

УДК: 618.2:6616.151.5:[616.98:578.834.1]-06
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.14

SARS-COV-2 ТА ГІПЕРКОАГУЛЯЦІЯ У ВАГІТНИХ

**А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук,
О. М. Якимчук**

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна)

Резюме

Глобальна пандемія, яка була спричинена вірусом SARS-CoV-2, створила безпрецедентні як медичні так і соціальні проблеми. Вірус має здатність спричиняти протромботичний стан, який у певних випадках призводить до важких тромботичних ускладнень. Перед науковцями світу повстало завдання у глибокому дослідженні коагуляційної здатності плазми крові та проркоагулянтної ролі тромбоцитів у розвитку патогенних механізмів пошкодження ендотелію, великих судинних тромбозів та системних мікроангіопатій. Ці дослідження стануть в пригоді клініцистам для вдосконалення патогенетично-обґрунтованих схем лікування даного захворювання та профілактики грізних ускладнень.

Метою дослідження було визначити вплив вірусу SARS-COV-2 на деякі показники згортальної системи крові у вагітних із постковідним синдромом.

Матеріал та методи дослідження. З листопада 2020 по січень 2022 року нами проведено проспективне когортне дослідження 50 вагітних жінок (основна група) із SARS-CoV-2, підтвердженим методом полімеразно-ланцюгової реакції. Групу контролю склали 25 жінок з фізіологічною вагітністю, що перебували на стаціонарному лікуванні у комунальне некомерційне підприємство «Тернопільська міська комунальна лікарня № 2». Проведення даного дослідження було затверджено Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського – протокол № 61 від 13 листопада 2020 р. Вагітні обстежувались у терміні від 30 до 34 тижнів гестації. У відібраних зразках крові досліджували: кількість тромбоцитів, показники коагулограми: міжнародне нормалізоване відношення, протромбіновий та тромбіновий час, протромбіновий індекс, активований частковий тромбoplastиновий час, рівень фібриногену та D-димеру). Дослідження виконані на аналізаторі Coag Chrom 3003.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Exel та «Statistica–10».

Дослідження виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021-2023).

Результати дослідження. В 5 % вагітних основної групи спостерігалось достовірне зменшення абсолютної кількості тромбоцитів менше, ніж 100 000/мкл, та у 70 % пацієнтів цієї групи кількість тромбоцитів була менше 150 000/мкл і лише 25 % вагітних цієї групи кількість тромбоцитів відповідала нормальним показникам. У контрольній групі лише у 16 % показники тромбоцитів були в межах 150-180/, а у 84 % вагітних цієї групи показники кількості тромбоцитів відповідали нормі. Показники протромбінового часу були незначно довшими у пацієнток із COVID-19 (15,6 с; 14,4-16,3), порівняно з контрольною групою (13,6 с; 13,0-14,3), ($P>0,05$). У вагітних із SARS-CoV-2 спостерігали концентрацію фібриногену у 1,63 рази вищу, у порівнянні із контрольною групою ($P<0,05$). Показники активованого часткового тромбoplastинового часу та міжнародного нормалізованого відношення у групі пацієнток із COVID-19 був довшим, порівнюючи з контрольною групою, хоча різниця не була статистично значущою ($P>0,05$). Спостерігалось достовірне ($P<0,05$) пришвидшення тромбінового часу у 82 % вагітних основної групи у порівнянні з контролем.

Підвищення концентрації D-димеру було найбільш значущим відхиленням від норми. Так, при оцінці показників лабораторних досліджень основних параметрів гемостазу у 26 % пацієнток із COVID-19 було D-димер зріс у n'ять разів, а у 20 % у 8-10 разів більше, ніж у здорових вагітних. Отже, вірус SARS-CoV-2 має негативну дію на основні показники як про- так і антикоагулянтної системи гомеостазу. І особливо небезпечним ці зміни є для вагітних жінок, адже мікро та макротромбози плаценти та пуповини ведуть до життєвонебезпечних станів для плода.

Вірус SARS-CoV-2 веде до гіперкоагуляції у системі гомеостазу вагітних у порівнянні з жінками контрольної групи, які не були інфіковані коронавірусом.

Висновок: Отже, результати наших досліджень дозволяють патогенетично обґрунтувати необхідність тривалого застосування антикоагулянтної терапії вагітних з постковідним синдромом.

Ключові слова: тромбоцити; вагітність; SARS-CoV-2.

Вступ

Глобальна пандемія, яка була спричинена вірусом SARS-CoV-2, створила безпрецедентні медичні та соціальні проблеми [1, 7, 8, 15]. Аналізуючи світову літературу щодо питання впливу SARS-CoV-2 на ендотелій та імунні клітини, переважна більшість досліджень підтверджує дію вірусу, що супроводжується масивною секрецією прозапальних цитокінів, призводить до пошкодження ендотелію, активації лейкоцитів і підвищеного споживання тромбоцитів [2, 13, 16, 20].

Важкі тромботичні ускладнення є наслідком вірусом-індукованим протромботичним станом, який деколи називають імунотромбозом [4]. Так як тромбоцити є головними клітинами гемостазу та патологічного тромбозу, тому є цікавим вивчення ролі тромбоцитів в механізмах гіперкоагуляції, спричинених COVID-19, як одним із патологічних механізмів гіперкоагуляції. Більшістю авторів, які досліджували функцію тромбоцитів при COVID-19 показали кореляцію між гіперактивованим станом тромбоцитів та важкістю пере-

бігу захворювання. Дуже цікавим є повідомлення про пряме інфікування тромбоцитів вірусом SARS-CoV-2. Таке вірусне інфікування тромбоцитів веде до стану гіперагрегації [4, 14, 18, 19].

Таким чином, глибоке дослідження функції тромбоцитів та коагуляційної здатності плазми крові в патогенетичних механізмах пошкодження ендотелію, тромбозу та системної мікроангіопатії відкриває нові важливі можливості для вдосконалення та патогенетичного обґрунтування та створення нових схем лікування.

Актуальним і до кінця не вивченим на сьогодні є механізми розвитку ускладнень, викликаних коронавірусною інфекцією у вагітних [15, 21, 22, 23, 24].

Поява коагулопатії – основна патогенетична ознака несприятливого прогнозу для пацієнтів з SARS-CoV-2.

Відомо, що лише 5 % із усіх захворювань на з SARS-CoV-2, мають важкий перебіг захворювання, що очевидно, залежить від коморбідності захворювань організму людини. У зв'язку з цим зростає важливість вивчення факторів ризику виникнення захворювання [1, 8, 9, 12, 25, 27].

Серед основних ускладнень вагітності при постковідному синдромі належить перинатальній смертності внаслідок плацентарної дисфункції в стадії декомпенсації та гострої серцево-судинної патології внутрішньоутробного плода (тромбозу плацентарних судин, пуповини та інш.), варто звернути увагу на порушення в системі гомеостазу, яка відіграє вирішальну роль в патогенезі перинатальних ускладнень [5, 6, 10, 14, 26].

Кількість тромбоцитів у матері поступово знижується протягом вагітності з першого, другого та третього триместру. Ми розуміємо, що при гестаційних захворюваннях, таких як преєклампсія та гестаційний цукровий діабет, материнські тромбоцити сприяють ендovasкулярній інфільтрації трофобласта і, таким чином, викликають патологічні зміни в плаценті [1, 12, 19]. При гестаційному цукровому діабеті кілька факторів прискорюють агрегацію тромбоцитів і мікросудинний тромбоз у плаценті. Тромбоцити активуються прозапальними цитокінами, які індукують їх зв'язування з цитотрофобластом плаценти [3, 13, 17]. Вагітні з вродженою чи набутою, внаслідок ковіду, тромбофілією входять до несприятливого перебігу вагітності. Існує залежність між спадковими гіперкоагуляціями, антифосфоліпідним синдромом і особливостями плацентарного кровообігу, ускладненнями вагітностями (гестози, невиношування, дистрес плода, передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти, внутрішньоутробна загибель плода) [5, 10, 11].

Метою дослідження було визначити вплив вірусу SARS-COV-2 на деякі показники згортальної системи крові у вагітних із постковідним синдромом.

Матеріал та методи дослідження. З листопада 2020 по січень 2022 року нами проведено проспективне когортне дослідження 50 вагітних жінок (основна група) із SARS-CoV-2, підтвердженим методом полімеразно-ланцюгової реакції. Групу контролю склали 25 жінок з фізіологічною вагітністю, що перебували

на стаціонарному лікуванні у комунальне некомерційне підприємство «Тернопільська міська комунальна лікарня № 2». Проведення даного дослідження було затверджено Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І.Горбачевського – протокол № 61 від 13 листопада 2020 р. Вагітні обстежувались у терміні від 30 до 34 тижнів гестації. У відібраних зразках крові досліджували: кількість тромбоцитів, показники коагулограми: міжнародне нормалізоване відношення, протромбіновий та тромбіновий час, протромбіновий індекс, активований частковий тромбопластиновий час, рівень фібриногену та D-димеру). Дослідження виконані на аналізаторі Coag Chrom 3003.

Всі учасники були поінформовані про цілі, організацію, методи дослідження та підписали інформовану згоду на участь у ньому, а також вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

При виконанні роботи були дотримані основні положення міжнародних стандартів етичних норм, якості наукових досліджень та належної клінічної практики GCP (1996 р.), Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (2001 р.).

Було досліджено: кількість тромбоцитів (Т), показники коагулограми (міжнародне нормалізоване відношення (МНІ), протромбіновий (РТЧ) та тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), рівень фібриногену та D-димеру). Дослідження виконані на аналізаторі Coag Chrom 3003.

Нами проведено статистичний аналіз за допомогою програмного забезпечення Microsoft Exel та «Statistica –10».

Дослідження виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021-2023).

Результати дослідження та їх обговорення

Коронавірусна хвороба діагностована у 25 вагітних (41,7 %) у легкій формі (HQM – Home Quarantined with Mild symptoma (хворі з легким перебігом, що лікувались дома), 14 (23,3 %) мали пневмонію та були госпіталізовані (HMO – Hospitalized with Medirate course (госпіталізовані пацієнти з симптомами середньої тяжкості)) та 21 (35,0 %) мали пневмонію та потребували кисневої підтримки (HVS – Hospitalized oxygen-dependent patients with Severe symptoms (госпіталізовані кисневозалежні пацієнти з тяжкими симптомами)) (табл. 1).

Основними скаргами пацієнок були гарячка у 68,3 % (41 вагітна), кашель – у 70,0 % (42 вагітні), міалгія – у 58,3 % (35 вагітних), головний біль – 71,7 % (43 вагітні), біль у горлі. – у 40,0 % (24 вагітні), загальна слабкість у 61,7 % (37 вагітних). У 6 вагітних (10,0 %) обстежених захворювання мало легкий безсимптомний перебіг.

Таблиця 1

Розподіл вагітних за ступенем тяжкості перебігу SARS-CoV-2

	I група (перший триместр)	II група (другий триместр)	III група (третій триместр)	Загальна кількість
HQM	10	10	5	25
HMO	-	8	6	14
HSV		7	14	21
Загальна кількість	10	25	25	60

HQM – Home Quarantined with Mild disease course, (хворі з легким перебігом, що лікувались дома),
HMO – Hospitalized with Moderate course, (госпіталізовані пацієнти з симптомами середньої тяжкості).
HSV – Hospitalized oxygen-dependent patients with Severe symptoms, (госпіталізовані кисневозалежні пацієнти з тяжкими симптомами).

У 5 % вагітних основної групи спостерігалось достовірне зменшення абсолютної кількості тромбоцитів менше, ніж 100 000/мкл, та у 70 % пацієнтів цієї групи кількість тромбоцитів була менше 150 000/мкл і лише 25 % вагітних цієї групи кількість тромбоцитів відповідала нормальним показникам. У контрольній групі лише у 16 % показники тромбоцитів були в межах 150-180/, а у 84 % вагітних цієї групи показники кількості тромбоцитів відповідали нормі. Показники протромбінового часу були незначно довшими у пацієнок із COVID-19 (15,6 с; 14,4-16,3), порівняно з контрольною групою (13,6 с; 13,0-14,3), ($P>0,05$). У вагітних із SARS-CoV-2 спостерігали концентрацію фібриногену у 1,63 рази вищу, у порівнянні із контрольною групою ($P<0,05$). Показники активованого часткового тромбoplastинового часу та міжнародного нормалізованого відношення у групі пацієнок із COVID-19 був довшим, порівнюючи з контрольною групою, хоча різниця не була статистично значущою ($P>0,05$). Спостерігалось достовірне ($P<0,05$) пришвидшення тром-

бінового часу у 82 % вагітних основної групи у порівнянні з контролем.

Підвищення концентрації D-димеру було найбільш значущим відхиленням від норми. Так, при оцінці показників лабораторних досліджень основних параметрів гемостазу у 26 % пацієнок із COVID-19 було D-димер зріс у п'ять разів, а у 20 % у 8-10 разів більше, ніж у здорових вагітних. Отже, вірус SARS-CoV-2 має негативну дію на основні показники як про- так і антикоагулянтної системи гомеостазу. І особливо небезпечним ці зміни є для вагітних жінок, адже мікро та макротромбози плаценти та пуповини ведуть до життєвонебезпечних станів для плода.

Вірус SARS-CoV-2 веде до гіперкоагуляції у системі гомеостазу вагітних у порівнянні з жінками контрольної групи, які не були інфіковані коронавірусом.

Результати дослідження показників D-димеру у периферійній крові вагітних контрольної групи та у вагітних з позитивним SARS-CoV-2 в першому, другому та третьому триместрі вагітності представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники D-димеру у периферійній крові вагітних контрольної групи та у вагітних з позитивним SARS-CoV-2 в першому, другому та третьому триместрі вагітності (M±m)

Показники	Здорові вагітні	Вагітні з позитивним SARS-CoV-2		
	3 триместрі n=10	1 триместрі n=10	2 триместрі n=15	3 триместрі n=15
D-димер, мкгФЕО/мл	0,56±±0,16	1,82±±0,91	22,15±±3,11	25,51±±3,25
		$P_1>0,05$	$P_1<0,001$	$P_1<0,01$
			$P_2<0,001$	$P_2<0,001$
				$P_3>0,05$
P_1	достовірність між показниками у вагітних фізіологічним перебігом та 1,2,3 групами пацієнтів з SARS-CoV-2			
P_2	достовірність між показниками 1 групи та 2 і 3 групами пацієнтів з SARS-CoV-2			
P_3	достовірність між показниками 2 та 3 групами пацієнтів з SARS-CoV-2			

При аналізі результатів D-димеру в групі контролю нами виявлено, що його рівень у пацієнтів з фізіологічним перебігом вагітності він становив (0,56±±0,16) мкг ФЕО/мл. В першій групі вагітних рівень D-димеру дещо зростав (1,82±±0,91) мкг ФЕО/мл, але достовірно не відрізнявся від групи здорових вагітних ($P_1>0,05$).

У пацієнтів з позитивним SARS-CoV-2 в другому триместрі вагітності результатів D-димеру становив (22,15±±3,11) мкг ФЕО/мл, що достовірно $P_1<0,001$, $P_2<0,001$ відрізнялося від показників контрольної групи та першої групи відповідно. В третій групі вагіт-

них показник D димеру склав (25,51±±3,25) мкг ФЕО/мл, достовірно ($P_1<0,001$, $P_2<0,001$) відрізнялося від показників контрольної групи та першої групи відповідно. Достовірних відмінностей між показниками другої та третьої групи не було ($P_3>0,05$).

Отже, одним із механізмом розвитку ускладнень, викликаних коронавірусною інфекцією у вагітних жінок, є гіперкоагуляторний синдром, що є основною патогенетичною ознакою несприятливого прогнозу для пацієнтів з SARS-CoV-2. Тому, застосування низькомолекулярних гепаринів у вагітних з постковідним син-

дромом є патогенетично обґрунтованим способом профілактики тромботичних ускладнень у вагітних жінок.

Вибираючи дози і тривалість антикоагулянтної терапії ми спиралися саме на рівні показників Д-димеру. Якщо рівень Д-димера перевищували 0,5 мкгФЕО/мл, вагітним призначали підшкірні ін'єкції надропарину кальцію (фраксіпарін), низькомолекулярного гепарину (НМГ) у стандартних дозах під контролем лабораторних показників.

Застосування НМГ в якості препарату вибору в комплексному лікуванні вагітних з постковідним синдромом і високим рівнем молекулярних маркерів тромбозів є патогенетично обґрунтованим і дозволяє пролонгувати вагітність, профілакувати дистрес плода та попередити репродуктивні втрати.

Підвищення концентрації D-димеру було найбільш значущим відхиленням від норми. Так, при оцінці показників лабораторних досліджень основних параметрів гемостазу у 26 % пацієток із COVID-19 було Д-димер зріс у п'ять разів, а у 20 % у 8-10 разів більше, ніж у здорових вагітних. Отже, вірус SARS-CoV-2 має негативну дію на основні показники як про- так і антикоагулянтної системи гомеостазу. І особливо небезпечним ці зміни є для вагітних жінок, адже мікро та макротромбози плаценти та пуповини ведуть до життєвонебезпечних станів для плода.

Вірус SARS-CoV-2 веде до гіперкоагуляції у системі гомеостазу вагітних у порівнянні з жінками контрольної групи, які не були інфіковані коронавірусом.

Література:

1. Aabakke AJM, Petersen TG, Wøjdemann K, Ibsen MH, Jonsdottir F, Rønneberg E, et al. Risk factors for and pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 in pregnancy according to disease severity: A nationwide cohort study with validation of the SARS-CoV-2 diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(3):282-93. doi: 10.1111/aogs.14512
2. Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, Ogbourne SM, Sit ML, Fuchs S, et al. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):561-72.
3. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861-5. doi: 10.1055/s-0040-1710050
4. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, Jimenez D, Burton JR, Der Nigoghossian C, et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1004-24. doi: 10.1055/s-0040-1713152
5. Blitz MJ, Gerber RP, Gulersen M, Shan W, Rausch AC, Prasannan L, et al. Preterm birth among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(12):2253-9. doi: 10.1111/aogs.14269
6. Görlinger K, Levy JH. COVID-19-associated Coagulopathy. *Anesthesiology.* 2021;134(3):366-9. doi: 10.1097/ALN.0000000000003688
7. Carbone L, Trinchillo MG, Di Girolamo R, Raffone A, Saccone G, Iorio GG, et al. COVID-19 vaccine and pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;159(3):651-61. doi: 10.1002/ijgo.14336
8. Castro P, Matos AP, Werner H, Lopes FP, Tonni G, Araujo Júnior E. Covid-19 and Pregnancy: An Overview. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(7):420-6. doi: 10.1055/s-0040-1713408
9. Dashraath P, Wong JLL, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-31. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
10. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):36-46. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.007
11. Einarsdóttir K, Swift EM, Zoega H. Changes in obstetric interventions and preterm birth during COVID-19: A nationwide study from Iceland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(10):1924-30. doi: 10.1111/aogs.14231
12. Facciola A, Micali C, Visalli G, Venanzi Rullo E, Russotto Y, Laganà P, et al. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes and scientific evidence about vaccination. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(7):2610-26. doi: 10.26355/eurrev_202204_28499
13. GUO D, Lv Y, Qi Y, Pan S. Increased circulating microparticles and inflammatory factors aggravate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Res Square [Internet].* 2020[cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr138335> doi: 10.21203/rs.3.rs-19182/v1
14. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358-64. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458
15. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-86. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.054
16. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med.* 2021;16(2):309-12. doi: 10.1007/s11739-020-02601-y

Висновок. Падіння рівня тромбоцитів нижче 150 000/мкл у вагітних з постковідним синдромом (75 %) було у 4,6 разів вище, ніж у контрольній групі вагітних (16 %). Така ж тенденція спостерігалася і щодо підвищення концентрації D-димеру. Вірус SARS-CoV-2 спричиняє у вагітних достовірне збільшення концентрації фібриногену у порівнянні із показниками у групі пацієнтів з фізіологічним перебігом вагітності. Гіперагрегація та гіперкоагуляція суттєво змінюють гомеостаз організму вагітних на фоні хвороби та патогенетично обґрунтовують необхідність тривалого застосування антикоагулянтної терапії у вагітних з постковідним синдромом.

Перспективи подальших досліджень.

Частина популяції мають не лише явні, але й приховані розлади гемостазу різного виду тромбофілії, такі як антифосфоліпідний синдром та гіпергомоцистеїнемія, що і потрапляють в групи ризику тромботичних ускладнень. Тому, важливим є вивчення цих коморбідних станів у вагітних з постковідним синдромом.

Конфлікт інтересів: автори не мають конфлікту інтересів, про який слід повідомляти.

Джерела фінансування: автори заявили, що це дослідження не отримало фінансової підтримки.

17. Menter T, Mertz KD, Jiang S, Chen H, Monod C, Tzankov A, et al. Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. *Pathobiology*. 2021;88(1):69-77. doi: 10.1159/000511324
18. Moser G, Guettler J, Forstner D, Gauster M. Maternal Platelets – Friend or Foe of the Human Placenta? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 17];20(22):5639. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/22/5639> doi: 10.3390/ijms20225639
19. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung*. 2021;50(2):357-60. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.011
20. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
21. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*. 2021;39(41):6037-40. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.09.012
22. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):763-7. doi: 10.7150/ijms.49923
23. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-18. doi: 10.1152/physrev.00024.2020
24. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021;193(16):E540-8. doi: 10.1503/cmaj.202604
25. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 17];11(1):94. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/1/94> doi: 10.3390/diagnostics11010094
26. Yamada S, Asakura H. Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 18];23(6):3338. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3338> doi: 10.3390/ijms23063338
27. Якимчук ЮБ, Бойчук АВ, Якимчук ОМ. Концентрації Д-димеру, фолієвої кислоти та гомоцистеїну у вагітних із постковідним синдромом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2023;3(49):78-82. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.11

SARS-COV-2 AND HYPERCOAGULATION IN PREGNANT WOMEN

A. Boychuk, Y. Yakymchuk, O. Yakymchuk

**I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
(Ternopil, Ukraine)**

Summary.

The global pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has created unprecedented medical and social problems. The virus has the ability to induce a prothrombotic state, which in certain cases has led to severe thrombotic complications. Scientists all over the world were faced with the task of studying in detail the coagulation capacity of blood plasma and the procoagulant role of platelets in the development of pathogenic mechanisms of endothelial damage, major vascular thrombosis and systemic microangiopathies. These studies will be useful for clinicians to improve pathogenetic-based treatment schemes for this disease and to prevent serious complications.

The aim of the study was to determine the effect of the SARS-CoV-2 virus on some parameters of the blood coagulation system in pregnant women with post-covid syndrome.

Method and materials. From November 2020 to January 2022, we conducted a prospective cohort study of 50 pregnant women (main group) with SARS-CoV-2 confirmed by the polymerase chain reaction method. The control group consisted of 25 women with physiological pregnancy who were undergoing inpatient treatment at the communal non-profit enterprise «Ternopil City Communal Hospital No. 2». The conduct of this study was approved by the Ethics Committee of Ternopil National Medical University named after I. Gorbachevsky – protocol No. 61 dated November 13, 2020. Pregnant women were examined between 30 and 34 weeks of gestation. In the selected blood samples, the number of platelets, coagulogram indicators: international normalized ratio, prothrombin and thrombin time, prothrombin index, activated partial thromboplastin time, fibrinogen and D-dimer levels were studied. The studies were performed on a Coag Chrom 3003 analyzer.

Microsoft Excel and Statistica-10 software were used for statistical analysis.

The study was conducted within the framework of the National Development Program «Improvement of diagnosis and treatment of pregnant women with a burdened somatic history» of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevsky, state registration number N 0121U100153, performance period 2021-2023).

Results. A significant decrease in the absolute platelet count to less than 100,000/ μ L was observed in 5 % of the pregnant women in the main group, and in 70 % of the patients in this group, the platelet count was less than 150,000/ μ L, and only 25 % of the pregnant women in this group had platelet counts within the normal range. In the control group, only 16 % of the platelets were in the 150-180 range, and 84 % of the pregnant women in this group had platelet counts within the normal range. Prothrombin time indicators were slightly longer in patients with COVID-19 (15.6 s; 14.4-16.3) compared with the control group (13.6 s; 13.0-14.3), ($P>0.05$). In pregnant women with SARS-CoV-2, the concentration of fibrinogen was 1.63 times higher than in the control group ($P<0.05$). The indicators of activated partial thromboplastin time and international normalized ratio were longer in the group of patients with COVID-19 compared with the control group, although the difference was not statistically significant ($P>0.05$). A significant ($P<0.05$) acceleration of the thrombin time was observed in 82 % of the pregnant women in the main group compared to the control group.

An increase in D-dimer concentration was the most significant abnormality. Thus, when evaluating the indicators of laboratory studies of the main parameters of hemostasis in 26 % of patients with COVID-19, D-dimer increased five times, and in 20 % it was 8-10 times more than in healthy pregnant women. Thus, the SARS-CoV-2 virus has a negative effect on the main indicators of both the procoagulant and anticoagulant systems of homeostasis. And these changes are particularly dangerous for pregnant women, because micro- and macrothrombosis of the placenta and umbilical cord lead to life-threatening conditions for the fetus.

The SARS-CoV-2 virus leads to hypercoagulation in the homeostatic system of pregnant women compared to control women who were not infected with the coronavirus.

Conclusion: Thus, the results of our research allow us to pathogenetically justify the need for long-term use of anticoagulant therapy in pregnant women with post-CoV syndrome.

Key words: Platelets; Pregnancy; SARS-CoV-2.

Контактна інформація:

Бойчук Алла Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: boychuk_alla@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/W-1870-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603457364>

Якимчук Юлія Богданівна – доктор філософії, асистент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3905-1310>

Якимчук Олександр Миколайович – доктор філософії, асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: yakymchuk_om@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6369-042X>

Contact Information:

Alla Boychuk – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of the Obstetrics and Gynaecology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

e-mail: boychuk_alla@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/W-1870-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603457364>

Yuliia Yakymchuk – PhD, Assistant Professor of the Therapeutics and Family Medicine Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

e-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3905-1310>

Oleksandr Yakymchuk – PhD, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. Gobachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine).

e-mail: yakymchuk_om@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6369-042X>

Надійшло до редакції 12.07.2023 р.

Підписано до друку 10.10.2023 р.

