

УДК 618.3-06:616.379-008.64:[616.98:578.834.1]  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-74-82>

## Особенности течения беременности, осложненной гестационным диабетом и перенесенной новой коронавирусной инфекцией

Матусевич Е.М.<sup>1</sup>, Юрьев С.Ю.<sup>1</sup>, Франкевич В.Е.<sup>2</sup>, Франкевич Н.А.<sup>2</sup>, Попова И.С.<sup>1</sup>,  
Куценко А.А.<sup>1</sup>, Васильева А.Г.<sup>1</sup>, Мелых Д.Р.<sup>1</sup>, Зимина Н.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии  
(НМИЦ АГП) им. академика В.И. Кулакова  
Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучение влияния новой коронавирусной инфекции на развитие метаболических нарушений и перинатальных осложнений.

**Материалы и методы.** Проведен анализ течения беременности и родов у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (170) и без таковой (100), и анализ историй их новорожденных (270).

**Результаты.** Новая коронавирусная инфекция (НКИ), перенесенная во время беременности, приводит к развитию осложнений: преэклампсии ( $p = 0,012$ ), преждевременным родам ( $p = 0,038$ ), преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты ( $p = 0,05$ ), недостаточному росту плода ( $p = 0,028$ ), гестационному сахарному диабету (ГСД) ( $p = 0,023$ ), внутриутробной инфекции ( $p = 0,048$ ) и асфиксии новорожденного ( $p = 0,04$ ). Гестационный сахарный диабет в 2 раза чаще сопровождает среднетяжелую форму НКИ в отличие от легкой ( $p = 0,001$ ). Инфицирование вирусом SARS-CoV2 на фоне предшествующего ГСД способствует развитию среднетяжелой степени НКИ ( $p = 0,005$ ). Гипергликемия при ГСД после перенесенной среднетяжелой НКИ чаще, чем после легкой, требует назначения инсулина ( $p = 0,03$ ). Для сочетания НКИ и ГСД характерно развитие многоводия ( $p = 0,02$ ), риск которого возрастает при наличии наследственной тромбофилии. Период новорожденности чаще осложняется внутриутробной пневмонией при наличии у матери сочетания НКИ и ГСД.

**Заключение.** Риск развития метаболических нарушений и перинатальных осложнений у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, значимо выше по сравнению с беременными без новой коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19, беременность, гестационный сахарный диабет, многоводие

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-64-00006, <http://rscf.ru/project/24-64-00006/>

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (протокол № 8993 от 21.02.2022).

**Для цитирования:** Матусевич Е.М., Юрьев С.Ю., Франкевич В.Е., Франкевич Н.А., Попова И.С., Куценко А.А., Васильева А.Г., Мелых Д.Р., Зимина Н.Д. Особенности течения беременности, осложненной гестационным диабетом и перенесенной новой коронавирусной инфекцией. *Бюллетень сибирской медицины.* 2025;24(2):74–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-74-82>.

## Features of the course of pregnancy complicated by gestational diabetes and a novel coronavirus infection

Matusevich E.M.<sup>1</sup>, Yuryev S.Yu.<sup>1</sup>, Frankevich V.E.<sup>2</sup>, Frankevich N.A.<sup>2</sup>, Popova I.S.<sup>1</sup>, Kutsenko A.A.<sup>1</sup>, Vasilyeva A.G.<sup>1</sup>, Melikh D.R.<sup>1</sup>, Zimina N.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, Perinatology named after Academician V.I. Kulakov

4 Akademika Oparina St., 117997 Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study the role of metabolic disorders in the development of perinatal complications of the novel coronavirus infection.

**Materials and methods.** The analysis of the course of pregnancy and childbirth in pregnant women who had a novel coronavirus infection (170) and without it (100), and their newborns (270).

**Results.** A novel coronavirus infection (NCI) during pregnancy leads to the development of complications: preeclampsia ( $p = 0.012$ ), premature birth ( $p = 0.038$ ), premature detachment of the normally located placenta ( $p = 0.05$ ), fetal growth retardation ( $p = 0.028$ ), gestational diabetes mellitus (GDM) ( $p = 0.023$ ), intrauterine infection ( $p = 0.048$ ) and asphyxia of the newborn ( $p = 0.04$ ). Gestational diabetes mellitus is 2 times more likely to accompany a moderate form of NCI, as opposed to a mild one ( $p = 0.001$ ). Infection with the SARS-CoV2 virus on the background of previous GDM contributes to the development of moderate NCI ( $p = 0.005$ ). Hyperglycemia in GDM after moderate NCI more often than after mild requires the appointment of insulin ( $p = 0.03$ ). The combination of NCI and GDM is characterized by the development of polyhydramnios ( $p = 0.02$ ), the risk of which increases in the presence of hereditary thrombophilia. The neonatal period is more often complicated by intrauterine pneumonia if the mother has a combination of NCI and GDM.

**Conclusion.** The risk of developing metabolic disorders and perinatal complications in pregnant women who had a novel coronavirus infection is significantly higher than in pregnant women without a novel coronavirus infection.

**Keywords:** COVID-19, pregnancy, gestational diabetes mellitus, polyhydramnios

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The research was carried out via the grant of the Russian Science Foundation No. 24-64-00006, <http://rscf.ru/project/24-64-00006/>

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Bioethical Committee of the Siberian State Medical University (Protocol No. 8993 dated 21 February 2022).

**For citation:** Matusevich E.M., Yuryev S.Yu., Frankevich V.E., Frankevich N.A., Popova I.S., Kutsenko A.A., Vasilyeva A.G., Melikh D.R., Zimina N.D. Features of the course of pregnancy complicated by gestational diabetes and a novel coronavirus infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):74–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-74-82>.

## ВВЕДЕНИЕ

Анализ последствий пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) продемонстрировал мультисистемный характер поражения жизненно важных органов. Еще в 2003 г., в период господства атипичной вирусной пневмонии, вызванной коронавирусом SARS-CoV, рядом исследований доказана экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего

фермента 2-го типа (АСЕ2) в бронхах, жировой ткани, скелетной мускулатуре, паренхиме легких, подвздошной кишке, тканях сердечно-сосудистой системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы [1, 2]. Выявленные тогда случаи развития сахарного диабета 1-го типа демонстрировали прямое воздействие семейства коронавирусов на эндокринные органы [3]. Значимое увеличение частоты развития гестационного сахарного

диабета (ГСД) в период эпидемии НКИ, вероятно, обусловлено аналогичным патогенезом. Проблема роста метаболических нарушений у беременных на фоне новой коронавирусной инфекции актуальна ввиду значимого вклада ГСД в развитие материнских и неонатальных осложнений.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния новой коронавирусной инфекции на развитие метаболических нарушений и перинатальных осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ 270 историй беременности, родов и историй новорожденных за период с января по декабрь 2021 г. В зависимости от перенесенной во время беременности новой коронавирусной инфекции пациентки разделены на две группы: основная – 170 женщин, перенесших НКИ, и контрольная – 100 пациенток, у которых не был зарегистрирован факт заболевания НКИ.

Сравнение антропометрических, демографических и анамнестических данных в клинических группах показало статистическую сопоставимость групп по основным показателям (табл. 1–3).

Критерии включения в исследование: отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, в том числе тяжелое течение СД 1-го и СД 2-го типов; отсутствие ВИЧ-инфекции; отсутствие ВПР плода; одноплодная беременность; согласие пациентки на участие в исследовании.

Таблица 1

Возраст обследованных, лет, $Me (Q_1; Q_3)$		
Клиническая группа		$p$
основная, $n = 170$	контрольная, $n = 100$	0,90
31 (28; 36)	31 (26; 36)	

Примечание. Здесь и в табл. 9 для расчета уровня значимости  $p$  был использован критерий Манна – Уитни.

Таблица 2

Акушерско-гинекологический анамнез, $n$ (%)			
Показатель	Клиническая группа		$p$
	основная, $n = 170$	контрольная, $n = 100$	
Первобеременные	28 (16,5)	26 (26)	0,059
Повторнобеременные	142 (83,5)	74 (74)	0,059
Первородящие	62 (36,4)	32 (32)	0,45
Повторнородящие	108 (63,6)	68 (68)	0,45
Аборт	54 (31,7)	29 (29)	0,63
Выкидыш	50 (29,4)	25 (25)	0,43
Внематочная беременность	24 (14,1)	12 (12)	0,62

Примечание. Здесь и в табл. 3–8, 10 для расчета уровня значимости  $p$  был использован критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Таблица 3

Структура экстрагенитальных заболеваний, $n$ (%)			
Показатель	Клиническая группа		$p$
	основная, $n = 170$	контрольная, $n = 100$	
Артериальная гипертензия	17 (10)	10 (10)	1,0
Сахарный диабет 2-го типа	4 (2,3)	2 (2)	0,85
Анемия	95 (55,8)	57 (57)	0,86
Ожирение	31 (18,2)	23 (23)	0,345

Лечение НКИ во время беременности проводилось в респираторных госпиталях на базе ОГАУЗ «Медсанчасть № 2» г. Томска и ОГАУЗ «Родильный дом № 4» г. Томска. Родоразрешение и обследование пациенток проводилось в ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» г. Томска.

При поступлении в областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко пациенткам проводилось стандартное обследование, предусмотренное клиническими протоколами: ультразвуковое исследование и доплерография на аппарате Nemio XG (Toshiba, Япония), в родах – запись кардиотокографии с использованием аппаратов Sonicaid Team (Sonicaid Ltd. Huntleigh Healthcare, Великобритания) и FC 1400 (Bionet, Южная Корея).

Поскольку фибриноген является значимым модулятором коагуляционных и воспалительных процессов [4], пациентки обеих групп были обследованы на наследственную тромбофилию, в том числе на наличие полиморфизма гена фибриногена (FGB) (Наборы производства ООО «ДНК-технология», Россия).

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 12. Для описания качественных данных использованы абсолютные и относительные частоты. Для сравнения качественных данных использован критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса,  $n$  (%). Для сравнения непараметрических количественных данных двух групп использован критерий Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_1; Q_3)$ . Уровень значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Течение беременности и роды у женщин, перенесших НКИ, в отличие от неинфицированных осложнились в 16,5% случаев (28/170) (против 5% (5/100) в группе контроля) преждевременными родами ( $p = 0,038$ ). У 7,7 % (13/170) (против 2% (2/100) в группе контроля) пациенток беременность осложнилась преждевременной отслойкой нормально располо-

женной плаценты ( $p = 0,05$ ). У 16,5% (28/170) (против 5% (5/100) в группе контроля) присоединилась преэклампсия (ПЭ) ( $p = 0,012$ ), у 39 % (64/170) беременных (против 24 % (24/100) в группе контроля) развился гестационный сахарный диабет (ГСД) ( $p = 0,023$ ).

Частота назначения инсулина не имела значимых отличий в группах исследования, независимо от факта перенесенной НКИ ( $p = 0,7$ ). В основной группе исследования ГСД диагностирован в 2 раза чаще после факта перенесенной НКИ, а не предшествовал ей. Существует зависимость назначения инсулина при ГСД от времени инфицирования НКИ – развиваясь до НКИ, ГСД чаще требует инсулинотерапии (табл. 4).

Таблица 4

Зависимость назначения инсулина при ГСД от времени инфицирования НКИ, $n$ (%)			
Показатель	ГСД (всего 64)		$p$
	до НКИ (21)	после НКИ (43)	
Назначение инсулина для коррекции	8 (38)	5 (12)	0,014
Коррекция диетой	13 (62)	38 (88)	

Корреляция степени тяжести НКИ и вероятности развития осложнений в нашем исследовании выявлена только для среднетяжелой формы НКИ и ГСД (табл. 5).

Таблица 5

Осложнения гестации в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции, $n$ (%)			
Показатель	Лёгкое течение НКИ, $n = 131$	Среднетяжёлое течение НКИ, $n = 39$	$p$
Преэклампсия, $n = 28$	19 (14,5)	9 (23)	0,2
ПОНРП, $n = 13$	10 (7,6)	3 (7,7)	0,8
ЗРП, $n = 35$	28 (21,3)	7 (17,9)	0,6
Преждевременные роды, $n = 25$	19 (14,5)	6 (15,3)	0,89
ГСД, $n = 64$	41 (31,3)	24 (61,5)	0,001

При этом среднетяжелая степень НКИ развивалась достоверно чаще, если на момент инфицирования вирусом SARS-CoV 2 у пациентки уже существовал ГСД (табл. 6).

Таблица 6

Зависимость степени тяжести НКИ от наличия ГСД до инфицирования, $n$ (%)			
Показатель	Основная группа, $n = 170$		$p$
	Легкая степень, 131 (77)	Среднетяжелая степень, 39 (23)	
ГСД до НКИ, $n = 21$	11 (8,4)	10 (25,6)	0,005
ГСД отсутствовал до НКИ, $n = 149$	120 (91,6)	29 (74,4)	

Назначение инсулина для коррекции гипергликемии при ГСД в нашем исследовании потребовалось чаще после перенесенной среднетяжелой формы НКИ, чем после легкой ( $p = 0,03$ ).

Изменение количества амниотической жидкости патогномично и для внутриутробной инфекции, и для ГСД. В группе беременных, у которых развилось многоводие, выявлена зависимость формирования данного осложнения от НКИ. В группе контроля зависимости развития многоводия от наличия ГСД не найдено (табл. 7).

Таблица 7

Зависимость наличия многоводия при гестационном сахарном диабете от факта перенесенной новой коронавирусной инфекции, $n$ (%)			
Показатель	Основная группа, $n = 170$		$p$
	гестационный СД, $n = 64$	нормогликемия, $n = 106$	
Многоводие, $n = 24$	14 (21,8)	10 (0,9)	0,02
	Группа контроля, $n = 100$		$p$
	гестационный СД, $n = 38$	нормогликемия, $n = 62$	
Многоводие, $n = 11$	4 (10,5)	7 (11,2)	0,9

При анализе возможных факторов развития многоводия (ВПР плода, многоплодие, ГСД) найдена зависимость повышенного количества амниотической жидкости от наличия полиморфизма гена фибриногена. Многоводие значительно чаще развивается после перенесенной НКИ при наличии гомозиготного носительства аллеля А в гене фибриногена FGB-455 (табл. 8).

Таблица 8

Зависимость наличия многоводия при перенесенной новой коронавирусной инфекции от наличия полиморфного варианта гена фибриногена, $n$ (%)			
Генотип FGB 455	COVID-19+, $n = 170$		$p$
	Многоводие, $n = 24$	Нормоводие, $n = 146$	
FGB 455 G/A, G/G, $n = 160$	19 (79)	141 (96)	0,0034
FGB 455 A/AЮ, $n = 10$	5 (21)	5 (4)	

Можно предположить негативный синергизм инфекционного и дисметаболического процессов в формировании многоводия. Исходом последнего, как правило, являются преждевременные роды, нарушение внутриутробного состояния плода, асфиксия в родах.

Анализ перинатальных осложнений в группах исследования показал, что в 20,6% в основной группе (35/170) (против 9% (9/100) в группе контроля) случаев диагностирована задержка роста плода

( $p = 0,028$ ), в 3% случаев в основной группе (5/170) (против 1% (1/100) в группе контроля) зафиксирована антенатальная гибель плода ( $p = 0,56$ ).

Оценка по шкале Апгар на 1-й мин у новорожденных от матерей, перенесших НКИ, была значимо ниже, чем в контрольной группе. Статистически значимой разницы при сравнении антропометрических показателей новорожденных в группах исследования не обнаружено (табл. 9).

Таблица 9

Сведения о новорожденных, $Me (Q_1; Q_3)$			
Показатель	Клиническая группа		$p$
	основная, $n = 170$	контрольная, $n = 100$	
Рост, см	53 (50; 55)	53 (51; 55)	0,90
Масса, кг	3 320 (2 997,5; 3 702,5)	3 340 (3 025; 3 635)	0,65
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	8 (8,5; 9)	9 (9; 9)	0,004
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	8 (8; 9)	9 (9; 9)	0,6

При анализе состояния новорожденных выявлены изменения, характерные как для всей основной группы, так и для сочетания НКИ и ГСД. У 10% новорожденных от матерей с НКИ была диагностирована асфиксия в родах (отношение шансов (ОШ) 3,59;  $p = 0,04$ ). 14% (24/170) (против 5% (5/100) в группе контроля) новорожденных из основной группы потребовали перевода в отделение реанимации и палаты интенсивной терапии отделения патологии новорожденных ( $p = 0,02$ ), но значимых различий по частоте встречаемости таких осложнений периода адаптации новорожденных, как гипогликемия, синдром «влажных» легких, супрафизиологическая убыль массы тела и ранняя желтуха до 2 сут, между группами не зафиксировано.

При изучении неонатальных осложнений в основной группе подтвержден негативный вклад наличия ГСД у матери в развитие внутриутробной инфекции (табл. 10).

Таблица 10

Сравнительная характеристика неонатальных исходов после перенесенной НКИ во время беременности в зависимости от наличия ГСД, $n$ (%)			
Показатель	Основная группа, $n = 170$		$p$
	ГСД, $n = 64$	НГСД отсутствует, $n = 106$	
Задержка роста плода	6 (9,3)	13 (12,2)	0,5
Макросомия плода	4 (6,2)	6 (5,6)	0,5
Асфиксия при рождении	2 (3,1)	6 (5,6)	0,45
Внутриутробная инфекция неуточненная	4 (6,2)	1 (0,9)	0,048

Диагноз «внутриутробная инфекция неуточненная: пневмония неуточненной этиологии» встречался несколько чаще у женщин основной группы с сопутствующим ГСД ( $p = 0,048$ ). При обследовании новорожденных вирус SARS CoV-2 не обнаружен, посевы крови и мокроты не обнаружили роста патогенной флоры. В последующем при стандартной терапии симптоматика быстро купировалась, лабораторные воспалительные маркеры пришли в норму, дети выписаны в удовлетворительном состоянии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании продемонстрирована роль НКИ в развитии осложнений гестации, в формировании метаболических нарушений. Сочетание НКИ и ГСД у беременных повышает риска развития многоводия. ГСД в 2 раза чаще сопровождает среднетяжелую форму НКИ, в отличие от легкой.

Значимая зависимость среднетяжелой формы НКИ от наличия ГСД при беременности, обнаруженная в настоящем исследовании, имеет логичное объяснение. Известно, что нормальная беременность характеризуется балансом между инсулинорезистентностью, под действием контринсулярных гормонов, и повышением продукции инсулина за счет гиперактивности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [5]. Коронавирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа в важнейших метаболических органах и тканях, включая поджелудочную железу и жировую ткань. Это приводит к развитию инсулинорезистентности [6]. Снижение синтеза инсулина и нарушение передачи его сигналов происходят за счет секреции воспалительных цитокинов и активации провоспалительных сигнальных путей: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , C-реактивного белка и NF- $\kappa$ B [6, 7]. Таким образом, механизм развития ГСД после перенесенной НКИ обусловлен прямым действием вируса на клетки, развитием инсулинорезистентности и системного воспаления.

По данным литературы, ГСД, предшествующий присоединению НКИ, безусловно, влияет на ее течение и исходы. Во-первых, гипергликемия делает пациенток с ГСД более восприимчивыми к инфекциям, в том числе НКИ, вызывая иммунную дисфункцию, отрицательно влияя на хемотаксис нейтрофилов, функцию макрофагов и фагоцитарный ответ [8, 9]. Во-вторых, системное воспаление при НКИ на фоне нарушений углеводного обмена может привести к метаболической дисрегуляции и усугубить течение вирусной инфекции. При этом течение НКИ тяжелее у пациенток, у которых ГСД возник одновременно и до инфицирования SARS-CoV-2, по сравнению

с теми, у кого ГСД развился позже [10]. Ряд исследований подтверждает, что гестационный СД является гиперкоагуляционным состоянием [11]. Гипергликемия при ГСД, приводя к эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов, при присоединении НКИ замыкает порочный круг, усугубляя повреждение эндотелия на фоне инфекции, при этом утяжеляя ее [12]. Это подтверждается найденной зависимостью развития многоводия при НКИ и ГСД от наличия мутации в гене фибриногена.

Многоводие часто сопровождается патологическое течение беременности [13]. Зафиксированное в исследуемой группе повышение частоты развития многоводия может иметь смешанный механизм. В случаях материнской гипергликемии увеличение выделения мочи плодом, с одной стороны, связано с усилением осмотического диуреза, способствующего увеличению выработки амниотической жидкости [14]. С другой стороны, усиление провоспалительной реакции, характерной для ГСД, приводит к ускорению «физиологического старения» и терминальной формы эпителиально-мезенхимального перехода в амниотической оболочке, соответственно, дестабилизации матрикса и состояния мембраны, усилению продукции и нарушению всасывания жидкости [15].

Воспалительная реакция является связующим звеном между патогенезами вирусной инфекции и метаболических расстройств. Логично предположить, что любые факторы, модулирующие воспаление, будут накладывать отпечаток на течение патологического процесса. Обнаруженная в нашем исследовании связь полиморфизма гена фибриногена с усилением продукции амниотической жидкости укладывается в данную концепцию. По данным эпидемиологических и биохимических исследований, полиморфизм *FGB 455 G-A* является одной из самых сильных генетических вариаций, связанных с увеличением фибриногена в плазме [16]. Экспериментально доказана роль фибриногена в качестве модулятора не только коагуляционных, но и воспалительных процессов. Кроме локальной активации воспалительных реакций в месте отложения фибрина зарегистрирована зависимость активности хронического воспаления при ожирении от концентрации фибриногена и степени полимеризации фибрина [4]. Значимая роль фибриногена в качестве медиатора воспаления при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, его тесная связь с основными провоспалительными цитокинами, в частности IL6, зарегистрированы многими исследователями [17]. При беременности провоспалительные вклады НКИ, ГСД могут быть усилены гиперпродукцией фибриногена вследствие имеющегося у пациентки полиморфизма гена. Про-

дукты «цитокинового шторма», связываясь с рецептором ACE2 в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте и в эндотелии ворсинок, специфически влияют на плаценту. Развивающийся при этом паренхиматозный плацентит, межворсинчатый тромбангиит, перивиллит и виллит с воспалительной инфильтрацией приводят к снижению резорбции и увеличению продукции амниотической жидкости.

Наличие патологических изменений в организме матери и в плаценте приводят к изменению внутриутробной среды. Известно, что НКИ чаще провоцирует развитие инфекционно-воспалительных состояний у плода. Значимо чаще встречаются дыхательные нарушения, врожденная пневмония, инфекция перинатального периода, внутрижелудочковые кровоизлияния, гипербилирубинемия. Связь с НКИ имеет четкую зависимость от временного промежутка между перенесенной инфекцией и наступлением родов [18]. Наличие ГСД у матери может при отсутствии компенсации приводить к развитию диабетической фетопатии с нарушением функции печени, миокарда, высоким риском ante- и интранатальной гибели.

Обнаруженная нами зависимость частоты внутриутробной инфекции и ассоциированной с ней асфиксии в родах при наличии гестационного диабета у матери, перенесшей НКИ при беременности, более соответствует модели хронического воспаления, чем инфекционного заболевания. В соответствии с дизайном из исследования были исключены роженицы в раннем постковидном периоде. Средний временной промежуток между заболеванием и родами составил 130 дней. Вопрос возможной вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 плоду от матери до сих пор остается дискуссионным, описанные в литературе случаи выявления вируса у новорожденных редки.

В нашем исследовании ни одного случая рождения ребенка в НКИ зафиксировано не было. Увеличение частоты развития внутриутробного инфицирования неспецифическими возбудителями на фоне новой коронавирусной инфекции у пациенток с гестационным сахарным диабетом вполне вероятно. Оно вызвано двойным негативным эффектом вируса SARS-CoV-2 и гипергликемии в виде иммунной и эндотелиальной дисфункции, что приводит к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, повышенной проницаемости сосудов и индукции апоптоза синцитиотрофобласта, ишемическому повреждению плаценты, способствующему проникновению неспецифических возбудителей к плоду [19].

При сочетании инфекционного заболевания матери и гестационного диабета дыхательные нарушения могут иметь несколько дополнительных путей

патогенеза – нарушение структуры сурфактанта, блокада эпителиальных натриевых каналов, замедление синтеза NO. Клинически данные изменения могут проявляться как транзиторным тахипноэ, так и картиной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома.

Исследования респираторных нарушений неинфицированных новорожденных от матерей, перенесших коронавирусную инфекцию, позволили Olivia M. Map описать иммунологический путь повреждения легких в отсутствие возбудителя. Авторы доказали, что пренатальное воздействие SARS-CoV-2 может активировать воспалительный каскад в дыхательных путях новорожденных, что приводит к нарушению регуляции цилиарного ритма эпителия дыхательных путей. У доношенных детей с респираторным дистресс-синдромом были обнаружены белки интерлейкина (IL) 18, IL-1B и CASP1, ассоциированные с инфламмасомой NLRP3. У недоношенных детей была значительно повышена активность биологических процессов, связанных с воспалением, хемотаксическими реакциями и клеточными реакциями, такими как выработка IL-8. Найденные изменения могут стать основой для развития фиброза и аллергических заболеваний при последующем развитии ребенка [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Негативное влияние на течение беременности и состояние новорожденного таких факторов, как НКИ, нарушения углеводного обмена, развитие преэклампсии, при их изолированном рассмотрении доказано. В данном исследовании нашли подтверждение факты, что течение беременности и роды у женщин, перенесших НКИ, в отличие от неинфицированных, чаще осложнялись ГСД, преэклампсией, преждевременными родами, ПОНРП. Известна универсальная для всех осложнений ведущая роль системного воспалительного ответа с гиперпродукцией провоспалительных и антиангиогенных молекул.

Установлено, что внутриутробная гипоксия плода, чаще чем в контроле развивающаяся при осложненной НКИ беременности, повышает риск антенатальной гибели плода. Клинически страдание новорожденного проходит, как правило, под «маской» неуточненной внутриутробной инфекции, за которой скрывается вертикальный трансфер системной воспалительной реакции матери. Условиями, определяющими вероятность осложнений матери и плода, являются не только характеристики самого возбудителя, штамм вируса, его агрессивность в отношении клеточных рецепторов и выработки цитокинов, но и коморбидность – изменение настройки материнской системы иммунитета и гемостаза.

Доказательством тому служит как найденная нами корреляция тяжести НКИ с вероятностью развития гестационного диабета, так и описание одного из триггеров формирования многоводия – наличие полиморфизма гена фибриногена увеличивает риск развития данного осложнения.

Практическое применение результатов исследования видится в более ранней диагностике ГСД при беременности, осложненной НКИ (и другими инфекционными заболеваниями со сходным патогенезом), поскольку начало специфической терапии инсулином позволит избежать негативного исхода. Своевременность профилактики осложнений инфекционных заболеваний беременных на фоне метаболических нарушений матери зависит от точности и скорости оценки патологических и компенсаторных реакций. Эти вопросы требуют дальнейших детальных исследований. Вероятно, особую научную и практическую ценность в данном направлении будут иметь омиксные технологии.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hamming I., Timens W., Bulthuis ML., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Pathology*. 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
2. Harner D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002;4:532(1–2):107–110. DOI: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2.
3. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetology*. 2010;47(3):193. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.
4. Luyendyk J.P., Schoencker J.G., Flick M.J. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019;133(6):511–520. DOI: 10.1182/blood-2018-07-818211.
5. Жорова В.Е., Манасова З.Ш. Гестационный сахарный диабет: патогенез, особенности диагностики и лечения. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2015;4:367–373.
6. Suwanwongse K., Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *Med. Virol*. 2021;93(2):1150–1153. DOI: 10.1002/jmv.26339.
7. Wang Y., Zhang X., Zheng X., Song G., Fang L., Wang Y. et al. Human cytomegalovirus infection and its association with gestational diabetes mellitus during pregnancy. *Peer J*. 2022;15:10:e12934. DOI: 10.7717/peerj.12934.
8. McElwain C.J., McCarthy F.P., McCarthy C.M. Gestational diabetes mellitus and maternal immune dysregulation. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(8):4261. DOI: 10.3390/ijms22084261.
9. Kleinwechter H.J., Weber K.S., Mingers N., Ramsauer B. Schaefer-Graf U.M., Groten T. et al; COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study Network. Gestational diabetes mellitus and COVID-19: results from the

- COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(4):631.e1–631.e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.027.
10. Kleinwechter H.J., Weber K.S., Liedtke T.P., Schäfer-Graf U., Groten T., Rüdiger M. et al. COVID-19, pregnancy, and diabetes mellitus. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2024;228(1):17–31. DOI: 10.1055/a-2180-7715.
  11. Teliga-Czajkowska J., Sienko J., Zareba-Szczudlik J., Malinowska-Polubiec A., Romejko-Wolniewicz E., Czajkowski K. Influence of glycemic control on coagulation and lipid metabolism in pregnancies complicated by pregestational and gestational diabetes mellitus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1176:81–88. DOI: 10.1007/5584\_2019\_382.
  12. Bernea E.G., Suica V.I., Uyy E., Cerveanu-Hogas A., Boteanu R.M., Ivan L. et al. Exosome proteomics reveals the deregulation of coagulation, complement and lipid metabolism proteins in gestational diabetes mellitus. *Molecules.* 2022;27(17):5502. DOI: 10.3390/molecules27175502.
  13. Беттихер О.А., Зазерская И.Е., Попова П.В., Васильева Е.Ю., Барт В.А. Характеристика преэклампсии у беременных с гестационным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;5:19–36. DOI: 10.17816/JOWD68519-36.
  14. Pagan M., Strebeck R., Dajani N., Sandlin A., Ounpraseuth S., Manning N. et al. Title: is mild idiopathic polyhydramnios associated with an increased risk for an intrauterine fetal demise? *Int. J. Womens Health.* 2023;15:125–134. DOI: 10.2147/IJWH.S386567.
  15. Menon R., Behnia F., Poletini J., Richardson L.S. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes. *Semin. Immunopathol.* 2020;42(4):431–450. DOI: 10.1007/s00281-020-00808-x.
  16. Hu X., Wang J., Li Y., Wu J., Qiao S., Xu S. et al. The  $\beta$ -fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VaSc score. *Sci. Rep.* 2017;7(1):17517. DOI: 10.1038/s41598-017-17537-1.
  17. Murugan C., Ramamoorthy S., Kuppuswamy G., Murugan R.K., Sivalingam Y., Sundaramurthy A. COVID-19: A review of newly formed viral clades, pathophysiology, therapeutic strategies and current vaccination tasks. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;193(Pt B):1165–1200. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.144.
  18. Бычкова С.В., Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Чистякова Г.Н., Абакарова Д.А. Новорожденные от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности: критические состояния неонатального периода. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2024;103(1):58–65. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-58-65.
  19. Agostinis C., Toffoli M., Spazzapan M., Balduit A., Zito G., Mangogna A. et al. SARS-CoV-2 modulates virus receptor expression in placenta and can induce trophoblast fusion, inflammation and endothelial permeability. *Front. Immunol.* 2022;13:957224. DOI: 10.3389/fimmu.2022.957224.
  20. Man O.M., Azamor T., Cambou M.C., Fuller T.L., Kerin T., Paiola S.G. et al. Respiratory distress in SARS-CoV-2 exposed uninfected neonates followed in the COVID Outcomes in Mother-Infant Pairs (COMP) Study. *Nat. Commun.* 2024;399. DOI: 10.1038/s41467-023-44549-5.

## Вклад авторов

Матусевич Е.М. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы, получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Юрьев С.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Франкевич В.Е. – разработка концепции и дизайна исследования. Франкевич Н.А. – анализ литературы, интерпретация данных, написание текста статьи. Попова И.С. – проведение лабораторных исследований. Куценко А.А., Васильева А.Г. – набор клинического материала, анализ литературы, написание текста статьи. Мелых Д.Р. – набор клинического материала. Зимина Н.Д. – составление базы данных, статистическая обработка данных.

## Информация об авторах

**Матусевич Екатерина Михайловна** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, e.matusevich@bk.ru, <http://orcid.org/0009-0003-7233-2215>

**Юрьев Сергей Юрьевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, sergeiyuriev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1343-5471>

**Франкевич Владимир Евгеньевич** – д-р физ.-мат. наук, руководитель отдела системной биологии и репродукции, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова, г. Москва, vfrankevich@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9780-4579>

**Франкевич Наталья Анатольевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, акушерское отделение, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова, г. Москва, vfrankevich@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6090-586X>

**Попова Ирина Сергеевна** – канд. мед. наук науч. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, popovais@yandex.ru <http://orcid.org/0009-0008-8900-4943>

**Куценко Анастасия Аркадьевна** – аспирант, кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, maori.nastya@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0007-6146-561X>

**Васильева Анжела Григорьевна** – соискатель, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, angela.grigorjevna@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0006-7975-1115>

**Мелых Дарья Руслановна** – соискатель, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, drmeltyh@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-1624-3122>

**Зими́на Наталья Даниловна** – ассистент, многопрофильный симуляционный центр, СибГМУ, г. Томск, falloutgerl@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0005-9576-666X>

(✉) **Матусевич Екатерина Михайловна**, e.matusevich@bk.ru

Поступила в редакцию 19.11.2024;  
одобрена после рецензирования 06.02.2025;  
принята к публикации 12.02.2025