

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК [618.33-07 + 618.3/.5-036]:[616.98:578.834.1] + 616.993.192.1]

**ЮРКЕВИЧ**  
**Татьяна Юрьевна**

**ДИАГНОСТИКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПЛОДА  
И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ  
ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ТОКСОПЛАЗМОЙ И SARS-COV-2  
В ПЕРВОМ И ВТОРОМ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Витебск 2024

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”»

**Научный руководитель:** **Прибушеня Оксана Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”»

**Официальные оппоненты:** **Семёнов Дмитрий Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Верес Ирина Анатольевна**, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 17 декабря 2024 года в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.03 при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27; e-mail: akusherstvo.vgmu@rambler.ru, тел. (0212) 26 10 57.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан 14 ноября 2024 года.

Ученый секретарь совета Д 03.16.03  
по защите диссертаций,  
доктор медицинских наук, доцент



М.П.Фомина

## ВВЕДЕНИЕ

Поиск методов ранней диагностики внутриутробного инфицирования плода и разработка новых методов лечения остаются актуальными задачами и являются предметом исследований специалистов [Млявая О.Ю. и соавт., 2013; Иванова М.А., 2016; Auriti C. et al., 2021; Dinsmoor M.J. et al., 2022; Chatroux I.C. et al., 2021; Мицура В.М., 2022, Иванова Л.А., 2023].

К инфекциям, которые могут поражать плод и приводить к неблагоприятным перинатальным исходам, относится токсоплазмоз, вызываемый *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) [Jones J.A. et al., 2003]. Ежегодно в мире в среднем регистрируется 190 000 случаев врожденного токсоплазмоза (ВТ), из них со смертельным исходом – 1,5 случая на 1000 живорождений [Torgerson P. et al., 2013]. В Республике Беларусь в 2016 году инфицированность женщин в возрасте от 15 до 45 лет *T. gondii* составляла 45,8% [Иванова М.А., 2016]. Определение предполагаемых сроков заражения позволяет своевременно провести медицинскую профилактику, направленную на снижение риска вертикальной передачи инфекции на 48%, и снизить тяжесть клинических проявлений [Wallon M. et al., 2013; Mandelbrot L. et al., 2018]. В последние годы актуально исследование околоплодных вод (ОВ) при различных инфекциях и поиск новых терапевтических возможностей на пренатальном этапе [Teimouri A. et al., 2020; De La Fuente Villar B.V. et al., 2020; Berredjem H. et al., 2017; Picone O. et al., 2020; Боронина Л. С. и соавт., 2018].

Вирус SARS-CoV-2 продолжает персистировать в человеческой популяции, и понимание его влияния на течение беременности и родов очень важно для оказания помощи беременным женщинам и их будущим детям. Опубликованные за последние 3 года исследования сообщают об увеличении риска развития таких акушерских осложнений, как преэклампсия, преждевременные роды, мертворождение, гестационный сахарный диабет (ГСД) и низкая масса тела новорожденных [Wei S.Q. et al., 2021; Conde-Agudelo A. et al., 2022; Chmielewska B. et al., 2021; Kedar T. et al., 2022; Васильева Л.Н. и соавт., 2023; Зновец Т.В. и соавт., 2023]. Большая часть исследований посвящена перенесенной инфекции COVID-19 в III триместре беременности, и недостаточно данных о ее влиянии на беременность и плод в I и II триместрах [Abu-Amara J. et al., 2021; Gomez U.T. et al., 2022]. Кроме того, нет единого мнения относительно роста частоты самопроизвольных аборт [Sacinti K.G. et al., 2021; Balachandren N. et al., 2022; Cosma S. et al., 2021]. Ряд публикаций указывает на возможность вертикальной передачи вируса [Sevilla-Montoya R. et al., 2021; Sessa R. et al., 2023], однако риски поражения плода и связанные с этим неонатальные исходы полностью не изучены. Имеются единичные сообщения о трансплацентарной передаче SARS-CoV-2 и возможной индукции им врожденных пороков развития (ВПР) у плода [Morhart P. et al., 2021].

Поэтому актуальной задачей акушерства, гинекологии и перинатологии является разработка и внедрение алгоритмов, содержащих современные методы диагностики внутриутробной инфекции у плода и ведения беременности у женщин с высоким риском внутриутробного инфицирования для улучшения перинатальных исходов. Назрела необходимость внесения изменений в протоколы оказания помощи беременным женщинам в виде современных методов диагностики внутриутробной инфекции у плода и рекомендаций по тактике ведения беременности и родов [de Oliveira Azevedo C.T. et al., 2016].

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Связь работы с крупными научными программами (проектами), темами.**

Диссертация выполнена в рамках НИР 01.01. «Разработать и внедрить метод диагностики нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями» отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – богатство общества», № госрегистрации 20162677 от 05.07.2016, сроки выполнения: I квартал 2016 г. – IV квартал 2018 г. и НИОТР 03.07. «Разработать и внедрить алгоритмы пренатальной диагностики внутриутробного инфицирования плода у беременных с впервые выявленным токсоплазмозом, герпетической, цитомегаловирусной, парвовирусной, COVID-19 инфекцией» подпрограммы «Здоровье матери и ребенка» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы, № госрегистрации 20212819 от 28.07.2021, сроки выполнения: III квартал 2020 г. – II квартал 2023 г. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы».

**Цель исследования:** улучшить перинатальные исходы у беременных женщин с впервые выявленным токсоплазмозом, COVID-19 инфекцией на основании разработки алгоритмов пренатальной диагностики внутриутробного инфицирования и оценки особенностей течения беременности и родов.

**Задачи исследования:**

1. Провести анализ ретроспективных данных по частоте и структуре врожденной токсоплазменной, герпетической, цитомегаловирусной и коронавирусной инфекции в г. Минске за период 1999–2022 гг. и оценить структуру пороков развития у детей, родившихся с указанными инфекциями.

2. Изучить иммунологический статус у женщин с привычным невынашиванием беременности, бесплодием при TORCH-инфекции (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса).

3. Провести анализ течения беременности, родов и состояния новорожденных у женщин групп высокого риска по инфицированию токсоплазмой, выявленных по результатам серологического тестирования в первом триместре беременности, и разработать алгоритм пренатальной диагностики.

4. Оценить диагностическую ценность использования околоплодных вод для оценки тяжести внутриутробного инфицирования плода токсоплазменной, герпетической, цитомегаловирусной и COVID-19 инфекцией.

5. Провести анализ проявлений COVID-19 инфекции, перенесенной в I и II триместре беременности, и изучить ее влияние на формирование врожденной и наследственной патологии у плода, осложнения беременности и родов, уровень трофобластических белков, характеризующих первую волну инвазии трофобласта.

6. Разработать и внедрить алгоритм пренатальной диагностики внутриутробного инфицирования плода у беременных, перенесших инфекцию COVID-19.

**Объект исследования:** плоды, мертворожденные и дети, умершие в раннем возрасте с диагнозом ВТ, герпетической, цитомегаловирусной (ЦМВИ), COVID-19 инфекции; женщины, первично инфицированные токсоплазмой во время беременности, или с высоким риском первичного инфицирования, нуждающиеся в пренатальной диагностике; женщины с привычным невынашиванием беременности, бесплодием; здоровые женщины, беременность которых завершилась физиологическими родами; беременные, перенесшие COVID-19 в I–II триместрах.

**Предмет исследования:** частота и структура ВПР; результаты серологического исследования (антитела (АТ) – IgM и IgG – к токсоплазме, цитомегаловирусу (ЦМВ), герпесу); течение, исходы беременности, состояние новорожденных у женщин группы высокого риска по инфицированию токсоплазмой; течение, исходы и осложнения беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19 в сроке гестации до 21 недели 6 дней, результаты гистопатологического исследования плаценты; ультразвуковые (УЗ) маркеры инфицированности плода; метод инвазивной пренатальной технологии (амниоцентез (АЦ)) и ОВ для исследования на инфекции.

**Научная новизна.** Впервые выполнен анализ зависимости младенческой смертности от патологии плода, развившейся вследствие внутриутробного инфицирования, за период 1999–2022 гг. в г. Минске.

Впервые определен удельный вес инфицированных токсоплазмой, ЦМВ, вирусом простого герпеса (ВПГ) женщин без акушерских осложнений в анамнезе при родах с доношенной беременностью. Установлена зависимость привычного невынашивания беременности и бесплодия от наличия токсоплазмоза, ЦМВ, ВПГ у женщин в группе исследования. Доказано снижение числа серопозитивных женщин в репродуктивной популяции, что требует дополнительной диагностики при обследовании на токсоплазмоз в отношении первичного инфицирования при беременности.

Впервые осуществлено диагностическое исследование ОБ на наличие TORCH-, COVID-19-инфекции в группах исследования и доказана трансплацентарная передача вируса SARS-CoV-2.

Впервые проведен анализ исходов беременности и родов серопозитивных беременных при токсоплазмозе, что позволило определить риск внутриутробного инфицирования в зависимости от срока заражения, авидности IgG и предыдущих исследований на токсоплазмоз. Проведен комплексный анализ результатов ультразвуковых исследований (УЗИ) плодов в динамике беременности при первичном инфицировании токсоплазмозом и разработаны УЗ-критерии внутриутробного инфицирования. Впервые определена тактика ведения беременности с учетом выполненного серологического исследования ОБ. Полученные результаты отражены в изменениях в клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» по вопросам пренатальной диагностики внутриутробных инфекций (токсоплазмоз, ЦМВ), утвержденных Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09 февраля 2024 г. № 30 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г. № 17».

Впервые проведен анализ клинических проявлений инфекции COVID-19 в зависимости от варианта вируса у беременных, инфицированных в I–II триместрах, и выполнено сопоставление тяжести перенесенного заболевания с особенностями течения беременности и родов. Изучен иммунный ответ у женщин при инфицировании различными штаммами вируса SARS-CoV-2 в динамике беременности. Определены основные маркеры и частота пороков развития у плода в группе инфицированных SARS-CoV-2 беременных и разработан алгоритм пренатальной диагностики.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. При внутриутробном инфицировании, приведшем к смерти младенца, частота преждевременных родов составляет 34,5%, что выше популяционной частоты преждевременных родов в Республике Беларусь. Младенческая смертность от врожденной TORCH-инфекции прогрессивно снизилась за 20 лет

с 0,77‰ в 1999 г. до 0,04‰ в 2015 г. и в среднем составила 0,1‰, что обусловлено введением скрининга беременных, снижением инфицированности TORCH в группе женщин репродуктивного возраста (токсоплазмоз в возрасте в 20–25 лет у 14,0%). Летальный врожденный токсоплазмоз в 72,2% случаев и врожденная цитомегаловирусная инфекция в 51,6% приводят к формированию аномалий развития у плода, представленных преимущественно пороками центральной нервной системы (54,6%) и множественными врожденными пороками развития (21,2%).

2. При проведении скрининга на токсоплазмоз в женской консультации при положительном результате на IgM в 58,0% случаев подтверждается инфицирование во время беременности, в 5,0% выявляются маркеры внутриутробного инфицирования плода (вентрикуломегалия и пиелоэктазия), которое в 2,5% случаев приводит к врожденному токсоплазмозу у новорожденного. ПЦР-тест на ДНК *T. gondii* и цитомегаловируса в околоплодных водах может быть использован в качестве диагностического критерия риска внутриутробного инфицирования плода. Концентрация интерлейкина-6 в околоплодных водах составляет 0,5 (0,3–0,9) нг/мл и не характеризует внутриутробное инфицирование.

3. Наиболее частыми симптомами заболевания COVID-19 у беременных являются повышение температуры тела у 83,2% и anosmia у 73,4%; при инфицировании штаммом «дельта» вируса SARS-CoV-2 все клинические признаки встречаются чаще, включая кашель, боль в горле, миалгию и ринорею. Скорость появления и длительность существования антител зависит от генотипа вируса, появляясь у большего процента беременных на 4-й неделе от начала заболевания при «дельта»-варианте – 84% беременных против 69% при «альфа». Перенесенная инфекция COVID-19 в сроке беременности до 12 недель вне зависимости от штамма вируса не оказывает влияния на биохимические показатели: альфа-фетопротеин (AFP) – 1,1 [0,8–1,4] МоМ, свободная β-субъединица хорионического гонадотропина человека (free β-hCG) – 1,0 [0,7–1,7] МоМ, ассоциированный с беременностью плазменный белок А (PAPP-A) – 1,2 [0,8–1,7] МоМ, характеризующие первую волну инвазии трофобласта в спиральные артерии, и в целом не влияет на результаты комбинированного скрининга I триместра.

4. Вирус SARS-CoV-2 проникает через плацентарный барьер и определяется в околоплодных водах при инфицировании в сроке гестации до 22 недель, повышая частоту врожденных пороков развития, преимущественно поражая мочевыводящую систему плода, формируя врожденный порок почек в 2,9% и обструктивную уropатию, проявляющуюся пиелоэктазией в 3,7% случаев. Частота встречаемости УЗ-маркеров неблагополучия плода зависит от срока беременности на момент инфицирования (17,9% при инфицировании

штаммом «дельта» в I триместре, что в 3 раза чаще, чем во II) и штамма вируса (частота выявления врожденных пороков развития почек составляет 4,8% при штамме «альфа», 1,4% – при «дельта» и 1,0% в группе контроля), что приводит к необходимости дополнительных ультразвуковых осмотров у каждой пятой беременной. Учитывая, что РНК вируса SARS-CoV-2 выявляется в 41,7% проб околоплодных вод, а IgG к этому вирусу – в 25,7% образцов, амниоцентез не может быть диагностическим при прогнозировании внутриутробного инфицирования.

5. Перенесенная в I или II триместре беременности инфекция COVID-19 при «дельта»-варианте штамма вируса SARS-CoV-2 поражает мочевыводящие пути женщины и не оказывает влияния на частоту преэклампсий, преждевременных родов (в подгруппе со штаммом «альфа» они составили 1,7%; со штаммом «дельта» – 1,4%), продолжительность гестации, способы родоразрешения, осложнений родов и послеродового периода, а также массу новорожденных. Результаты микроскопического исследования плацент показали, что вариант вируса и срок инфицирования до 22 недель беременности не оказали специфического влияния на процессы в плаценте и в 73,3% случаев патологии не установлено.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по теме исследования. Самостоятельно отобраны в архиве городского патологоанатомического бюро г. Минска и проанализированы результаты протоколов вскрытия (учетная форма № 216). Проведен анализ медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/e-07) отделения планирования семьи РНПЦ «Мать и дитя». Для исторического контроля отобраны в архиве РНПЦ «Мать и дитя» и проанализированы истории родов (форма № 096/у) и обменные карты (форма № 113/у-07). Самостоятельно осуществлен сбор анамнеза жизни и заболевания, оформлена первичная документация на каждого пациента проспективного исследования. Сформированы электронные базы данных. Под руководством научного руководителя выполнено проспективное УЗИ плода. Самостоятельно осуществлен забор биологического материала и подготовка проб для лабораторного исследования. Проведен анализ и интерпретация результатов лабораторного и инструментального обследований, статистическая обработка полученных результатов. По результатам исследования самостоятельно сделаны доклады на научных конференциях, написаны статьи без соавторов [8–А; 10–А], совместные публикации [1–А–7–А; 9–А, 11–А–16–А]. Соавторами публикаций выполнялась организационно-методическая и техническая помощь. Самостоятельно оформлена диссертационная работа. Личный вклад составил (90%).



**Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов.** Основные результаты диссертации доложены на республиканских научно-практических конференциях с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2019, 2021), на V междисциплинарном научном конгрессе с международным участием «Неотложные состояния и анестезиологическое обеспечение в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Киев, 2021), на республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (Минск, 2022), на XI съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2022), на республиканских научно-практических конференциях с международным участием «Инфекции в акушерстве и гинекологии. Современные возможности диагностики и лечения» (Гомель, 2023, 2024), на обучающем интернет-семинаре (вебинаре) для врачей акушеров-гинекологов «Белорусское медицинское общественное объединение “Репродуктивное здоровье”» (Витебск, 2023), на республиканской научно-практической конференции с международным участием «Антимикробная терапия для всех» (Минск, 2024).

Практические рекомендации представлены в виде инструкции по применению «Метод диагностики нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь и внедренной в лечебный процесс (получено 8 актов о внедрении) и разработанных изменений в клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» по вопросам пренатальной диагностики внутриутробных инфекций, которые утверждены Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09 февраля 2024 г. № 30 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г. № 17» (получено 2 акта о внедрении).

**Опубликование результатов диссертации.** По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 работ (4,6 авторских листа), в том числе 7 статей (3,9 авторских листа) в журналах и сборниках научных трудов, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, 2 статьи и 1 тезисы (0,7 авторских листа) в сборниках материалов республиканских научно-практических конференций с международным участием.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 164 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 3 глав

собственных результатов исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Основная часть занимает 120 страниц, включая 28 страниц, на которых представлены материалы диссертации в 40 таблицах и 22 рисунках. Список использованных источников занимает 18 страниц и включает 188 работы, из них 17 русскоязычных и стран СНГ, 155 иностранных авторов, 16 публикаций соискателя. Приложения занимают 24 страницы.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

**Материалы и методы исследования.** Поставленные задачи решены путем проведения двух типов исследований: ретроспективного и проспективного, что обусловило формирование нескольких групп исследования (таблица).

Таблица – Характеристика проведенных исследований

Характеристика исследований	Объект исследования, число
Ретроспективное популяционное исследование для оценки частоты и структуры врожденной токсоплазменной, герпетической, ЦМВИ и COVID-19 инфекции в г. Минске за период 2010–2022 гг. и структуры ВПР у детей с врожденной инфекцией по результатам заключений патологоанатомических вскрытий городского патологоанатомического бюро города Минска за период 1999–2022 гг. (учетная форма № 216)	58 выявленных случаев (живо-, мертворожденных, абортированных по медико-генетическим показаниям), в том числе 31 (54,0%) случай с врожденной ЦМВИ, 18 (31,0%) – с ВТ, 2 (3,5%) – с врожденной смешанной токсоплазменно-ЦМВИ, 2 (3,5%) – с врожденной смешанной ЦМВИ-герпетической инфекцией, 1 (1,7%) – с врожденной токсоплазменно-герпетической, 4 (7,0%) – с врожденной COVID-19
Ретроспективное иммунологического статуса женщин репродуктивного возраста с привычным невынашиванием, бесплодием и «здоровых» женщин, беременность которых завершилась родами в 2020 г., с анализом специфических АТ – IgM и IgG – к токсоплазме, ЦМВ, герпесу в группах исследования и связи между инфицированием и возрастом женщин	Группа женщин с привычным невынашиванием беременности (ГН) (n = 171), группа женщин с бесплодием (ГБ) (n = 39), группа контроля (ГК) (n = 318)
Проспективное исследование беременных женщин, инфицированных токсоплазмой, с оценкой результатов серологического скрининга, УЗИ плода, диагностический АЦ с исследованием ОВ на ДНК <i>T. gondii</i> , исходы беременности и результаты обследования новорожденных	Основная группа (ОГ1) (n = 40) – беременные, инфицированные токсоплазмой, группа сравнения (ГС1) (n = 29)
Когортное проспективное обсервационное сравнительное исследование беременных женщин с историческим контролем для оценки влияния перенесенного COVID-19 в I–II триместре на течение беременности с анализом симптомов COVID-19, УЗИ плода, результатов	ОГ2 (n = 274), из них подгруппа А (штамм «альфа») (n = 126), подгруппа D (штамм «дельта») (n = 148), ГК (n = 297)

Продолжение таблицы

<p>биохимического скрининга I триместра, серологического скрининга IgG в крови, исходов беременности и родов с оценкой состояния новорожденных, результатов патогистологического исследования плаценты</p>	
<p>Проспективное когортное исследование на присутствие инфекции в ОБ в сроке 16–18 недель с учетом анамнеза по перенесенной инфекции COVID-19. В водах определяли РНК SARS-CoV-2, ДНК ВПГ, <i>T. gondii</i>, ЦМВ, IgG SARS-CoV-2 и концентрацию IL-6</p>	<p>124 случайно отобранных беременных, в том числе РНК SARS-CoV-2 определяли у 120, ДНК ВПГ – у 41, ДНК <i>T. gondii</i> – у 83, ДНК ЦМВ – у 124, IgG SARS-CoV-2 – у 74, концентрацию IL-6 – у 69. На перенесенную инфекцию COVID-19 в анамнезе указали 17 (13,7%) женщин</p>

Методы исследования: клинический, ультразвуковой, иммунофлюорометрический, иммуноферментный, молекулярно-генетический, инвазивный, гистологический, статистический.

Определение серологических и молекулярно-генетических маркеров SARS-CoV-2 в биологических образцах (в ОБ, крови) выполнялось в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной базы данных MS Excel, пакета прикладных программ Statistica 10.0 с использованием непараметрических (критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса) методов статистики. Для описания качественных показателей использовали критерий ( $\chi^2$ ) Пирсона, точный критерий Фишера (p). Различия между величинами считали статистически значимыми при величине ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты собственных исследований

**Оценка частоты, структуры врожденных инфекцией в г. Минске за период 2010–2022 гг.** В период с 1999 г. по 2022 г. выявлена тенденция к снижению частоты ВТ с летальным исходом и превалирование врожденной ЦМВИ. Смертность от врожденной TORCH-инфекции снизилась с 0,77‰ в 1999 г. до 0‰ в 2001–2002 гг. и колебалась в пределах от 0,3 до 0,04‰ в период с 2003 г. по 2017 г., в среднем составляя 0,1‰. В структуре причин младенческой смертности в г. Минске удельный вес указанных врожденных инфекций составил 5,4%. Уже в 2000 г. показатель снизился до 3,6%. В дальнейшем наблюдалось колебание в пределах от 0 до 3,2%. В 2021 г. отмечен подъем до 3,5% за счет впервые зарегистрированных 4 случаев мертворождения с врожденной инфекцией COVID-19. При внутриутробном инфицировании, приведшем к смерти младенца, частота преждевременных родов составляет 34,5%, что в 8–9 раз выше популяционной частоты преждевременных родов в Республике Беларусь. Возраст смерти детей при внутриутробном инфицировании составил 32 [1–150] дня.

**Оценка структуры ВПР у детей с врожденной инфекцией.** При анализе структуры младенческой смертности от внутриутробного инфицирования в 56,9% установлены ВПР, представленные преимущественно пороками центральной нервной системы (ЦНС) (54,6%), множественными врожденными пороками развития (МВПР) (21,2%), врожденными пороками сердца (18,2%). ВПР выявили в 72,2% случаев с ВТ и 51,6% – с врожденной ЦМВИ ( $p = 0,132$ ). У умерших от COVID-19 детей ВПР не были диагностированы.

**Оценка иммунологического статуса по TORCH-инфекциям.** В ГК IgG к токсоплазме выявлены у 82 (28,2%) женщин, в ГН у 52 (30,4%), в ГБ у 13 (33,3%) ( $p = 0,747$ ). Статистически значимые различия получены в ГН при сравнении возрастных групп 26–30 и 31–35 лет ( $\chi^2 = 66,3$ ,  $p < 0,001$ ). В ГК только у 14,0% есть иммунитет к токсоплазме, в то время как в 26–30 лет уже у 31,4% ( $\chi^2 = 35,02$ ,  $p < 0,001$ ). Снижение инфицированности токсоплазмой в группе женщин детородного возраста увеличивает потенциальный риск первичного инфицирования во время беременности.

**Результаты лабораторных инвазивных методов исследования ОВ.** Исследования ОВ методом ПЦР на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 дали положительный результат у 41,7% (50/120) беременных. Показатель Ct («пороговый цикл», на котором обнаружен вирус) у положительных образцов варьировался в диапазоне 30,91–35,09. Только 10,0% (5/50) женщин отметили в анамнезе COVID-19 во время беременности.

IgG к белкам S и N вируса SARS-CoV-2 определялись у 25,7% (19/74) беременных, при этом только 9 (47,4%) из них указали на перенесенную во время беременности инфекцию COVID-19. У 17,7% (3/17) беременных, указавших на перенесенную инфекцию COVID-19 во время данной беременности, в ОВ не было выявлено РНК вируса SARS-CoV-2 и IgG к вирусу SARS-CoV-2.

Концентрация IL-6 в ОВ составила 0,5 [0,3–0,9] нг/мл. У беременных без осложненного анамнеза – 0,5 [0,3–0,9] нг/мл, у женщин с перенесенной инфекцией в анамнезе – 0,4 [0,2–0,5] нг/мл. Между собой по содержанию IL-6 анализируемые группы не отличались ( $U = 167,5$   $p = 0,159$ ). Ни в одном из исследуемых образцов ОВ ДНК *T. gondii* не были выявлены.

**Анализ течения беременности, родов и состояния новорожденных у женщин групп высокого риска по инфицированию токсоплазмой.** При скрининге беременных на токсоплазмоз в 58% случаев подтверждается инфицирование во время беременности. У 70% понадобились дополнительные лабораторные и клинические исследования. Срок гестации, в котором был окончательно установлен высокий риск инфицирования, составил 16 [14–20] недель. Для каждой беременной ОГ1 была разработана персональная

программа, включающая исследование ОВ. У 25% (10/40) беременных на момент консультации он составлял более 22 недель, проведение АЦ у них было необоснованным. Оставшимся 30 пациентам было предложено его проведение. Средняя продолжительность ожидания ответа по анализу составила 7 дней. Во всех случаях был получен отрицательный результат на выявление ДНК *T. gondii*, что позволило оценить риск внутриутробного инфицирования плода на уровне 1,5%. В ОГ1 у 5% (2/40) плодов были выявлены УЗ-маркеры инфицирования, включающие венрикуломегалию и пиелоектазию. Пренатальная магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет определить диагноз и уточнить прогноз для жизни и здоровья плода. Частота ВТ в ОГ1 составила 2,5%. Срок родоразрешения в ОГ1 составил 39 [37–40] недель, масса новорожденных 3280 [2875–3590] грамм. Срок родоразрешения в ГС1 составил 40 [39,0–41] недель, масса новорожденных – 3850 [3520–4340] грамм. По данным показателям группы статистически не различались ( $p = 0,162$  и  $p = 0,058$ ).

Проведение комплексного анализа ретроспективных данных и применение дополнительных лабораторных исследований, включающих тест на авидность, в 42% случаев позволили исключить высокий риск внутриутробного инфицирования, не назначать длительный курс антибиотикопрофилактики, снизить тревожность и обеспокоенность беременной и членов ее семьи.

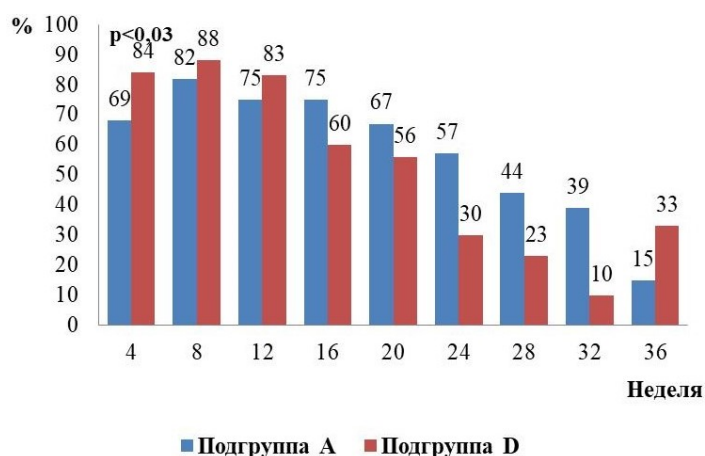
**Результаты исследования беременных, перенесших COVID-19 в I–II триместрах.** Подгруппы А и D между собой не различались по частоте встречаемости хронической экстрагенитальной патологии у женщин – 89 (70,6%) и 117 (79,1%) соответственно ( $p = 0,071$ ). Значимые различия между подгруппами А, D и ГК были выявлены по частоте хронических заболеваний органов дыхания – 20,6%, 35,8% и 12,5% соответственно ( $p_{A-ГК} < 0,05$ ,  $p_{D-ГК} < 0,05$ ) и хроническим заболеваниям пищеварительной системы – 19,8%, 18,9% и 11,8% соответственно ( $p_{A-ГК} < 0,05$ ,  $p_{D-ГК} < 0,05$ ).

**Клинические проявления инфекции COVID-19.** Наиболее частыми симптомами заболевания являлись повышение температуры тела (228 (83,2%) беременных женщин) и аносмия (201 (73,4%) обследованных из ОГ2), которая часто сочеталась с агевзией, кашель – у 36,9%, заложенность носа – у 30,3% и сильная головная боль – у 30,3%, боль (першение) в горле – у 27,7%, миалгия у 19,7%, ринорея – у 17,2%. В подгруппе D все клинические признаки встречались чаще, чем в подгруппе А. Однако, несмотря на более выраженную частоту симптомов в подгруппе D по сравнению с подгруппой А, различия установили только по таким проявлениям инфекции, как кашель ( $p < 0,001$ ), боль в горле ( $p = 0,042$ ), миалгия ( $p < 0,004$ ) и ринорея ( $p < 0,001$ ).

**Анализ показателей комбинированного скрининга I триместра.** Установлено, что перенесенная в раннем сроке беременности инфекция

COVID-19 не изменяет такие биохимические показатели, как AFP – 1,1 [0,8–1,4] МоМ, free  $\beta$ -hCG – 1,0 [0,7–1,7] МоМ, PAPP-A – 1,2 [0,8–1,7] МоМ, характеризующие первую волну инвазии трофобласта в спиральные артерии, и в целом не влияет на результаты комбинированного скрининга I триместра.

**Анализ динамики выявления антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 в подгруппах А и D.** Скорость появления и длительность существования АТ зависит от генотипа вируса. В подгруппе D у большего процента беременных появились антитела на 4-й неделе от начала заболевания – 84% против 69% в подгруппе А ( $\chi^2 = 4,40$ ,  $p_{A-D} < 0,03$ ) (рисунок 1).



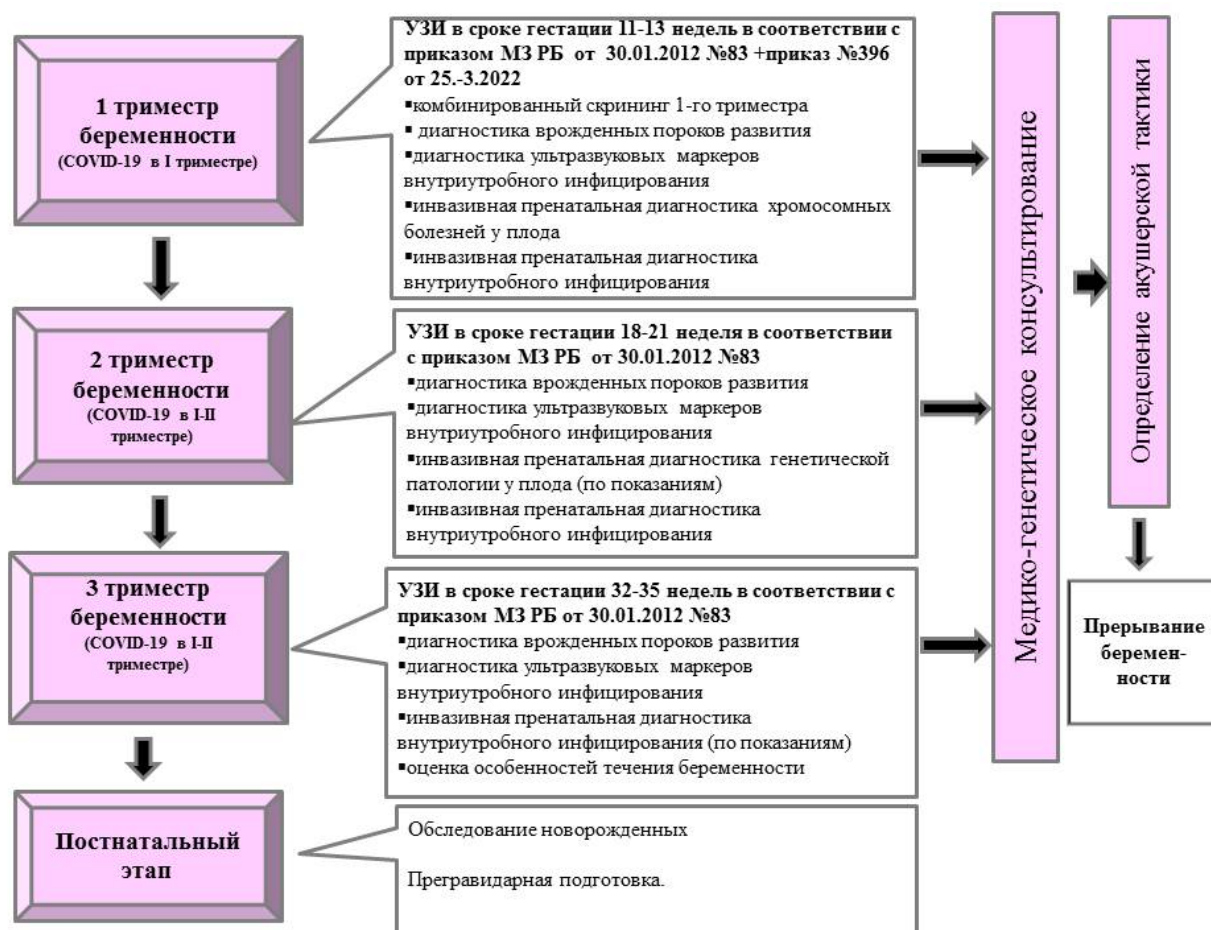
**Рисунок 1. – Частота выявления IgG к вирусу SARS-CoV-2 в подгруппах А и D, %**

**Анализ УЗИ-маркеров патологии плода.** В ОГ2 каждая пятая беременная, перенесшая COVID-19, до момента наступления жизнеспособности плода нуждалась в дополнительных УЗ-осмотрах в связи с выявленными ВПР или косвенными УЗ-маркерами врожденной и наследственной патологии и/или внутриутробного инфицирования. В ОГ2 ВПР почек установлены в 2,9% случаев, а пиелюктазии в 3,7%. В подгруппе А в 4 раза чаще выявлялись признаки ВПР почек, чем в подгруппе D и в ГК – 4,8% против 1,4% и 1% ( $p_{A-(D+ГК)} < 0,05$ ). Пиелюктазия почек в подгруппе А встречалась в 4,5 раза чаще, чем в подгруппе D и в ГК – 6,3% против 1,4% и 1,3% ( $p_{A-(D + ГК)} < 0,05$ ). В подгруппе А в 2 раза больше таких плодов, чем в подгруппе D и в 3 раза больше, чем в ГК – 33,3% против 12,2% и 8,4% ( $p_{A-D} < 0,001$ ,  $p_{A-ГК} < 0,001$ ).

УЗ маркеры обнаружены в 17,9% случаев при инфицировании в I триместре, что в 3 раза чаще, чем при инфицировании во II триместре ( $p = 0,025$ ) в подгруппе D. Следовательно, вариант штамма вируса оказывает влияние на формирование мочевыводящей системы плода, а перенесенная COVID-19 инфекция («дельта» штамм) в сроке до 12 недель чаще

неблагоприятно воздействует на плод и проявляется на УЗИ косвенными признаками.

Разработан алгоритм пренатальной диагностики внутриутробного инфицирования плода у беременных, перенесших инфекцию COVID-19 (рисунок 2).



**Рисунок 2. – Алгоритм пренатальной диагностики внутриутробного инфицирования плода**

**Осложнения беременности.** Патология почек (бессимптомная бактериурия, гестационный пиелонефрит, протеинурия) встречалась у 8,8% беременных в подгруппе D и у 1,7% в ГК ( $p_{D-ГК} < 0,05$ ). В подгруппах A и D по сравнению с ГК не наблюдалось увеличения частоты таких осложнений, как чрезмерная рвота беременных ( $p = 0,631$ ), отеки ( $p = 0,437$ ), маловодие ( $p > 0,99$ ), многоводие ( $p > 0,99$ ), ГСД ( $p = 0,631$ ), угрожающий аборт ( $p = 0,799$ ), истмико-цервикальная недостаточность ( $p = 0,179$ ).

**Исходы беременности, родов и состояние новорожденных.** Перенесенная в I или II триместре инфекция COVID-19 не увеличивает частоту преэклампсий ( $p = 0,825$ ), преждевременных родов (в подгруппе A (1,7%), в подгруппе D (1,4%), в ГК (1,0%)), не влияет на продолжительность гестации и

массу новорожденных. Между анализируемыми группами не установлено статистически значимых различий по частоте родов через естественные родовые пути и родоразрешения путем кесарева сечения, по частоте экстренных и плановых операций ( $p = 0,186$ ). Между подгруппами А, D и ГК не установлено статистически значимой разницы по весу и росту новорожденных, оценке по шкале Апгар, частоте перевода на ИВЛ ( $p > 0,05$ ). На 5–7-е сутки после родов 75,0% новорожденных ОГ2 были выписаны из стационара с диагнозом «здоров». Перинатальная смертность составила 3,7%. Не выявлено различий между анализируемыми группами в отношении состояния новорожденных, за исключением инфекции, специфичной для перинатального периода, неуточненной, которая в 2 раза чаще встречалась у детей подгруппы А по сравнению с подгруппой D и ГК – 4,1% против 2,7% и 0% ( $p = 0,001$ ), и неонатальной желтухи ( $p = 0,001$ ).

При анализе результатов патогистологического исследования плацент в ОГ2 в 73,3% случаев патология не установлена, что не отличалось от ГК ( $p > 0,05$ ). Результаты микроскопического описания плацент в подгруппе А, в подгруппе D и ГК показали, что вариант вируса не оказал специфического влияния на процессы в плаценте. В подгруппе А патологические изменения были выявлены в 22 (26,8%) плацентах, в подгруппе D – в 25 (26,6%), в ГК – в 79 (26,9%), по этому показателю группы не отличались между собой ( $p > 0,99$ ).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. В структуре младенческой смертности в г. Минске в 1999 г. на долю врожденных инфекций приходилось 5,4% от всех причин. В последующие годы наблюдалось колебание в пределах от 0 до 3,2% и в среднем этот показатель составлял 1,1%. В 2021 г. отмечен подъем до 3,5% за счет впервые зарегистрированных случаев мертворождения с врожденной инфекцией COVID-19. При внутриутробном инфицировании, приведшем к смерти младенца, частота преждевременных родов составляет 34,5%, что в 8–9 раз выше популяционной частоты преждевременных родов в Республике Беларусь. Средний возраст смерти детей при внутриутробном инфицировании составил 32 [1–150] дня. Смертность от врожденной TORCH-инфекции составила 0,77% в 1999 г., колебалась в пределах от 0,3 до 0,04% в период с 2003 г. по 2017 г. и в среднем составляла 0,1%. ВТ и врожденная ЦМВИ часто приводят к формированию врожденных аномалий у плода. ВПР выявили в 72,2% случаев с ВТ и в 51,6% – с врожденной ЦМВИ ( $p = 0,132$ ). Пороки представлены преимущественно пороками ЦНС (54,6%) и МВПР (21,2%). У умерших с COVID-19 ВПР не были диагностированы [2–А; 4–А; 8–А].



2. В Республике Беларусь наблюдается общеевропейская тенденция к снижению инфицированности токсоплазмой среди беременных. Только у 14,0% беременных в возрасте 20–25 лет есть антитела к токсоплазме, и у 31,4% – в возрасте 26–30 лет. С возрастом растет титр IgG к токсоплазме в ГН, что свидетельствует о перенесенной токсоплазменной инфекции. В ГК в возрастной группе 31–35 лет 69% пациенток имеют антитела к ЦМВ и 75% – к ВПГ. Риск первичной инфекции во время беременности сохраняется примерно у каждой четвертой женщины, а это значит, что присутствует резерв для реализации врожденной инфекции [2–А; 5–А; 10–А; 11–А; 13–А – 16–А].

3. Вирус SARS-CoV-2 проникает через плацентарный барьер. Учитывая высокую частоту встречаемости РНК данного вируса среди беременных в период эпидемии, исследование ОБ не может быть диагностическим при прогнозировании внутриутробного инфицирования. Вирус SARS-CoV-2 определяется в ОБ у 41,7% женщин, и только у 10,0% из них в анамнезе были данные о перенесенной COVID-19 во время беременности; IgG к вирусу SARS-CoV-2 выявляются у 25,7% беременных, при этом только 47,4% из них указали на перенесенную COVID-19. ПЦР-тест на ДНК *T. gondii* и ЦМВ в ОБ может быть использован в качестве диагностического критерия у беременных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию. Своевременное выполнение диагностического АЦ в сроке не ранее чем через 6 недель от начала возможного заражения токсоплазмозом и подтверждение отрицательного результата на присутствие ДНК *T. gondii* в ОБ позволяет оценить риск внутриутробного инфицирования токсоплазмой, уменьшив его с 10–20% до 1–2%. Концентрация IL-6 в ОБ составила 0,5 (0,3–0,9) нг/мл и не характеризовала воспалительный ответ ( $U = 168,5$ ,  $p = 0,159$ ) [7–А; 10–А; 12–А].

4. У первично-положительных на токсоплазмоз пациенток в 58% случаев подтверждается инфицирование во время беременности. У 70% из них понадобилось проводить дополнительные лабораторные и клинические исследования, что отсрочило постановку диагноза и в ряде случаев не позволило выполнить инвазивную пренатальную диагностику ВТ. В 5% случаев были выявлены маркеры инфицирования плода, включающие вентрикуломегалию и пиелэктазию. Инфицирование токсоплазмой не оказывает влияния на продолжительность гестации и не повышает частоту преждевременных родов. Частота ВТ составляет 2,5% [10–А].

5. Наиболее частыми симптомами заболевания COVID-19 у беременных явились повышение температуры – у 83,2% и аносмия – у 73,4%, аносмия в сочетании с агевзией отмечалась у 37,9% пациенток, кашель – у 36,9%, заложенность носа – у 30,3%, сильная головная боль – у 30,3%, боль (першение) в горле – у 27,7%, миалгия – у 19,7%, ринорея – у 17,2%. Течение инфекции COVID-19 в подгруппах не отличалось и не зависело от срока

гестации на момент заболевания и штамма вируса. В подгруппе D все клинические признаки встречались чаще, чем в подгруппе A, однако статистически значимо выше только кашель ( $p < 0,001$ ), боль в горле ( $p = 0,042$ ), миалгия ( $p < 0,004$ ) и ринорея ( $p < 0,001$ ). Скорость появления и длительность существования АТ зависит от генотипа вируса. В подгруппе D у большего процента беременных появились антитела на 4-й неделе от начала заболевания – 84% против 69% в подгруппе A ( $p < 0,05$ ) [1–A; 3–A; 9–A].

6. Установлено, что перенесенная в раннем сроке беременности инфекция COVID-19 не изменяет такие биохимические показатели, как AFP 1,1 [0,8–1,4] МоМ, free  $\beta$ -hCG – 1,0 [0,7–1,7] МоМ, PAPP-A – 1,2 [0,8–1,7] МоМ, а также УЗ-маркер ТВП – 1,1 [0,9–1,3] МоМ, и в целом не влияет на результаты комбинированного скрининга I триместра. УЗ-маркеры неблагополучия плода обнаруживались в 3 раза чаще при инфицировании в I триместре против инфицирования во II ( $p = 0,025$ ) при штамме «дельта». Наиболее часто у плодов из ОГ2 выявляли пиелэктазию и ВПР почек – 3,7% и 2,9% случаев соответственно. В 4 раза чаще выявлялись признаки ВПР почек при инфицировании штаммом «альфа» – 4,8% против 1,4% (при штамме «дельта») и 1,0% в ГК ( $p_{A-(D+ГК)} < 0,05$ ). Пиелэктазия почек в подгруппе A встречалась в 4,5 раза чаще, чем в подгруппе D и ГК – 6,3% против 1,4% и 1,3% соответственно ( $p_{A-(D+ГК)} < 0,05$ ). По таким признакам, как задержка роста плода, признаки инфицирования плаценты, гиперэхогенный кишечник, гиперэхогенный фокус в полости сердца, крупный плод, статистически значимых различий между подгруппами A, D и ГК не установлено ( $p > 0,05$ ) [1–A; 6–A; 9–A].

7. Вариант штамма вируса SARS-CoV-2 («дельта») может вызывать осложнения во время беременности, преимущественно поражая мочевыводящие пути женщины. Патология почек (бессимптомная бактериурия, гестационный пиелонефрит, протеинурия) встречалась у 8,8% беременных в подгруппе D и у 1,7% в ГК ( $p_{D-ГК} < 0,05$ ). Перенесенная в I или II триместре инфекция COVID-19 не увеличивает частоту преэклампсий ( $p = 0,825$ ), преждевременных родов, не влияет на продолжительность гестации и массу новорожденных. При анализе результатов патогистологического исследования плацент в ОГ2 в 73,3% случаев патология не была установлена, что не отличалось от показателя в ГК ( $p > 0,05$ ). Результаты микроскопического описания плацент в подгруппах A, D и ГК показали, что вариант вируса не оказал специфического влияния на процессы в плаценте. В подгруппе A патологические изменения были выявлены в 22 (26,8%) плацентах, в подгруппе D – в 25 (26,6%), в ГК – в 79 (26,9%); по этому показателю группы не отличались между собой ( $p > 0,99$ ) [1–A; 9–A].

## Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Первично-положительным (IgM+ и IgG+) по результатам серологического исследования на токсоплазмоз беременным необходимо проводить анализ архивных данных. Если женщина тестировалась на токсоплазмоз ранее (по любому поводу, в том числе в предыдущие беременности) и имеется документальное подтверждение ее серопозитивности (IgM– и IgG+ или IgM+ и IgG+), то отсутствует риск внутриутробного инфицирования токсоплазмой плода, дальнейшие исследования на токсоплазмоз прекратить. В случае отсутствия данных в архиве следует проводить тест на авидность IgG в сроке до 16 недель гестации (после 16 недель авидность определять нецелесообразно). Всем серонегативным беременным рекомендовано серологическое исследование на АТ к токсоплазме каждые 4 недели до родов или до выявления сероконверсии [12–А].

2. Беременным с серологически подтвержденной первичной токсоплазменной инфекцией в сроке до 22 недель гестации рекомендуется проведение исследования ОВ методом ПЦР на ДНК *T. gondii* с целью прогнозирования внутриутробного инфицирования плода. При обнаружении в ОВ методом ПЦР ДНК *T. gondii* может быть рекомендовано прерывание беременности с учетом решения, принятого семьей [12–А].

3. При подтверждении внутриутробного инфицирования плода и пролонгирования беременности рекомендовано выполнять УЗИ с расширенной экспертной нейросонографией каждые 4 недели для решения вопроса о сроках родоразрешения и уровне учреждения для него. При появлении УЗ-признаков гидроцефалии рекомендована дополнительная МРТ головного мозга плода в сроке гестации более 22 недель. Если внутриутробное инфицирование токсоплазмой не подтверждено по результатам АЦ, рекомендовано УЗИ в декретивные сроки [12–А].

4. При выявлении УЗ-маркеров внутриутробного инфицирования плода необходим прицельный сбор анамнеза об инфекции COVID-19, и в случае подтверждения – определение персонифицированной тактики ведения. При подтверждении инфицирования COVID-19 в I–II триместрах рекомендовано расширенное УЗИ плода с оценкой мочевыводящих путей и структур головного мозга. Кратность осмотров зависит от выявленных УЗ-маркеров [6–А].

5. Во время беременности рекомендуется вакцинировать женщин с целью дополнительной защиты от тяжелого течения COVID-19 [3–А].

6. По результатам выполненного исследования разработаны изменения в клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (приложение А) [12–А].

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**

### **Статьи в рецензируемых научных журналах**

1–А. Диагностика наследственной и врожденной патологии у плодов и новорожденных от женщин, перенесших инфекцию COVID-19 в I и II триместрах беременности / Т. Ю. Юркевич, О. В. Прибушеня, Е. Л. Гасич, Е. П. Ринкевич // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 109–119.

2–А. Оценка влияния токсоплазменной инфекции на привычное невынашивание и младенческую смертность / Т. Ю. Юркевич, О. В. Прибушеня, С. К. Клецкий, Н. И. Рагимова // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2022. – Т. 12, № 5. – С. 525–533.

### **Статьи в сборниках научных трудов**

3–А. Исследование динамики показателей гуморального иммунитета у беременных, перенесших COVID-19 в I и II триместрах беременности / А. С. Гудель, Е. Л. Гасич, Т. Ю. Юркевич, О. В. Климович, А. Г. Красько, О. В. Прибушеня // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 95–98.

4–А. Врожденная токсоплазменная и цитомегаловирусная инфекция как причина младенческой смертности / Т. Ю. Юркевич, О. В. Прибушеня, С. К. Клецкий, Н. И. Рагимова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 298–305.

5–А. Оценка влияния цитомегаловирусной и герпетической инфекции на привычное невынашивание и младенческую смертность / Т. Ю. Юркевич, О. В. Прибушеня, С. К. Клецкий, Н. И. Рагимова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев, Е. А. Улезко. – Минск, 2022. – Вып. 15. – С. 243–252.

6–А. Карбанович, В. О. Случай пренатальной диагностики внутриутробного инфицирования плода новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 / В. О. Карбанович, Т. Ю. Юркевич, О. В. Прибушеня // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-

практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев, Е. А. Улезко. – Минск, 2022. – Вып. 15. – С. 542–547.

7–А. Юркевич, Т. Ю. Возможности прогнозирования внутриутробного инфицирования при исследовании околоплодных вод на TORCH-инфекции и COVID-19 / Т. Ю. Юркевич, О. В. Прибушеня, Е. Л. Гасич // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев, Е. А. Улезко. – Минск, 2023. – Вып. 16. – С. 210–216.

### **Статьи в сборниках материалов конференций**

8–А. Юркевич, Т. Ю. Структура врожденных пороков развития при внутриутробном инфицировании цитомегаловирусной, токсоплазменной, герпетической и COVID-19 инфекцией [Электронный ресурс] / Т. Ю. Юркевич // Инфекции в акушерстве и гинекологии. Современные возможности диагностики и лечения : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 30 марта 2023 г. – Гомель, 2023. – С. 90–93. – Режим доступа: <https://medianorma.by/storage/30.03.2023/%D0%A1%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA%2030.03.2023.pdf>. – Дата доступа: 02.04.2024.

9–А. Юркевич, Т. Ю. Влияние перенесенной COVID-19 инфекции в I и II триместре беременности на беременность и плод / Т. Ю. Юркевич, О. В. Прибушеня // Современные медицинские технологии в оказании медицинской помощи в условиях многопрофильного стационара : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 195-летию учреждения здравоохранения «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова», Минск, 12 окт. 2023 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Ком. по здравоохранению Мингорисполкома, 3-я гор. клин. больница им. Е. В. Клумова ; редкол.: Н. И. Саевич [и др.]. – Минск, 2023. – С. 120–123.

10–А. Юркевич, Т. Ю. Оценка результатов серологического тестирования на токсоплазму у беременных женщин и исходов беременности в группе высокого риска по инфицированию [Электронный ресурс] / Т. Ю. Юркевич // Инфекции в акушерстве и гинекологии. Современные возможности диагностики и лечения : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 29 марта 2024 г. – Гомель, 2024. – С. 127–130. – Режим доступа: [https://recipe.by/wp-content/uploads/2024/04/Sbornik-infekcii-v-akusherstve-i-ginekologii\\_2024.pdf](https://recipe.by/wp-content/uploads/2024/04/Sbornik-infekcii-v-akusherstve-i-ginekologii_2024.pdf). – Дата доступа: 17.04.2024.

### **Инструкция по применению**

11–А. Метод диагностики нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями : инструкция по применению № 126-1118 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.11.2018 / ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”» ; И. В. Курлович, К. У. Вильчук, М. В. Белуга, Е. Т. Зубовская, И. В. Митрошенко, Т. Ю. Юркевич, Р. Н. Демидова. – Минск, 2018. – 6 с.

### **Другие публикации**

12–А. Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г. № 17 [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 9 февр. 2024 г., № 30 // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2024.

### **Рационализаторские предложения**

13–А. Алгоритм диагностики нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями : удостоверение № 109 на рационализаторское предложение от 01.02.2018 / ГУ Респ. научн.-практ. центр «Мать и дитя» ; И. В. Курлович, М. В. Белуга, Т. Ю. Юркевич, И. В. Митрошенко, Е. Т. Зубовская.

14–А. Нарушение клеточного иммунитета как фактор риска неразвивающейся беременности в первом триместре : удостоверение № 124 на рационализаторское предложение от 29.11.2018 / ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”» ; И. В. Курлович, М. В. Белуга, Е. Т. Зубовская, Т. Ю. Юркевич, И. В. Митрошенко.

15–А. Иммунологические критерии осложненного течения беременности и репродуктивных потерь у женщин в первом триместре : удостоверение № 125 на рационализаторское предложение от 20.11.2018 / ГУ «Респ. научн.-практ. центр “Мать и дитя”» ; М. В. Белуга, Е. Т. Зубовская, Т. Ю. Юркевич, О. А. Панкратова, Р. Н. Демидова.

16–А. Метод оценки хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин с привычным невынашиванием : удостоверение № 128 на рационализатор. предложение от 28.05.2019 / ГУ «Респ. научн.-практ. центр “Мать и дитя”» ; Т. Ю. Юркевич, Е. Т. Зубовская, М. В. Белуга, В. Л. Семенчук, С. А. Виктор.

## РЭЗІЮМЭ

### Юркевіч Таццяна Юр'еўна ДЫЯГНОСТЫКА ЁНУТРЫВАНТРОБНАЙ ПАТАЛОГІ Ё ПЛОДА І АСАБЛІВАСЦІ ХОДУ ЦЯЖАРНАСЦІ І РОДАЎ ПРЫ ІНФІЦЫРАВАННІ ТАКСАПЛАЗМАЙ І SARS-COV-2 У ПЕРШЫМ І ДРУГІМ ТРЫМЕСТРАХ ЦЯЖАРНАСЦІ

**Ключавыя словы:** прыроджаная таксаплазменная інфекцыя, TORCH-інфекцыі, каронавірусная інфекцыя, COVID-19, SARS-CoV-2, прыроджаныя парокі развіцця, каляплодныя воды, антыщелы.

**Мэта даследавання:** распрацаваць і ўкараніць алгарытм прэнатальнай дыягностыкі ёнутрывантробнага інфіцыравання плода ё цяжарных з упершыню выяўленым таксаплазмозам, COVID-19 інфекцыяй з мэтай паляпшэння перынатальных зыходаў.

**Метады даследавання:** клінічны, ультрагукавы, імунафлюараметрычны, імунаферментны, малекулярна-генетычны, інвазіўны, гісталагічны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Упершыню ё Рэспубліцы Беларусь выкананы аналіз частаты дзіцячай смяротнасці пры ёнутрывантробным інфіцыраванні і вывучана структура парокаў у залежнасці ад назалагічнай формы прыроджанай інфекцыі. Упершыню ўстаноўлена частата інфіцыравання таксаплазмозам, цытамегалавірусам і вірусам простага герпесу ё здаровых жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту і жанчын са звыклым невыношваннем цяжарнасці. Упершыню выкананы комплексны аналіз каляплодных водаў на TORCH- і COVID-19 інфекцыі і даказана трансплацентарная перадача віруса SARS-CoV-2. Упершыню праведзены аналіз зыходаў цяжарнасці і родаў у серапазітыўных цяжарных пры таксаплазмозе і COVID-19 інфекцыі, праведзены комплексны аналіз вынікаў экспертнага ўльтрагукавога даследавання пладоў у дынаміцы цяжарнасці пры першасным інфіцыраванні таксаплазмозам і SARS-CoV-2. Упершыню выкананы аналіз клінічных праяў SARS-CoV-2 інфекцыі ё залежнасці ад генатыпу віруса ё цяжарных, інфіцыраваных у I–II трыместрах. Вызначаны асноўныя маркеры і частоты парокаў развіцця ё плода ё групе інфіцыраваных SARS-CoV-2 цяжарных і распрацаваны алгарытмы прэнатальнай дыягностыкі. Вывучаны ўплыў розных генатыпаў віруса SARS-CoV-2 на працягу цяжарнасці.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі прызначаны для дыягностыкі ёнутрывантробнай інфекцыі ё плода і вызначэння далейшай тактыкі вядзення цяжарнасці і родаў.

**Галіна прымянення:** акушэрства і гінекалогія, медыцынская генетыка.

## РЕЗЮМЕ

**Юркевич Татьяна Юрьевна**  
**ДИАГНОСТИКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПЛОДА**  
**И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ**  
**ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ТОКСОПЛАЗМОЙ И SARS-COV-2 В ПЕРВОМ**  
**И ВТОРОМ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ**

**Ключевые слова:** врожденная токсоплазменная инфекция, TORCH-инфекции, коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, врожденные пороки развития, околоплодные воды, антитела.

**Цель исследования:** разработать и внедрить алгоритм пренатальной диагностики внутриутробного инфицирования плода у беременных с впервые выявленным токсоплазмозом, COVID-19 инфекцией с целью улучшения перинатальных исходов.

**Методы исследования:** клинический, ультразвуковой, иммунофлюорометрический, иммуноферментный, молекулярно-генетический, инвазивный, гистологический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые в Республике Беларусь выполнен анализ частоты младенческой смертности при внутриутробном инфицировании и изучена структура пороков в зависимости от нозологической формы врожденной инфекции. Впервые установлена частота инфицирования токсоплазмозом, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса у здоровых женщин репродуктивного возраста и женщин с привычным невынашиванием беременности. Впервые выполнен комплексный анализ околоплодных вод на TORCH-инфекции и COVID-19 и доказана трансплацентарная передача вируса SARS-CoV-2. Впервые проведен анализ исходов беременности и родов у серопозитивных беременных при токсоплазмозе и COVID-19 инфекции, проведен комплексный анализ результатов экспертного УЗИ плодов в динамике беременности при первичном инфицировании токсоплазмозом и SARS-CoV-2. Впервые выполнен анализ клинических проявлений SARS-CoV-2 инфекции в зависимости от генотипа вируса у беременных женщин, инфицированных в I–II триместрах беременности. Определены основные маркеры и частоты пороков развития у плода в группе инфицированных SARS-CoV-2 беременных и разработаны алгоритмы пренатальной диагностики. Изучено влияние разных генотипов вируса SARS-CoV-2 на течение беременности.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты предназначены для диагностики внутриутробной инфекции у плода и определения дальнейшей тактики ведения беременности и родов.

**Область применения:** акушерство и гинекология, медицинская генетика.



## SUMMARY

**Yurkevich Tatsiana**

### **DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE PATHOLOGY IN THE FETUS AND FEATURES OF PREGNANCY AND LABOR IN INFECTION WITH TOXOPLASMA AND SARS-COV-2 IN THE FIRST AND SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY**

**Keywords:** congenital toxoplasma infection, TORCH infections, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, congenital malformations, amniotic fluid, antibodies.

**Aim of research:** to develop and implement an algorithm for prenatal diagnosis of intrauterine infection of the fetus in pregnant women with newly diagnosed toxoplasmosis, COVID-19 infection in order to improve perinatal outcomes.

**Methods of the study:** clinical, ultrasonic, immunofluorometric, immunoenzyme, molecular genetic, invasive, histological, statistical.

**The results obtained and their novelty.** For the first time in the Republic of Belarus, an analysis of the frequency of infant mortality due to intrauterine infection was carried out and the structure of defects was studied depending on the nosological form of the congenital infection. For the first time, the frequency of infection with toxoplasmosis, cytomegalovirus and herpes simplex virus in healthy women of reproductive age and women with recurrent miscarriage has been established. For the first time, a comprehensive analysis of amniotic fluid for TORCH infections and COVID-19 was performed and transplacental transmission of the SARS-CoV-2 virus was proven. For the first time, an analysis of the outcomes of pregnancy and childbirth in seropositive pregnant women with toxoplasmosis and COVID-19 infection was carried out, and a comprehensive analysis of the results of expert ultrasound of fetuses in the dynamics of pregnancy during primary infection with toxoplasmosis and SARS-CoV-2 was carried out. For the first time, an analysis of the clinical manifestations of SARS-CoV-2 infection depending on the genotype of the virus in pregnant women infected in the first and second trimesters of pregnancy was carried out. The main markers and frequencies of fetal malformations in a group of pregnant women infected with SARS-CoV-2 were determined and algorithms for prenatal diagnosis were developed. The influence of different genotypes of the SARS-CoV-2 virus on the course of pregnancy was studied.

**Recommendation for use:** the results obtained are intended for the diagnosis of intrauterine infection in the fetus and to determine further tactics of pregnancy and childbirth.

**The area of application:** obstetrics and gynecology, medical genetics.



**ЮРКЕВИЧ**  
**Татьяна Юрьевна**

**ДИАГНОСТИКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПЛОДА  
И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ  
ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ТОКСОПЛАЗМОЙ И SARS-COV-2  
В ПЕРВОМ И ВТОРОМ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Подписано в печать 14.11.2024. Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Цифровая печать.  
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,46.  
Тираж 60 экз. Заказ 1321.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/398 от 02.07.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 2/157 от 02.07.2014.

Пр. Независимости, 116, 220114, Минск.  
Тел. (+375 17) 293 27 68. Факс (+375 17) 368 97 23. E-mail: edit@nlb.by.