± SD, где M - среднее арифметическое, SD - стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для учёта множественных сравнений дополнительных исходов применяли поправку Холма. Коррекцию проводили для семейства из 33 сравнений: четырёх категорий нарушений кровотока, пяти категориальных неонатальных показателей и оценок по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. Для каждого показателя выполняли попарные сравнения ОГ1 и ОГ2, ОГ1 и КГ, ОГ2 и КГ. Статистическую значимость различий в рамках указанного семейства оценивали по скорректированным значениям p; статистически значимыми считали различия при скорректированном $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ течения родов у беременных контрольной группы, в которой женщины не болели во время беременности SARS-COV-2, показал, что медиана срока родоразрешения составила 39,2 недели [38,5; 39,9]. Частота родоразрешения через естественные родовые пути у женщин КГ составила 86,7%. Роды оперативным путем проводились преимущественно в плановом порядке по показаниям. Данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза у беременных КГ не имели существенных особенностей.

В первой основной группе (ОГ1, n=65) бесплодие в анамнезе отмечено у 27 (41,5%; 95% ДИ: 30,4–53,7%) женщин, привычное невынашивание беременности - у 21 (32,3%; 95% ДИ: 22,2–44,4%) пациентки, клинические и ультразвуковые признаки угрожающего выкидыша в первом триместре диагностированы у 37 (56,9%; 95% ДИ: 44,8–68,2%) женщин.

Во второй основной группе (ОГ2, n=70) бесплодие в анамнезе отмечено у 7 (10,0%; 95% ДИ: 4,9–19,2%) женщин, привычное невынашивание беременности - у 4 (5,7%; 95% ДИ: 2,2–13,8%) пациенток, клинические и ультразвуковые признаки угрожающего выкидыша в первом триместре диагностированы у 12 (17,1%; 95% ДИ: 10,1–27,6%) женщин. Таким образом, группы ОГ1 и ОГ2 исходно различались по ряду акушерско-гинекологических характеристик, которые могли влиять на течение беременности и перинатальные исходы. Указанные различия могут выступать потенциальными смешивающими факторами при оценке связи между применением МП и изучаемыми исходами, что необходимо учитывать при интерпретации данных.

При анализе степени тяжести течения новой коронавирусной инфекции установлено, что легкое течение заболевания диагностировано у 41 (63,1%; 95% ДИ: 50,9–73,8%) пациентки ОГ1 и у 47 (67,1%; 95% ДИ: 55,5–77,0%) пациенток ОГ2. Остальные женщины переносили инфекцию в среднетяжелой форме: в ОГ1 - 24 (36,9%; 95% ДИ: 26,2–49,1%), в ОГ2 - 23 (32,9%; 95% ДИ: 23,0–44,5%). Сравнение групп по критерию χ^2 не выявило статистически значимых различий по тяжести COVID-19 ($\chi^2 = 0,246$; $p = 0,620$).

С целью оценки нарушений гемодинамики использовали классификацию, разработанную А. Н. Стрижаковым и соавт. в 1989 г. [14].

При анализе параметров маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в КГ установлено, что нормальные параметры кровотока зафиксированы у 8 (26,7%; 95% ДИ: 14,2–44,4%) женщин. Нарушения маточного кровотока диагностированы у 16 (53,3%; 95% ДИ: 36,1–69,8%) пациенток, нарушения плодового кровотока отмечены у 6 (20,0%; 95% ДИ: 9,5–37,3%) женщин. Тяжелые нарушения не выявлены (табл. 1). Выявленная частота гемодинамических изменений в КГ в значительной мере обусловлена тем, что у части женщин регистрировалось изолированное повышение индекса резистентности в одной из маточных артерий, тогда как крайние степени нарушения (отсутствие или реверс диастолического кровотока) в КГ не отмечались. Изолированные доплерографические изменения, не сопровождающиеся иными признаками ПН, не всегда ассоциированы с неблагоприятными перинатальными исходами, о чём свидетельствуют сопоставимые показатели состояния новорождённых в сравниваемых группах.

При сравнении основных групп нормальные параметры кровотока в ОГ1 зафиксированы у 14 (21,5%; 95% ДИ: 13,3–33,0%) женщин, что статистически значимо выше, чем в ОГ2 - у 5 (7,1%; 95% ДИ: 3,1–15,7%) пациенток ($p = 0,016$ до поправки; после поправки Холма различия статистически незначимы). Нарушения маточного кровотока при сохраненном плодовом кровотоке диагностированы у 32 (49,2%; 95% ДИ: 37,5–61,1%) женщин ОГ1 и у 24 (34,3%; 95% ДИ: 24,2–46,0%) женщин ОГ2 ($p = 0,078$). Нарушения

плодового кровотока при сохраненном маточном кровотоке выявлены у 12 (18,5%; 95% ДИ: 10,9–29,6%) пациенток ОГ1, что статистически значимо ниже, чем в ОГ2 - у 26 (37,1%; 95% ДИ: 26,8–48,9%) (p = 0,016 до поправки; после поправки Холма различия статистически незначимы). Частота тяжелых нарушений кровотока в ОГ2 составила 21,4%, что превышало показатель в ОГ1 (10,8%), однако различия не достигли статистической значимости (p = 0,094). Различия между ОГ1 и ОГ2 по частоте нарушений кровотока после поправки Холма не достигли статистической значимости.

Таблица 1

Оценка гемодинамики в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса

Параметры	ОГ1 абс. (%)	ОГ2 абс. (%)	КГ абс. (%)
Нормальные параметры кровотока	14 (21,5)	5(7,1)	8 (26,7)
Нарушение маточного кровотока при сохраненном плодовом кровотоке	32(49,2)	24(34,3)	16(53,3)
Нарушение плодового кровотока при сохраненном маточном кровотоке	12(18,5)	26(37,1)	6(20,0)
Тяжелые нарушения (одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков или критическое нарушение плодового кровотока)	7(10,8)	15(21,4)	–

Примечание: [1] – p < 0,05 после поправки Холма при сравнении ОГ1 и КГ; [2] - p < 0,05 после поправки Холма при сравнении ОГ2 и КГ; [3] - p < 0,05 после поправки Холма при сравнении ОГ1 и ОГ2. Различия, значимые до поправки, но не достигшие значимости после неё, в таблице не отмечены и приведены в тексте с указанием соответствующих значений p. Составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

При оценке течения родов установлено, что срок родоразрешения в ОГ1 (женщины, принимавшие МП на фоне SARS-CoV-2) составил 38,3 [37,2; 39,8] недели, в ОГ2 (женщины, не принимавшие МП на фоне инфекции) - 38,6 [37,9; 39,5] недели, в КГ - 39,2 [38,5; 39,9] недели. При попарном сравнении групп с помощью U-критерия Манна – Уитни статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05 для всех сравнений), однако у пациенток КГ отмечена тенденция к родоразрешению в более поздние сроки.

При оценке способа родоразрешения в КГ вагинальные роды произошли у 26 (86,7%; 95% ДИ: 70,3–94,7%) женщин, оперативное родоразрешение - у 4 (13,3%; 95% ДИ: 5,3–29,7%) пациенток по плановым показаниям.

В ОГ1 вагинальные роды произошли у 42 (64,6%; 95% ДИ: 52,5–75,1%) женщин, оперативное родоразрешение - у 23 (35,4%; 95% ДИ: 24,9–47,5%) пациенток, из которых у 11 (16,9%; 95% ДИ: 9,7–27,8%) кесарево сечение выполнено по экстренным показаниям.

У женщин ОГ2 вагинальные роды зарегистрированы у 42 (60,0%; 95% ДИ: 48,3–70,7%) женщин, оперативное родоразрешение - у 28 (40,0%; 95% ДИ: 29,3–51,7%) пациенток.

Состояние здоровья новорожденных от матерей контрольной группы наблюдения в большинстве случаев соответствовало физиологическому течению раннего периода адаптации. Медиана массы тела новорожденных составила 3640 г [3240; 4190], количество маловесных к гестационному сроку детей не превышало 16,7%. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах была 7,63 ± 0,72 и 8,13 ± 0,78 балла. Случаев тяжелой асфиксии и гипоксического поражения ЦНС в данной группе зафиксировано не было (табл. 2).

При сравнении опытных групп медиана массы тела при рождении в ОГ2 составила 3050 г [2800; 3300], что было ниже, чем у новорождённых ОГ1, матери которых получали МП - 3620 г [3240; 3980], (U-критерий Манна – Уитни, $p < 0,001$).

Количество маловесных детей ОГ2 составило 12 (17,1%) новорожденных, что превышало данный показатель ОГ1- 5 (7,7%) новорожденных ($p = 0,098$).

Морфофункциональная незрелость у детей ОГ2 выявлена в 23 (32,9%; 95% ДИ: 23,0–44,5%) случаях, у детей ОГ1, матери которых получали МП, - в 14 (21,5%; 95% ДИ: 13,3–33,0%) случаях. Различия не достигли статистической значимости ($p = 0,141$, после поправки Холма различия статистически незначимы).

Средняя оценка по шкале Апгар в ОГ1 составила на первой минуте 7,11 ± 0,50 балла, на пятой минуте - 7,95 ± 0,54 балла. В ОГ2 данные показатели были ниже и составили 6,96 ± 0,55 и 7,46 ± 0,74 балла соответственно. При сравнении ОГ1 и ОГ2 различия по Апгар на 1-й минуте не достигли статистической значимости ($p = 0,097$; после поправки Холма - $p > 0,05$), тогда как на 5-й минуте различия были статистически значимыми ($p < 0,001$; после поправки Холма на множественные сравнения - скорректированное $p < 0,001$.

Умеренная асфиксия в ОГ2 выявлена у 18 (25,7%; 95% ДИ: 16,9–37,0%) детей, что статистически значимо выше, чем в ОГ1 - у 7 (10,8%; 95% ДИ: 5,3–20,6%) детей ($p = 0,026$). Различия между ОГ1 и ОГ2 по частоте умеренной асфиксии после поправки Холма не достигли статистической значимости.

Тяжелая асфиксия в ОГ2 выявлена у 4 (5,7%; 95% ДИ: 2,2–13,8%) детей, в ОГ1 - у 1 (1,5%; 95% ДИ: 0,3–8,2%) ребенка, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,367$). Во всех случаях тяжелой асфиксии в ОГ2 отмечено последующее формирование гипоксического поражения центральной нервной системы.

Таблица 2

Перинатальные осложнения новорожденных от матерей, перенесших SARS-COV-2 во время гестации в зависимости от приема МП

Показатель	**ОГ1, n=65**	**ОГ2, n=70**	**КГ, n=30**
Количество маловесных к сроку гестации детей, n (%)	5 (7,7%)	12 (17,1%)	5 (16,7%)
Морфофункциональная незрелость новорожденных, n (%)	14 (21,5%)	23 (32,9%)	3 (10,0%)
Умеренная асфиксия, n (%)	7 (10,8%)	18 (25,7%)	-
Тяжелая асфиксия, n (%)	1 (1,5%)	4 (5,7%)	-
Гипоксическое поражение ЦНС, n (%)	1 (1,5%)	4 (5,7%)	-

Примечание: [1] – $p < 0,05$ после поправки Холма при сравнении ОГ1 и КГ; [2] - $p < 0,05$ после поправки Холма при сравнении ОГ2 и КГ; [3] - $p < 0,05$ после поправки Холма при сравнении ОГ1 и ОГ2. Различия, значимые до поправки, но не достигшие значимости после неё, в таблице не отмечены и приведены в тексте с указанием соответствующих значений p. Составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Таким образом, применение МП у беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, перенесших SARS-CoV-2, ассоциировано с более благоприятными исходами беременности и состояния новорожденных по сравнению с группой без прогестероновой поддержки.

В группе женщин, которые перенесли во время гестации SARS-COV-2 инфекцию на фоне приема МП, реже регистрировались тяжелые нарушения маточно-плацентарного кровотока, по сравнению с группой беременных, которые не получали протективную поддержку прогестероном во время инфекции (10,8% против 21,4%, $p = 0,094$), была выше масса тела новорожденных (3620 г [3240; 3980] против 3050 г [2800; 3300], выше оценка по шкале Апгар на 1-й минуте ($7,11 \pm 0,50$ балла против $6,96 \pm 0,55$) и на 5-й минуте ($7,95 \pm 0,54$ балла против $7,46 \pm 0,74$), а также ниже частота умеренной асфиксии (10,8% против 25,7%, $p = 0,026$ до поправки; после поправки Холма различия статистически незначимы). Морфофункциональная незрелость выявлена у 14 (21,5%) новорождённых в ОГ1 и у 23 (32,9%) в ОГ2. Несмотря на численно меньшую частоту незрелости в ОГ1, различие между группами не достигло статистической значимости ($p=0,141$). Полученные данные могут быть обусловлены нормализирующим влиянием прогестерона на многоступенчатый процесс эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, включая его влияние на

эндотелиальную функцию, гемостаз и плацентарную перфузию.

Нарушения сосудистой перфузии и воспалительные изменения плаценты, описанные при COVID-19, могут участвовать в формировании неблагоприятных перинатальных исходов [2; 3; 6].

Инфекция SARS-CoV-2 может усугублять иммунные нарушения в децидуальной оболочке, оказывая дополнительное влияние на ключевые клеточные популяции: макрофаги, регуляторные Т-клетки и децидуальные NK-клетки. Эти клетки играют важную роль в поддержании функции трофобласта и развитии плода за счёт секреции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и регуляции иммунно-эндокринных взаимодействий [15].

Qi и соавторы (2023) в своем исследовании на молекулярном уровне показали, что у женщин с невынашиванием беременности наблюдается значительное повышение экспрессии гена *BSG* (CD147) в эндометрии [16], что может указывать на повышенную восприимчивость эндометрия к инвазии SARS-CoV-2 и способствовать неблагоприятным исходам беременности.

МП является ключевым препаратом для фармакотерапии угрожающих состояний во время беременности. Его ведущая роль - в поддержании беременности не только благодаря влиянию на эндометрий и децидуализацию, но и посредством иммуномодулирующих эффектов на материнско-плодовой границе, включая регуляцию активности иммунных клеток, ограничение избыточных провоспалительных реакций и поддержание локальной иммунной толерантности [17].

В настоящем исследовании у новорождённых от матерей, получавших МП, отмечено благоприятное течение раннего неонатального периода. Данные о неонатальных исходах при применении МП по иным показаниям получены, в частности, в проспективном исследовании M. Russu и соавт. (2014) [18], которое включало женщин с повторными потерями беременности и/или преждевременными родами в анамнезе. В этом исследовании препарат применялся вагинально, назначался до зачатия и продолжался до 36 недель гестации; авторы сообщили о более высокой массе тела новорождённых при рождении по сравнению с контрольной группой ($p=0,022$).

Эффект МП связан с благоприятным влиянием на апоптоз, клеточную адгезию, пролиферацию клеток эндотелия и гладкой мускулатуры, что важно для нормального функционирования формирующейся плаценты и рождения здорового потомства.

Полученные данные свидетельствуют об улучшении перинатальных исходов у женщин, получавших препараты на основе МП и переносивших SARS-COV-2 в период гестации, что послужило основанием для оформления патента на изобретение «Способ

профилактики плацентарной недостаточности у женщин, перенесших SARS-COV-2 инфекцию в период гестации» (RU 2863005 C1) [19].

Заключение

Инфекция SARS-COV-2, перенесенная беременной в период гестации, может способствовать ухудшению состояния здоровья новорожденного в раннем неонатальном периоде по сравнению с новорожденными от матерей, не болевших SARS-COV-2. Прием препаратов на основе МП, назначенных во время беременности, ассоциирован с улучшением маточно-плацентарного кровотока и течения раннего неонатального периода у новорождённых от матерей, перенесших коронавирусную инфекцию во время гестации. Это проявляется увеличением массы тела новорождённых, повышением их адаптационных возможностей, что подтверждается более высокими баллами по шкале Апгар, а также снижением частоты умеренной асфиксии.

Список литературы

1. Fenizia C., Biasin M., Cetin I., et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy // Nature Communications. 2020. Vol. 11. Is. 1. P. 5128. DOI: 10.1038/s41467-020-18933-4.
2. Shanes E. D., Mithal L.B., Otero S., Azad H. A., Miller E. S., Goldstein J. A. Placental Pathology in COVID-19 // American Journal of Clinical Pathology. 2020. Vol. 154. Is. 1. P. 23–32. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa089.
3. Garg R., Agarwal R., Yadav D., Singh S., Kumar H., Bhardwaj R. Histopathological Changes in Placenta of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection and Maternal and Perinatal Outcome in COVID-19 // Journal of Obstetrics and Gynaecology of India. 2023. Vol. 73. Is. 1. P. 44–50. DOI: 10.1007/s13224-022-01666-3**.**
4. Milosevic Stevanovic J., Krstic M., Vukomanovic P., Kutlesic R., Pop Trajkovic S80, Simic D. Failure of placentation and pregnancy complications: The role of feto-maternal immune balance // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2024. Vol. 295. P. 126–135. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.02.024.
5. Juttukonda L. J., Wachman E. M., Boateng J., Jain M., Benarroch Y., Taglauer E. S. Decidual immune response following COVID-19 during pregnancy varies by timing of maternal SARS-CoV-2 infection // Journal of Reproductive Immunology. 2022. Vol. 151. P. 103501. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103501.

6. Aghaamoo S., Ghods K., Rahmanian M. Pregnant women with COVID-19: the placental involvement and consequences // Journal of Molecular Histology. 2021. Vol. 52. Is. 3. P. 427–435. DOI: 10.1007/s10735-021-09970-4.

7. Coronavirus (COVID-19) Infection in pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 15 // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2022. URL: https://www.rcog.org.uk/media/kbknl3z3/2022-03-07-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v15.pdf (дата обращения: 27.07.2026).

8. Петрова У. Л., Шмаков Р. Г. Новая коронавирусная инфекция 2019 и беременность: что мы знаем? // Акушерство и гинекология. 2022. № 2. С. 4-11. DOI: 10.18565/aig.2022.2.4-11.

9. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: методические рекомендации. Версия 4 от 05.07.2021 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва: Минздрав России, 2021. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (дата обращения: 15.10.2026).

10. Batishcheva G. A., Zolotukhina Y. V., Shishkina V. V., Khoroshikh N. V., Samoylenko T. V., Zhilyaeva O. D., Zolotareva S. N., Ivanova E. E., Khoroshikh A. O. Efficacy of micronized progesterone-based preparations used to prevent placental insufficiency: an experimental study // Research Results in Pharmacology. 2026. Vol. 12. Is. 1. P. 80-94. DOI: 10.18413/rrpharmacology.12.1030.

11. Хутиева М. Я. Механизмы формирования гестационных осложнений у многорожавших женщин (клинико-экспериментальное исследование): дис. … канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2018. 150 с. URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_009775314/ (дата обращения: 15.10.2026).

12. Ghosh S., Chattopadhyay R., Goswami S., Chaudhury K., Chakravarty B., Ganesh A. Assessment of sub-endometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: A pilot study // J Obstet Gynaecol Res. 2014. Vol. 40. Is. 7. P. 1871–1876. DOI: 10.1111/jog.12456.

13. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н // Официальный интернет-портал правовой информации. URL: https://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037 (дата обращения: 15.10.2026).

14. Стрижаков А. Н., Бунин А. Т., Медведев М. В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. М.: Медицина, 1990. 239 с. ISBN: 5-225-01956-0. URL: https://www.edu-med-nmo.ru/documents/uzi-dop/Ultrazvukovaya-diagnostika-v-akusherskoj-klinike.pdf (дата обращения: 14.10.2026).
15. Motomura K., Miller D., Galaz J., Liu T.N., Romero R., Gomez-Lopez N. The effects of progesterone on immune cellular function at the maternal-fetal interface and in maternal circulation // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2023. Vol. 229. P. 1246725. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1285493.
16. Qi R., Guan R., Cai S., Xu M., Yang W., Wang C. C. Comprehensive molecular expression profiling of SARS-CoV-associated factors in the endometrium across the menstrual cycle and elevated susceptibility in women with recurrent pregnancy loss // Frontiers in Genetics. 2023. Vol. 14. Article 1246725. DOI: 10.3389/fgene.2023.1246725.
17. Motomura K., Miller D., Galaz J., Liu T. N., Romero R., Gomez-Lopez N. The effects of progesterone on immune cellular function at the maternal-fetal interface and in maternal circulation // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2023. Vol. 229. Art. 106254. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2023.106254.
18. Russu M., Stănculescu R., Păun M., Marin J.A. Neonatal Outcomes after Preconceptional Vaginal Micronized Progesterone Administration in Recurrent Pregnancy Loss: Five Years Prospective Study // Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014. Vol. 8. Is. 2. P. 128-133. DOI: 10.5005/jp-journals-10009-1347.
19. Патент № 2863005 C1 Российская Федерация, МПК A61K 31/57 (2006.01), A61K 38/22 (2006.01), A61P 31/14 (2006.01). Способ профилактики плацентарной недостаточности у женщин, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию в период гестации: № 2025125740: заявл. 18.09.2025: опубл. 28.05.2026, Бюл. № 16 / Батищева Г. А., Хороших Н. В., Золотухина Я. В., Шишкина В. В., Хороших А. О.; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2863005&TypeFile=html (дата обращения: 15.10.2026).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.