

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Пилипенко Анастасія Володимирівна

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1-037-084-071.1:616.98:578.834:616.988.7

ДИСЕРТАЦІЯ

**Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які
перенесли COVID-19**

22 «Охорона здоров'я»

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Анастасія ПИЛИПЕНКО

Наукові керівники: Камінський В'ячеслав Володимирович, академік
НАМН України, доктор медичних наук, професор, ректор НУОЗ України імені
П.Л.Шупика;

Медведь Володимир Ісаакович, чл.-кор. НАМН
України, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення внутрішньої
патології вагітних ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН
України»

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Пилипенко А.В. Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19.

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; 2025.

Гіпертензивні розлади під час вагітності є найпоширенішими медичними ускладненнями, які спостерігаються у 5-10% у всьому світі та є найчастішою причиною материнської та перинатальної захворюваності та смертності.

Повідомлялося про підвищення захворюваності на гіпертензивні розлади серед вагітних жінок, інфікованих новим важким гострим респіраторним синдромом, коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), збудником коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19). Хоча COVID-19 це переважно респіраторна інфекція, вона може мати кілька позалегеневих проявів, таких як гострі ураження нирок, ураження печінки, тромбоцитопенія, порушення згортання крові та гіпертензія. Ці ураження є вторинними внаслідок дисрегуляції ренін-ангіотензинової системи, поширення вірусу та надмірної імунної відповіді, опосередкованої запальними цитокінами, які викликають ендотеліальну дисфункцію.

Метою проведення даного дослідження стало прогнозування та попередження гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19, на основі визначення біологічних маркерів, інтегральних гематологічних показників та клінічних предикторів цієї патології, удосконалення тактики ведення вагітності.

У дисертації наведено результати комбінованого когортного дослідження (проспективно-ретроспективного). Проаналізовано перебіг та завершення вагітності у 199 жінок: 21 з них зафіксована до березня 2020 року, а 178 — в період пандемії COVID-19 з березня 2020 по січень 2022 року. Усі пацієнтки

спостерігалися в одному медичному закладі, що надає амбулаторну акушерсько-гінекологічну допомогу. Дані медичної документації було включено до аналізу суцільним масивом, тобто без будь-якого відбору, що в межах нашої вибірки фактично забезпечило скринінг.

Усі вагітні були обстежені у відповідності до УКПМД «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», затвердженого Наказом МОЗ України від 15.07.2017р № 417.

Критерії включення: гіпертензивні розлади у вагітних, перенесена коронавірусна інфекція, вакцинація проти COVID-19.

Критерії виключення з дослідження: пізнє, після 16 тижнів, взяття на облік до жіночої консультації, наявність тяжкої екстрагенітальної патології, яка може суттєво впливати на перебіг COVID-19 (хронічна хвороба нирок, хвороби печінки, догестаційний цукровий діабет). Крім того, були виключені пацієнтки, які не надали достовірної інформації щодо щеплення проти COVID-19.

На першому етапі дослідження проведений порівняльний аналіз показників співвідношення sFlt-1:PlGF на різних термінах вагітності із розвитком гіпертензивних розладів та затримкою росту плода, а також визначено кількість днів від проведеного дослідження до пологів.

На другому етапі розглянуто перебіг та результат вагітності у жінок у період пандемії COVID-19. Оцінено розвиток гіпертензивних розладів у жінок залежно від перенесеної хвороби COVID-19 та вакцинального статусу.

На третьому етапі проведено оцінку змін гематологічних показників та розрахункових гематологічних індексів з метою прогнозування розвитку прееклампсії.

У роботі застосовані загальноклінічні, антропометричні, ультразвукові, імуноферментні, гематологічні, статистичні методи дослідження.

Для статистичного оброблення даних перевіряли розподіл показників на відповідність закону нормального розподілення. Використовували критерій Колмогорова-Смирнова. Масив даних не відповідав закону нормального

розподілення, тому використовували критерії непараметричної статистики. Для опису використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q1-Q3). Для оцінювання результатів досліджень обчислювали середні арифметичні значення (M) і стандартні відхилення (SD), кількісні показники наведені у вигляді $M \pm SD$ або Me (Q1-Q3), частота – P. Для порівняння двох незалежних груп застосовували критерій Манна-Уїтні (U). Для порівняння N незалежних груп використовувався критерій Краскела-Уолліса (χ^2_{N-1}), де N-1 – ступінь свободи. Кореляційний зв'язок співвідношення sFlt-1:PlGF з кількістю днів до пологів від дати визначення встановлювали за допомогою рангової кореляції Спірмена (ρ). Ефективність тесту оцінювали за допомогою чутливості (Se) та специфічності (Sp). Для дискретних показників були обчислені відсоткові співвідношення по групах, складено таблиці сполученості ознак. Відмінності між групами визначали за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для двох груп обчислювався критерій чотирьохпольової кореляції (φ), для кількох груп критерій зв'язку Крамера (v). Також розраховували відносний ризик (RR) та його довірчий інтервал (95% CI). Для визначення зв'язку співвідношення sFlt-1:PlGF з виникненням преєклампсії (ПЕ) використовували критерій Фішера (F), рівень статистичної значущості визначали $p \leq 0,05$.

Жінки мали вік від 19 до 51 років; середній вік у групі, перехворілих на COVID-19, становив $30,5 \pm 4,9$ років, а в групі, які не хворіли на COVID-19 — $30,9 \pm 5,6$ років. З 178 вагітних 125 (70,2 %) перехворіли на COVID-19, тоді як 53 жінки (29,8 %) не мали в анамнезі COVID-19. Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) на ранньому етапі вагітності у віковій групі 19-25 років склав Me = 21,3; IQR:18,7-25,0, у групі 26-35 років – Me= 21,1; IQR:18,7-22,7, старше 35 років – Me = 23,0; IQR:21,1-25,4 – кг/м². Показник індексу маси тіла був вищим у групі вагітних старше 35 років ($\chi^2_2 = 12,5$, $p = 0,002$) порівняно з іншими групами.

Жінки, включені в дослідження, мали легкий перебіг COVID-19. Вагітні, які перенесли COVID-19 мали меншу частоту гіпертензивних розладів: гестаційної гіпертензії – RR = 1,15 (95%CI:1,0-1,3); преєклампсії – RR = 1,1

(95%CI:1,0-1,2) та загалом ГРВ – $RR = 1,3$ (95%CI:1,1-1,6). Важливо підкреслити, що тяжкі форми ПЕ зустрічались лише у тих, які не мали в анамнезі COVID-19. При оцінці вакцинального статусу пацієнток ми отримали ще несподіваніший результат: у тих хто не хворів на COVID-19 та були вакциновані, ризик ГРВ зменшується у 2 рази ($RR = 2,0$; 95%CI:1,2-3,5) на рівні статистичної значущості $p = 0,002$. Ризик виникнення гестаційної гіпертензії (ГГ) у таких вагітних зменшується у 1,4 рази ($RR = 1,4$; 95%CI:1,0-1,9). Аналіз ГРВ у щеплених вагітних, незалежно від того, чи хворіли вони на COVID-19, показав що ПЕ розвивається у 6 разів рідше у порівнянні з невакцинованими. ГРВ у невакцинованих вагітних діагностували у 2,3 рази частіше. Підсумовуючи, можемо констатувати, що вакцинація проти COVID-19 знижує частоту ГРВ як у перехворівших, так і не хворівших на COVID-19.

Жінки також були розподілені за категоріями на основі співвідношення sFlt-1:PlGF в залежності від терміна гестації: до 34 тижнів та після 34 тижнів. Рівень співвідношення < 38 вважався низьким, тоді як > 110 – високим. Виявлено на рівні статистичної значущості ($\chi^2_2 = 13,4$, $v = 0,67$, $p = 0,001$), що ургентний кесарів розтин був значно частіше у жінок з рівнем sFlt-1:PlGF ≥ 38 , у той час як більшість жінок, пологи яких відбулись через природні шляхи, мали значення < 38 .

У новонароджених від жінок з рівнем співвідношення sFlt-1:PlGF > 38 встановлено меншу вагу ($Me = 1655,0$; IQR:1385,0-2160,0), порівняно з новонародженими, матері яких мали рівень sFlt-1:PlGF < 38 ($Me = 3215,0$; IQR:2892,5-3620,0 ($U = 0,01$; $p = 0,0001$)). Високий показник співвідношення sFlt-1:PlGF до 34 тижнів (> 38), так і після 34 тижнів (> 110) асоціюється з більш ніж у 4 рази вищим ризиком розвитку ПЕ. Проте, у терміні вагітності до 34 тижнів, цей результат є статистично значущим ($p = 0,04$), тоді як після 34 тижнів проявляється лише у вигляді явної тенденції ($p = 0,07$).

Доведено статистично значущу відмінність у показниках на терміні гестації до 34 тижнів як для ізольованого варіанта СЗРП: $Me = 44,2$ IQR:6,0-325,5 ($U = 33,0$; $p = 0,001$), так і у поєднанні з ГРВ: $Me = 256,3$; IQR:20,1-875,5

($U = 18,0$; $p = 0,001$). При гестаційному терміні до 34 тижня отримано сильний зворотній кореляційний зв'язок ($\rho = -0,7$; $p = 0,0001$) між значенням sFlt-1:PlGF і кількістю днів до пологів. При показнику sFlt-1:PlGF менше 38 статистично значуще ($U = 0,01$; $p = 0,0001$) більший термін $Me = 81,0$; IQR: 62,5 – 96,0 до пологів ніж при $sFlt-1:PlGF \geq 38$ – $Me = 3,0$; IQR: 2,0-19,8. Статистично значуща відмінність виявилися лише до 34 тижнів, тоді як після 34 тижня показники не корелюють ($p = 0,11$).

Було продемонстровано, що за нетяжкого перебігу COVID-19 ризику ГГ, ПЕ, ГРВ статистично значуще зменшуються: ГГ – $RR = 1,15$ (95%CI: 1,0–1,3), ПЕ – $RR = 1,1$ (95%CI: 1,0 – 1,2), ГРВ – $RR = 1,3$ (95% CI: 1,1-1,6). Ризик виникнення ПЕ у вагітних, які перенесли COVID-19, зменшується у нашій вибірці на 20% ($\chi^2 = 10,3$; $\phi = -0,23$; $p = 0,001$; $RR = 1,2$, 95%CI: 1,1-1,3). Статистично значущий ризик ГГ у вакцинованих з групи вагітних, які не хворіли на COVID-19, зменшується в 1,4 рази ($RR = 1,4$; 95%CI: 1,0–1,9), ризик усіх ГРВ (ГГ та ПЕ) у цій самій групі зменшується у 2 рази ($RR = 2,0$; 95%CI: 1,2-3,5). Прееклампсії не спостерігалось у жодної вакцинованої вагітної, що перенесла COVID-19. Ризик ПЕ у невакцинованих був на 20% ($RR = 1,2$; 95%CI: 1,1-1,8) вищим за такий у вакцинованих вагітних. Ризик ГРВ у групі з негативним вакцинальним статусом збільшується на 30% ($RR = 1,3$, 95%CI: 1,0-1,7) при рівні значущості $p = 0,06$, тобто можна стверджувати, що є певна тенденція.

Виявлено статистично значущі відмінності у I триместрі таких показників як лейкоцити ($p = 0,03$) та ШОЕ ($p = 0,02$), у той час як у II та III триместрі статистично значущої різниці даних параметрів не спостерігалось – у групі вагітних, у яких була діагностована прееклампсія у терміні > 20 тижнів вагітності. 25% жінок з ПЕ мали показник ШОЕ у першому триместрі вище за верхню межу референтних значень 20 мм/год, а рівень лейкоцитів перевищував 10×10^9 /л у першому триместрі у 30% вагітних.

Статистично значущі відмінності були виявлені в динаміці індексів AI та A відповідно до триместру вагітності. Медіана показника AI в групі з ПЕ

знижується на 22,7% у II триместрі, а у III триместрі зростає на 8,9%; у контрольній групі медіана індексу алергізації знижується на 12,3% та 7,5% відповідно. Медіана індексу адаптації в основній групі статистично значуще знижується на 25,7% у II триместрі і зростає на 19,2% у III триместрі. У контрольній групі зростання індексу у III триместрі не відбувається.

Індекс запалення (NLR) статистично значуще зростає в групі вагітних з ПЕ на 31% у другому триместрі і знижується в третьому до рівня показника першого триместру (I – III: $p = 0,1$), тоді як у контрольній групі показник зростає і є статистично значуща різниця (I – III: $p = 0,001$) між показниками першого та третього триместрів. Як в групі з ПЕ, так і в контрольній групі, виявлено статистично значуще підвищення паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів у другому триместрі, відмінності лише в динаміці показників у третьому триместрі: паличкоядерні нейтрофіли групи вагітних з ПЕ знижуються ($p = 0,02$), а в контрольній групі цей показник статистично значуще зростає ($p = 0,001$). Сегментоядерні нейтрофіли в групі вагітних з ПЕ не змінюються у третьому триместрі, у той час як в контрольній підвищується на рівні значущості $p = 0,03$. Що стосується рівня лімфоцитів, то у другому триместрі в обох групах рівень лімфоцитів знижується статистично значуще, а динамка змін у третьому триместрі не досягла рівня статистичної значущості як в основній так і контрольній групі.

Показники лейкоцитіві ШОЕ менше в групі з ПЕ у пацієток, які перехворіли COVID-19. Різниця досягла рівня статистичної значущості для лейкоцитів ($W = 10,7$; $p = 0,02$) у III триместрі $Me = 7,4$ (IQR:6,8-9,3) проти $Me = 9,9$ (IQR:8,5-12,2) тих, хто не хворів на COVID-19; для ШОЕ ($W = 10,5$; $p = 0,05$) у першому триместрі $Me = 8,0$ (IQR:8,0-16,0) проти $Me = 13,0$ (IQR:10,0-26,0) відповідно.

Індекс запалення (NLR) у групі вагітних, які перехворіли COVID-19 та мали ПЕ, статистично значуще знижується у третьому триместрі ($p = 0,04$), натомість у пацієток, які мали COVID-19 в анамнезі, але не мали прееклампсії, він статистично значуще підвищується ($p = 0,001$), проте у тих,

які не хворіли на COVID-19, показник NLR залишався незмінним, незалежно від розвитку ПЕ подальшому.

Висновки. Визначення співвідношення sFlt-1:PlGF для прогнозування прееклампсії до 27 тижнів є недоцільним, оскільки статистично значущої різниці його значення між групами не встановлено: з прееклампсією (Me = 7,6, IQR:3,5-30,6), без прееклампсії (Me = 3,6, IQR:2,1-6,9 U = 20,0), p = 0,3. Ризик виникнення прееклампсії, якщо показник sFlt-1:PlGF ≥ 38 у терміні вагітності 27-33 тижні, більш ніж у 4 рази перевищує такий у жінок зі значенням sFlt-1:PlGF < 38 (RR = 4,6, 95% CI: 1, 4-14,9, F = 0,016, p = 0,04;). Ризик виникнення прееклампсії у терміні ≥ 34 тижні у разі, якщо sFlt-1:PlGF ≥ 110 , має тенденцію до значного збільшення (RR = 4,5, 95% CI: 1,7-29,4 F = 0,19, p = 0,07). Показник sFlt-1:PlGF > 38 у терміні гестації до 34 тижнів є предиктором синдрому затримки роста плода, як ізольовано (U = 33,0; p = 0,001), так і у поєднанні з гіпертензивними розладами (U = 18,0; p = 0,001). Показник sFlt-1:PlGF, визначений до 34 тижнів вагітності, зворотно корелює з кількістю днів до майбутніх пологів ($\rho = -0,7$; p = 0,0001). Якщо співвідношення sFlt-1:PlGF < 38, тривалість вагітності до настання пологів є нормальною, тобто в середньому дорівнює різниці між 40 тижнями і терміном вагітності, в якому проведено тестування (Me = 81,0; IQR:62,5-96,0). Перенесений COVID-19 за умови нетяжкого перебігу зменшує сумарний ризик усіх варіантів гіпертензивних розладів у вагітних на 30% (RR = 1,3; 95% CI: 1,1–1,6, p < 0,05). Гестаційна гіпертензія та прееклампсія частіше розвиваються у жінок, які не хворіли на COVID-19, як до вагітності так і під час вагітності; позитивний вакцинальний статус знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних в період епідемії коронавірусної інфекції. Існує статистично значуща кореляція між вакцинальним статусом вагітної в групі COVID-19 – та ГРВ – $\phi = 0,49$, а також ГГ – $\phi = 0,35$. ГРВ статистично значуще (p = 0,002) рідше виникали у вакцинованих – 2 (10,5 $\pm$ 14,2%) проти 12 (57,1 $\pm$ 21,7%) у не вакцинованих. Прееклампсії не спостерігалось у жодної вакцинованої вагітної, ризик ПЕ у невакцинованих збільшується на 20%

(RR=1,2; 95% CI:1,1–1,8, $p = 0,04$). Ризик ГРВ у групі з негативним вакцинальним статусом має тенденцію до збільшення на 30% (RR = 1,3, 95% CI: 1,0–1,7, $p = 0,06$). У першому триместрі вагітності ШОЕ > 20 мм та кількість лейкоцитів > $10 \times 10^9/\text{л}$ є незалежними предикторами розвитку прееклампсії (Me = 12,5, IQR:9,0-20,3, $p=0,02$ та Me = 8,3 IQR:6,3-10,6, $p = 0,03$ відповідно). Динаміка індекса алергізації під час вагітності може бути використана у якості предиктора прееклампсії. Медіана показника індексу алергізації в групі прееклампсії знижується від першого до другого триместра на 22,7%, а у III триместрі зростає на 8,9%; у групі без прееклампсії медіана індексу алергізації знижується у II та III триместрах на 12,3% та 7,5% відповідно. Зміни індексу адаптації в динаміці вагітності свідчать про імовірність розвитку прееклампсії. Медіана індексу адаптації в групі з ПЕ статистично значуще знижується на 25,7% у II триместрі і зростає на 19,2% у III триместрі; у контрольній групі зростання індексу у III триместрі не відбувається. Індекс запалення (NLR) статистично значуще зростає в групі з ПЕ на 31% у другому триместрі і знижується в третьому до рівня показника першого триместру ($p = 0,1$), тоді як у контрольній групі показник зростає і є статистично значуща різниця ($p = 0,001$) між показниками першого та третього триместрів. Індекс запалення (NLR) у групі вагітних, які хворіли на COVID-19 та з прееклампсією статистично значуще знижується у третьому триместрі ($p = 0,04$), а у групі, перехворівших на COVID-19 без прееклампсії статистично значуще підвищується ($p = 0,001$), у той час за відсутності COVID-19 в анамнезі показник залишається практично на тому ж рівні, незалежно від того чи розвинулась у подальшому ПЕ чи ні. Результати проведеного дослідження дозволяють припустити існування імунної ланки комплексних механізмів розвитку прееклампсії, подальше поглиблене вивчення якої розширить можливості проведення профілактичних заходів, імовірно відкриє шлях створення таргетного лікування даного ускладнення.

Ключові слова: гіпертензія, артеріальний тиск, гіпертензивні розлади вагітних, плацентарна дисфункція, вагітність, COVID-19, прееклампсія,

затримка росту плода, плацентарний фактор роста, допоміжні репродуктивні технології, артеріальна гіпертензія, ацетилсаліцилова кислота, розчинна fms-подібна тирозинкіназа, вакцинація, комбіноване лікування, індекс алергізації, індекс адаптації, бронхолегенева патологія, індекс імунореактивності, індекс запалення, пологи, кесарів розтин, ультразвукове дослідження, ускладнення гестаційного періоду, імунна толерантність, акушерські ускладнення, перинатальні наслідки, запальна реакція.

ABSTRACT

Pilipenko A. V. Prediction and prevention of hypertensive disorders in pregnant women who have recovered from COVID-19.

Qualification research work in manuscript form.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Healthcare”, specialty 222 “Medicine” (scientific specialty “Internal Diseases”). Kyiv: National Healthcare University of Ukraine named after P.L. Shupyk; 2024.

Hypertensive disorders during pregnancy are the most common medical complications, observed in 5-10% of cases worldwide, and are the most frequent cause of maternal and perinatal morbidity and mortality.

There have been reports of an increased incidence of hypertensive disorders among pregnant women infected with the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causative agent of COVID-19. Although COVID-19 is primarily a respiratory infection, it can have several extrapulmonary manifestations, such as acute kidney injury, liver damage, thrombocytopenia, blood clotting disorders, and hypertension. These conditions arise secondary to dysregulation of the renin-angiotensin system, viral spread, and excessive immune responses mediated by inflammatory cytokines, leading to endothelial dysfunction.

The purpose of this study was to predict and prevent hypertensive disorders in pregnant women who have recovered from COVID-19, by identifying biological markers, integral hematological indicators, and clinical predictors of this pathology, and improving pregnancy management tactics.

The dissertation presents the results of a combined cohort study (prospective-retrospective). The course and outcomes of pregnancy in 199 women were analyzed: 21 of them were registered before March 2020, and 178 during the COVID-19 pandemic from March 2020 to January 2022. All patients were monitored in the same medical institution providing outpatient obstetric and gynecological care. Medical documents were included in the analysis as a whole, without selection, ensuring screening within the sample.

All pregnant women were examined in accordance with the Ministry of Health of Ukraine's Order # 417 of 15.07.2017.

Inclusion criteria: hypertensive disorders in pregnant women, recovered from COVID-19, vaccination against COVID-19.

Exclusion criteria for the study: late enrollment after 16 weeks of pregnancy at the antenatal clinic, presence of severe extragenital pathology that could significantly affect the course of COVID-19 (chronic kidney disease, liver diseases, pregestational diabetes), as well as patients who did not provide reliable information about COVID-19 vaccination.

In the first stage of the study, the results of the sFlt-1:PIGF ratio at different stages of pregnancy were compared with the development of hypertensive disorders and fetal growth restriction, as well as the number of days from the study to delivery.

In the second stage, the course and outcomes of pregnancy during the COVID-19 pandemic were analyzed. The development of hypertensive disorders in women was assessed based on whether they had contracted COVID-19 and their vaccination status.

In the third stage, hematological changes and calculated hematological indices were evaluated to predict the development of preeclampsia.

The study employed general clinical, anthropometric, ultrasound, immunoassay, hematological, and statistical research methods.

For statistical analysis, the distribution of indicators was tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Since the distribution did not match a normal distribution, nonparametric statistical tests were applied. Descriptive statistics

included median (Me) and interquartile range (Q1-Q3). For evaluation of research results, the arithmetic mean (M) and standard deviations (SD) were used, with quantitative data presented as $M \pm SD$ or Me (Q1-Q3), and frequency – P. Mann-Whitney (U) test was used for comparison of two independent groups, and the Kruskal-Wallis (χ^2_{N-1}) test for comparison of N-1 independent groups. Spearman's rank correlation coefficient (r) was used to assess the correlation between the sFlt-1:PIGF ratio and the number of days to delivery. The effectiveness of the tests was assessed by sensitivity (Se) and specificity (Sp). For categorical data, percentage ratios were calculated for groups, and contingency tables were formed. Differences between groups were determined using Pearson's Chi-square test (χ^2). The fourfold correlation coefficient (ϕ) was computed for two groups, and the Cramer's (v) test for several groups. Relative risk (RR) and its confidence interval (95% CI) were calculated. Fisher's criterion (F) was used to determine the association between the sFlt-1:PIGF ratio and preeclampsia. Statistical significance was defined as $p \leq 0.05$.

Women ranged in age from 19 to 51 years; the average age in the COVID-19 group was 30.5 ± 4.9 years, and in the non-COVID-19 group, it was 30.9 ± 5.6 years. Of the 178 pregnant women, 125 (70.2%) had covered from COVID-19, while 53 women (29.8%) had not contracted the virus. The body mass index (BMI, kg/m²) at the early stages of pregnancy in the 19-25-year-old group was Me= 21.3; IQR:18.7-25.0, in the 26-35-year-old group Me= 21.1; IQR:18.7-22.7, and in women over 35 years old Me = 23.0; IQR:21.1-25.4. The BMI was statistically significantly higher in the group of pregnant women over 35 years old ($\chi^2_2=12.5$, $p = 0.002$).

Nearly all women who recovered from COVID-19 had a mild disease course. Data analysis revealed a statistically significant reduction in hypertensive disorders in these women: gestational hypertension – RR=1.15 (95% CI:1.0-1.3); preeclampsia RR=1.1 (95%CI:1.0-1.2); overall hypertensive disorders – RR=1.3 (95% CI: 1.1-1.6). Importantly, severe preeclampsia was only observed in those who had not contracted COVID-19. Vaccination status showed an even more unexpected result: in women who had not contracted COVID-19 and were vaccinated, the risk of hypertensive disorders was reduced by 2 times (RR = 2.0; 95% CI:1.2-3.5) with

a statistically significant $p = 0.002$. The risk of gestational hypertension was reduced by 1.4 times ($RR = 1.4$; 95% CI:1.0-1.9). Analysis of hypertensive disorders in vaccinated pregnant women, regardless of whether they had recovered from COVID-19, revealed that preeclampsia occurred 6 times less frequently than in non-vaccinated women. The incidence of hypertensive disorders in pregnant women who were not vaccinated was diagnosed 2.3 times more frequently. In conclusion, we can state that COVID-19 vaccination reduces the frequency of hypertensive disorders both in women who have recovered from the disease and in those who have not contracted COVID-19.

Women were also categorized based on the sFlt-1:PlGF ratio according to gestational age: before 34 weeks and after 34 weeks. A ratio < 38 was considered low, while > 110 was considered high. It was found at the level of statistical significance ($\chi^2_2 = 13.4$, $v = 0.67$, $p = 0.001$) that urgent cesarean sections were significantly more frequent in women with an $sFlt-1:PlGF \geq 38$, whereas most women who delivered vaginally had a ratio < 38 .

A statistically significant lower birth weight was found in newborns from women with an $sFlt-1:PlGF$ ratio > 38 (Me=1655.0; IQR:1385.0-2160.0) compared to women with an $sFlt-1:PlGF$ ratio < 38 (Me=3215.0; IQR: 2892.5-3620.0 ($U = 0.01$; $p = 0.0001$)). A high $sFlt-1:PlGF$ ratio, both before 34 weeks (>38) and after 34 weeks (>110), significantly increases the risk of developing preeclampsia by more than 4 times. However, at a gestational age before 34 weeks, this result is statistically significant ($p = 0.04$), whereas after 34 weeks, it manifests only as a clear trend ($p = 0.07$).

A statistically significant difference was established in the indicators at a gestational age before 34 weeks, both for the isolated form of intrauterine growth restriction (IUGR): Me = 44.2 IQR:6.0-325.5 ($U = 33.0$; $p = 0.001$) and in combination with hypertensive disorders: Me = 256.3; IQR:20.1-875.5 ($U = 18.0$; $p = 0.001$). At a gestational age before 34 weeks, a strong negative correlation was found ($\rho = -0.7$; $p = 0.0001$) between the $sFlt-1:PlGF$ ration and the number of days to delivery. With an $sFlt-1:PlGF$ value less than 38, the time to delivery was

statistically longer ($U = 0.01$; $p = 0.0001$): $Me = 81.0$; $IQR: 62.5-96.0$ compared to when the sFlt-1:PlGF ratio was ≥ 38 – $Me = 3.0$; $IQR: 2.0-19.8$. A statistically significant difference was found only before 34 weeks, while after 34 weeks, the indicators did not correlate ($p = 0.11$).

In the case of a mild course of COVID-19, the risks of gestational hypertension (GH), preeclampsia (PE), and intrauterine growth restriction (IUGR) are statistically significantly reduced: GH – $RR = 1.15$ (95% CI: 1.0-1.3), PE – $RR = 1.1$ (95% CI: 1.0–1.2), and IUGR – $RR = 1.3$ (95% CI: 1.1-1.6). The risk of developing preeclampsia in pregnant women who have recovered from COVID-19 is reduced by 20% in the sample ($\chi^2 = 10.3$; $\phi = -0.23$; $p = 0.001$; $RR = 1.2$, 95% CI: 1.1 – 1.3). Statistically significant, the risk of GH in vaccinated pregnant women who did not have COVID-19 is reduced by 1.4 times ($RR = 1.4$; 95% CI: 1.0–1.9), and the risk of all hypertensive disorders (GH and PE) in this same group is reduced by 2 times ($RR=2.0$; 95% CI: 1.2 – 3.5). No cases of preeclampsia were observed in any vaccinated pregnant women who had recovered from COVID-19. The risk of PE in the unvaccinated group increases by 20% ($RR = 1.2$; 95% CI: 1.1-1.8). The risk of IUGR in the group with a negative vaccination status increases by 30% ($RR = 1.3$, 95%CI: 1.0-1.7), with a significance level of $p = 0.06$, indicating a possible trend.

Statistically significant differences were found in the first trimester for indicators such as leukocytes $p = 0.03$ and ESR ($p = 0.02$), while no statistically significant differences in these parameters were observed in the second and third trimesters. 25% of women with preeclampsia had an ESR value in the first trimester above the upper limit of the reference range (20mm/h), and the leukocyte count exceeded $10 \times 10^9/L$ in 30% of pregnant women during the first trimester.

Statistically significant differences were found in the dynamics of AI and A indices according to the trimester. The median AI in the preeclampsia group decreased by 22.7% in the second trimester and increased by 8.9% in the third trimester, while in the control group, the median allergy index decreased by 12.3% and 7.5%, respectively. The median adaptation index in the main group statistically significantly decreased by 25.7% in the second trimester and increased by 19.2% in

the third trimester. In the control group, no increase in the index was observed in the third trimester.

The inflammation index (NLR) statistically significantly increased by 31% in the group of pregnant women with preeclampsia (PE) in the second trimester and decreased in the third trimester to the level observed in the first trimester (I-III: $p = 0.1$). In contrast, in the control group, the index increased, and a statistically significant difference is observed (I-III: $p = 0.001$) between the values in the first and third trimesters. In both the PE and control groups, a statistically significant increase in banded and segmented neutrophil granulocytes was observed in the second trimester, with differences in the dynamics of these parameters in the third trimester: banded neutrophils in the PE group decreased ($p = 0.02$), whereas in the control group, this parameter statistically significantly increased ($p = 0.001$). The segmented neutrophils in the PE group showed no change in the third trimester, while in the control group, they increased at a significance level of $p = 0.03$. Regarding the lymphocyte levels, in the second trimester, the lymphocyte count significantly decreased in both groups, and the dynamics of changes in the third trimester did not reach statistical significance in either the main or control group.

The leukocyte count and ESR are lower in the group of women with preeclampsia (PE) who have had COVID-19. The difference reached statistical significance for leukocytes ($W = 10.7$; $p = 0.02$) in the third trimester: $Me = 7.4$ (IQR:6.8-9.3) compared to $Me = 9.9$ (IQR:8.5-12.2) in those who did not have COVID-19; for ESR ($W=10.5$; $p = 0.05$) in the first trimester: $Me = 8.0$ (IQR:8.0-16.0) compared to $Me = 13.0$ (IQR:10.0-26.0), respectively.

The inflammation index (NLR) in the group of pregnant women who had COVID-19 and preeclampsia significantly decreased in the third trimester ($p = 0.04$), whereas in the group of women who had COVID-19 without preeclampsia, it significantly increased ($p = 0.001$). In contrast, in those without a COVID-19 infection, the NLR remained nearly the same regardless of whether preeclampsia developed later or not.

Conclusions. The determination of the sFlt-1:PlGF ratio for predicting preeclampsia before 27 weeks is not advisable, as there is no statistically significant difference in values between the two groups. The statistical indicators of pregnant women who later developed preeclampsia (Me = 7.6, IQR: 3.5-30.6) did not differ from those whose pregnancy ended without preeclampsia (Me = 3.6, IQR: 2.1-6.9 U = 20.0), $p = 0.3$. The risk of developing preeclampsia when the sFlt-1:PlGF ratio is ≥ 38 at 27-33 weeks of gestation is more than 4 times higher than in women with a ratio < 38 (RR = 4.6, 95% CI: 1.4-14.9, $F = 0.016$, $p = 0.04$). The risk of preeclampsia at ≥ 34 weeks of gestation, if sFlt-1:PlGF ≥ 110 , tends to increase significantly (RR = 4.5, 95% CI: 1.7-29.4 $F = 0.19$, $p = 0.07$). The sFlt-1:PlGF ratio > 38 before 34 weeks of gestation is a predictor of intrauterine growth restriction, both in isolation (U = 33.0; $p = 0.001$) and in combination with hypertensive disorders (U = 18.0; $p = 0.001$). When determining the sFlt-1:PlGF ratio before 34 weeks, a strong inverse correlation was found between the value and the number of days until delivery ($\rho = -0.7$; $p = 0.0001$). For an sFlt-1:PlGF ratio < 38 , the duration of pregnancy until delivery is normal, i. e., the average difference between 40 weeks and the gestational age when the test was performed (Me = 81.0; IQR: 62.5-96.0). Mild COVID-19 decreases the overall risk of all forms of hypertensive disorders in pregnant women by 30% (RR = 1.3; 95% CI: 1.1-1.6, $p < 0.05$). Gestational hypertension and preeclampsia occur more often in women who did not have COVID-19, both before and during pregnancy; a positive vaccination status reduces the frequency of hypertensive disorders in pregnant women during the COVID-19 epidemic. There is a statistically significant correlation between vaccination status in the COVID-19 group and hypertensive disorders ($\phi = 0.49$), as well as gestational hypertension ($\phi = 0.35$). Hypertensive disorders occurred statistically less frequently ($p = 0.002$) in vaccinated women – 2 (10,5 $\pm$ 14,2%) vs. 12 (57,1 $\pm$ 21,7%) in unvaccinated women. No preeclampsia was observed in any vaccinated pregnant women, and the risk of preeclampsia in unvaccinated women increased by 20% (RR = 1.2; 95% CI: 1.1-1.8, $p = 0.04$). The risk of hypertensive disorders in the group with a negative vaccination status tends to increase by 30% (RR = 1.3,

95%CI:1.0-1.7, $p = 0.06$). In the first trimester of pregnancy, $ESR > 20$ mm and a leukocyte count $> 10 \times 10^9/L$ are independent predictors of preeclampsia development (Me = 12.5, IQR:9.0-20.3, $p = 0.02$ and Me = 8.3 IQR:6.3-10.6, $p = 0.03$, respectively). The dynamics of the allergy index during pregnancy can be used as a predictor of preeclampsia. The median allergy index in the preeclampsia group decreased by 22.7% from the first to the second trimester, and in the third trimester, it increased by 8.9%; in the group without preeclampsia, the median allergy index decreased by 12.3% and 7.5% in the second and third trimesters, respectively. Changes in the adaptation index during pregnancy suggest the likelihood of preeclampsia development. The median adaptation index in the preeclampsia group significantly decreased by 25.7% in the second trimester and increased by 19.2% in the third trimester; in the control group, there was no increase in the index in the third trimester. The inflammation index (NLR) significantly increased by 31% in the preeclampsia group in the second trimester and decreased in the third trimester to the level of the first trimester ($p = 0.1$), while in the control group, the index increased, and there was a statistically significant difference ($p = 0.001$) between the first and third trimester values. The inflammation index (NLR) in the group of pregnant women who had COVID-19 and preeclampsia significantly decreased in the third trimester ($p = 0.04$), while in the group of women who had COVID-19 without preeclampsia, it significantly increased ($p = 0.001$). In contrast, in those without a COVID-19 infection, the index remained nearly the same, regardless of whether preeclampsia developed later or not. The results of this study suggest the existence of an immune component in the complex mechanisms of preeclampsia development, and further in-depth study of this may expand the possibilities for preventive measures and potentially lead to the development of targeted treatments for this complication.

Keywords: hypertension, blood pressure, hypertensive disorders in pregnancy, placental dysfunction, pregnancy, COVID-19, preeclampsia, fetal growth restriction, placental growth factor, assisted reproductive technologies, arterial hypertension, acetylsalicylic acid, soluble fms-like tyrosine kinase, vaccination,

combined treatment, allergy index, adaptation index, bronchopulmonary pathology, immunoreactivity index, inflammation index, delivery, cesarean section, ultrasound, examination, complications of the gestational period, immune tolerance, obstetric complications, perinatal outcomes, inflammatory response.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пилипенко А. В., Медведь В. І. До питання про клініко-предиктивну цінність співвідношення sFlt-1:PlGF для передбачення плацентарної дисфункції. Репродуктив. здоров'я жінки. 2022; (7): 21-9. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272468>.
2. Пилипенко А. В., Медведь В. І. Інфекція COVID-19 і гіпертензивні розлади у вагітних. Репродуктив. здоров'я жінки. 2023; (7): 7-13. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292596>.
3. Пилипенко А. В. Прогностична цінність гематологічних показників при преєклампсії. Репродуктив. здоров'я жінки. 2024; (5): 60-5. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310396>

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Пилипенко А. В., Медведь В. І. Практична значущість sFlt-1:PlGF для предикції та виявлення плацентарної дисфункції. В: Тези доп. II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. Future of Work. Technological, Generational and Social Shifts; 2023 Трав 11-12 травня 2023 року; Дніпро; 2023. с. 141-3
2. Медведь В. І., Пилипенко А. В. Біомаркер плацентарної дисфункції sFlt-1:PlGF у теорії та на практиці. Доповідь на VI Міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» 1-3 червня 2023 року, м. Київ.
3. Камінський В. В., Медведь В. І., Пилипенко А. В. Ковід-19 і гіпертензивні розлади у вагітних: несподіванки і парадокси. Доповідь на Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» 5-6 жовтня 2023 року, м. Ужгород.
4. Пилипенко А. В., Медведь В. І. Біомаркер плацентарної дисфункції sFlt-1:PlGF у реальній клінічній практиці. Доповідь на VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» 28-29 березня 2024 року, м. Дніпро.
5. Пилипенко А. В., Медведь В. І. COVID-19, вакцинальний статус і гіпертензивні розлади у вагітних: факти і припущення. Доповідь на VII міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» 18-19 квітня 2024 року, м. Київ.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	23
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДІВ У ВАГІТНИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	32
1.1. Клініко-епідеміологічні особливості гіпертензивних розладів у вагітних в умовах впливу коронавірусної інфекції	32
1.2. Клінічне та прогностичне значення визначення біомаркерів прогнозування і співвідношення sFlt-1:PlGF при прееклампсії	40
1.3. Вплив перенесеної SARS-CoV-2-інфекції на рівень співвідношення sFlt-1:PlGF під час вагітності	52
1.4. Виникнення гестаційної гіпертензії, прееклампсії, затримки росту плода у невакцинованих та вакцинованих від COVID-19 вагітних	56
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	61
2.1. Загальна характеристика спостережень, дизайн.	61
2.2. Методи дослідження	63
2.3. Клінічні групи	66
2.3 Методи статистичної обробки результатів	69
РОЗДІЛ 3. СПІВВІДНОШЕННЯ sFlt-1:PlGF ЯК ПРЕДИКТОР РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ	70
3.1. Прогностична значущість співвідношення sFlt-1:PlGF у розвитку прееклампсії на різних термінах вагітності	70
3.2. Співвідношення sFlt-1:PlGF як фактор ризику розвитку затримки росту плода ізольовано та в поєднанні з гіпертензивними розладами на різних термінах вагітності	78

3.3. Клінічна доцільність періодичного визначення співвідношення sFlt-1:PlGF протягом вагітності	80
3.4. Оцінка взаємозв'язку рівня співвідношення sFlt-1:PlGF та кількістю днів до пологів	80
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ COVID-19 НА РОЗВИТОК ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДІВ У ВАГІТНИХ	83
4.1. Частота і види гіпертензивних розладів у вагітних під час захворювання на COVID-19	83
4.2. Варіанти прееклампсії у вагітних, які перенесли COVID-19	85
4.3. Вакцинальний статус та розвиток гіпертензивних розладів у вагітних	88
РОЗДІЛ 5. ПРЕДИКТИВНА ЦІННІСТЬ ІНТЕГРАЛЬНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ	93
5.1. Розрахункові індекси гематологічних показників	93
5.2. Рівень лейкоцитів та ШОЕ на різних термінах вагітності залежно від подальшого розвитку прееклампсії	95
5.3. Динаміка змін інтегральних гематологічних індексів вагітних жінок, у яких розвинулась прееклампсія	98
5.4. Гематологічні показники та розрахункові інтегральні індекси при COVID-19	102
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	105
ВИСНОВКИ	116
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	118
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	120
ДОДАТКИ	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АлАТ - аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АСК – ацетилсаліцилова кислота

БМЦ – багатопрофільний медичний центр

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГГ – гестаційна гіпертензія

ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних

ЕТ-1 – едотелін-1

ЗРП – затримка росту плода

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

ІМТ – індекс маси тіла

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

ПЕ – прееклампсія

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

β -ХГЛ – бета-хоріонічний гонадотропін людини

A (adaptation index) – індекс адаптації

AI (allergy index) – індекс алергізації

ACE 2 (Angiotensin converting enzyme 2) – ангіотензинперетворювальний фермент 2

ASTRAIA – міжнародна програма пренатальної діагностики хромосомної патології плода

95%CI (95% Confidence Interval) – 95% довірчий інтервал

SD (standard deviation) — стандартне відхилення

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) – коронавірусна інфекція 2019

II (immunoreactivity index) – індекс імунореактивності

IgA –імуноглобулін A

IgG –імуноглобулін G

IQR (interquartile range) – інтерквартильний розмах

ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology) – міжнародне товариство ультразвуку в акушерстві та гінекології

FMF (Fetal Medicine Foundation) – фонд медицини плода

FPR (False positive results) – хибнопозитивні результати

HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet levels) – гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів

HLA-DR (Human Leukocyte Antigen DR) – людський лейкоцитарний антиген ізотипу DR

MERS (Middle East respiratory syndrome) – близькосхідний респіраторний синдром

NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) – кріопірин

NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) – співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів

NMR (neutrophil to monocyte ratio) – співвідношення нейтрофілів до моноцитів

NPV (negative predictive value) – негативна прогностична цінність

MLR (monocyte to lymphocyte ratio) – співвідношення моноцитів до лімфоцитів

MPV (mean platelet volume) – середній об'єм тромбоцитів

PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) – асоційований з вагітністю протеїн A

PLR (platelet to lymphocyte ratio) – співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів

PNR (platelet to neutrophil ratio) – співвідношення тромбоцитів до нейтрофілів

PIGF – плацентарний фактор росту

PIV (pan-immune-inflammation value) – індекс загального запалення

PPV (positive predictive value) – позитивна прогностична цінність

RR (relative risk) – відносний ризик

VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор росту ендотелію судин

VEGFR-1 (vascular endothelial growth factor receptor-1) – рецептор судинного ендотеліального фактору росту-1

VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor-1) – рецептор судинного ендотеліального фактору росту-1

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений Коронавірусом 2

sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1

sEng (soluble endoglin) – розчинний ендоглін

SIRI (systemic inflammatory response index) – індекс відповіді на системне запалення

Q₁, Q₃ (quartile) – кuartилі перший, третій

SGA (Small for Gestational Age) – малий для гестаційного віку

uNK – природні кілери або NK-клітини в ендометрії

ВСТУП

Актуальність. Гіпертензивні розлади вагітних виявляються у 5-10% жінок по всьому світу та є найпоширенішими медичними ускладненнями. У 25% випадків прееклампсії існує ризик затримки росту плода, 27% випадків прееклампсії ризик недоношеності та 4% ризик внутрішньоутробної смерті.

Прееклампсія – це мультисистемний синдром, що ускладнює близько 5% вагітностей та є однією з провідних причин материнської смертності у всьому світі. На його долю приходить приблизно 14% усіх материнських втрат [4].

Найбільш вірогідними факторами патогенезу прееклампсії є системна ендотеліальна дисфункція, дисбаланс між проангіогенними та антиангіогенними білками з переважанням антиангіогенних факторів. У жінок з прееклампсією плацентарна тканина продукує 2 основних антиангіогенних білка, котрі потрапляють у кровотік матері: розчинна Fms-, такі як тирозинкіназа (sFlt-1), і розчинний ендоглін (sEng). Більш того, у цих пацієнтів спостерігаються низькі рівні обох проангіогенних пептидів: фактору росту плаценти (PlGF) і фактору роста ендотелія судин (VEGF). Порушення балансу між ними пов'язані з ендотеліальною дисфункцією [172].

Прееклампсія демонструє разючу схожість із COVID-19, спричиненим оригінальним вірусом SARS-CoV-2 [171]. Обидва стани згодом залучають ендотелій системним шляхом. Обидва захворювання характеризуються значними змінами в ренін-ангіотензиновій системі, які відповідають за тромбозапальний стан, характерний для найбільш важких форм обох станів. Як COVID-19, так і ПЕ мають неоднорідний клінічний перебіг, від легкого до важкого, і мають спільні фактори ризику, такі як хронічна гіпертонія та ожиріння [173]. Слід зазначити, що ПЕ-подібний синдром може бути викликаний тяжким перебігом COVID-19 [63], і повідомлялося про підвищену частоту прееклампсії у вагітних жінок, інфікованих SARS-CoV-2, що підтверджує тісний зв'язок між двома патологіями [64].

Попередні дослідження щодо інфікованих вагітних жінок повідомили про значний зв'язок між COVID-19 і підвищеною небезпекою ПЕ та ПЕ-подібного синдрому [64, 174]. Інші автори повідомили про суперечливі результати [175, 176].

Огляд численних досліджень, датований липнем 2021 р., показав, що ризик розвитку прееклампсії, особливо тяжкої прееклампсії, еклампсії та HELLP-синдрому був значно вище серед вагітних жінок з інфекцією COVID-19, ніж серед жінок без інфекції COVID-19. Як безсимптомний, так і симптомний перебіг COVID-19 значно підвищували вірогідність прееклампсії, хоча вона була вище серед пацієнтів з симптомним перебігом [177].

Проведені дослідження показали порушення згортання крові у пацієнтів з COVID-19, що отримало назву коагулопатії пов'язаної з COVID-19. Ендотеліт виявляється за допомогою електронної мікроскопії в ендотелії судин серця, легень, тонкої кишки та нирок [59].

Ендотеліт закладає основу для розвитку гіпертензивних розладів. Зниження продукції оксиду азоту та підвищення продукції ендотеліну-1 (ET-1) у судинній стінці може сприяти окиснювальному стресу і запаленню з розвитком ендотеліальної дисфункції та підвищеної судинозвужувальній активності [178].

COVID-19 – це не просто респіраторне захворювання, терапевтичні зусилля зосередилися на трьох ключових аспектах патогенезу захворювання: пряма вірусна цитотоксичність, ендотеліальна дисфункція та «цитокіновий шторм» [179].

Вакцини були найефективнішою зброєю в боротьбі з пандемією COVID-19, і вони зменшили серйозні прояви COVID-19, а також пов'язану з цим смертність [180].

Дані щодо ролі гематологічних показників периферичної крові у вагітних жінок, у яких згодом розвинулась прееклампсія, все ще дуже обмежені. У низці досліджень було представлено, що показники кількості лейкоцитів, нейтрофілів, відсоток нейтрофілів, NLR, NMR і PLR були значно збільшеними

у пацієнток з прееклампсією порівняно із здоровими вагітними контрольної групи, тоді як відсоток лімфоцитів, відсоток моноцитів і PNR були знижені. У той же час, в решті показників периферичної крові, між жінками з та без прееклампсії, суттєвих змін не було виявлено. Ці дослідження показують, що параметри периферичної крові можуть мати хорошу прогностичну цінність із високою чутливістю та специфічністю для прогнозування, а також є незалежними факторами ризику розвитку прееклампсії [120, 121].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика: «Прогнозування і профілактика гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19», номер держреєстрації – 0121U114111, термін виконання 2021-2025 рр.

Мета дослідження – Прогнозування та попередження гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19, на основі визначення біологічних маркерів, інтегральних гематологічних показників та клінічних предикторів цієї патології, удосконалення тактики ведення вагітності.

Завдання дослідження:

1. Вивчити прогностичну значущість співвідношення sFlt-1:PlGF як маркера плацентарної дисфункції.
2. Встановити ризик гіпертензивних розладів залежно від перенесеної коронавірусної хвороби.
3. Визначити вплив проведеної вакцинації проти COVID-19 на частоту гіпертензивних розладів у вагітних.
4. Виявити особливості змін основних гематологічних показників у вагітних, у яких згодом розвинулась прееклампсія.

Об'єкт дослідження: Гіпертензивні розлади і плацентарна дисфункція у вагітних з різним інфектологічним статусом щодо COVID-19.

Предмет дослідження: показники артеріального тиску, співвідношення про- та антиангіогенних факторів, функціональний стан плода та

новонародженого, гематологічні показники і їх розрахункові індекси, клінічні варіанти плацентарної дисфункції, інфектологічний та вакцинальний статус щодо COVID-19.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна. В дисертаційній роботі вперше проведено оцінку прогностичного значення предикторів розвитку плацентарної дисфункції в різні гестаційні терміни з урахуванням імунного статусу щодо COVID-19.

Визначено зміни основних інтегральних гематологічних показників як прогностичних маркерів розвитку прееклампсії на ранніх термінах у безсимптомних вагітних жінок. Представлено нові дані, щодо частоти розвитку гіпертензивних розладів у вагітних, які перенесли COVID-19 у порівнянні з жінками, які не хворіли на COVID-19 та залежно від їх вакцинального статусу.

Доведено предиктивну значущість рівня співвідношення sFlt-1:PlGF щодо тривалості періоду до пологів.

Практичне значення. Дані клінічного дослідження є основою для вдосконалення ведення вагітних груп високого ризику розвитку плацентарної дисфункції та впровадження чіткої структуризації визначення ранніх маркерів розвитку ендотеліальної дисфункції у вагітних після перенесеного COVID-19, що сприяє розширенню наукової доказовості даної проблеми сучасного акушерства та створенню профілактичних заходів для мінімізації ускладнень.

Впровадження результатів дослідження. Розроблені практичні рекомендації щодо раннього виявлення та прогнозування плацентарної дисфункції та впроваджені в клінічну практику БМЦ «Лелека».

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі при навчанні студентів, інтернів, у програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, лікарів-терапевтів на курсах

тематичного удосконалення, вебінарах кафедри акушерства, гінекології і репродуктології.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано літературні джерела з обраної теми, проведено інформаційний пошук, аналіз актуальності обраної теми. Здобувачем особисто здійснено планування роботи, проведений відбір пацієнток з гіпертензивними розладами після перенесеного COVID-19 та жінок, що склали групи контролю. Проведено обстеження та лікування хворих, аналіз та систематизація отриманих під час їх обстеження даних. Статистична обробка, формулювання висновків та практичних рекомендацій, публікація основних положень дисертації виконані автором самостійно.

6. **Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднено на: II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Future of Work. Technological, Generational and Social Shifts» «Практична значущість sFlt-1:PlGF для предикції та виявлення плацентарної дисфункції» (м. Дніпро, 2023); VI Міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» «Біомаркер плацентарної дисфункції sFlt-1:PlGF у теорії та на практиці» (м. Київ, 2023); пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» «Ковід-19 і гіпертензивні розлади у вагітних: несподіванки і парадокси» (м. Ужгород, 2023). VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» «Біомаркер плацентарної дисфункції sFlt-1:PlGF у реальній клінічній практиці» (м. Дніпро, 2024р); VII міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» «COVID-19, вакцинальний статус і гіпертензивні розлади у вагітних: факти і припущення» (м. Київ, 2024).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 4 друковані роботи, з яких 3 – статті у фахових журналах, 1 – тези.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою та надрукована на 159 сторінках комп'ютерного тексту та складається з анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, вступу, аналітичного огляду літературних джерел щодо сучасних поглядів на проблему гіпертензивних розладів в акушерстві, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень з їх інтерпретацією, аналізом та узагальненням отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація ілюстрована 18 таблицями та 6 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 222 джерела та викладений на 31 сторінках.

РОЗДІЛ 1
ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ГІПЕРТЕНЗИВНИХ
РОЗЛАДІВ У ВАГІТНИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19
(огляд літератури)

1.1. Клініко-епідеміологічні особливості гіпертензивних розладів у вагітних в умовах впливу коронавірусної інфекції

Вагітні, хворі на респіраторні вірусні захворювання, є унікальною і однією з найскладніших категорій пацієнтів. Деякі віруси, такі як вірус Зіка та цитомегаловірус, можуть інфікувати плід через плацентарний бар'єр і викликати вади розвитку плода або навіть асоційовані з мертвонародженням. Плацента обмежує вертикальну передачу інфекції під час вагітності та має надійні механізми мікробного захисту. Однак мікроорганізми, які викликають вроджені захворювання, імовірно, виробили власні механізми, щоб обійти ці захисні бар'єри [126-128]. Враховуючи досвід тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) і близькосхідного респіраторного синдрому (MERS), вагітних було визначено як вразливу групу з високим ризиком формування серйозних ускладнень гестації [1, 48, 66]. Показало, що грип під час вагітності пов'язаний із втратою вагітності на > 13 тижні та зниженням маси тіла дитини при народженні та вродженими дефектами, і що ризик захворювання на грип найвищий у першому триместрі [151, 152]. Оскільки грип і SARS-CoV-2 мають імунопатологічні подібності, інфекція SARS-CoV-2 на ранніх термінах вагітності також може збільшити ризик втрати вагітності [153].

На початку пандемії COVID-19 більшість авторів вказували, що SARS-CoV-2 не спричиняв суттєвого підвищення материнської та неонатальної смертності [129, 130]. Однак з'явилися дані, які вказують, що вагітні з SARS-CoV-2 мають підвищений ризик прееклампсії та передчасних пологів порівняно з вагітними без інфекції SARS-CoV-2, при цьому плід може мати

підвищений ризик внутрішньоутробного дистресу, затримки росту та серйозних неонатальних ускладнень [131, 132, 146]. Крім того, венозна тромбоемболія та дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові також частіше спостерігаються у вагітних з інфекцією SARS-CoV-2, ніж у жінок без інфекції [147, 148]. Наявність таких аномалій плаценти, пов'язаних із інфекцією SARS-CoV-2 на ранніх термінах вагітності, також може призвести до вищих показників викиднів [149, 150].

Серед усіх госпіталізованих вагітних, N = 79 уражених SARS, MERS та COVID-19 загальна частка викиднів становила 64,7% (8/12), передчасних пологів < 37 тижнів – 24,3% (14/56), передчасного розриву плодових оболонок - 20,7% (6/37), прееклампсії – 16,2%(2/19), та затримки росту плода - 11,7 % (2/29). Якщо зосередитися на SARS-CoV-2, то COVID-19 був асоційованим з вищим рівнем передчасних пологів, прееклампсії, кесаревого розтину та перинатальної смертності [65].

Зміна імунітету, зниження дихальної здатності, судинні та гемодинамічні зміни підвищують ризик розвитку ускладнень, особливо для жінок із супутніми захворюваннями, такими як артеріальна гіпертензія (АГ), яка може виступати в якості переважаючого причинного фактору, оскільки пов'язана з макро- та мікросудинними ускладненнями, ендотеліальною дисфункцією [59].

Десять відсотків жінок мають високий артеріальний тиск (АТ), а прееклампсія ускладнює від 2 до 8 % вагітностей [170]. Прееклампсія, як мультисистемний синдром, є причиною від 10 до 15 % випадків материнської смертності в усьому світі [4, 5, 165]. Показано, що жінки з гіпертензією в анамнезі схильні до її рецидиву під час наступних вагітностей. У різних країнах були започатковані різні ініціативи для створення програм подальшого спостереження для жінок з історією гестаційної гіпертензії; однак достатніх доказів впливу таких програм немає [169]. Крім того, нащадки матерів із тяжкою та ранньою прееклампсією мають більш ніж у 6 разів більший ризик смертності від народження до молодого віку порівняно з нащадками матерів без гіпертензивних розладів [54]. При цьому, гіпертензивні

розлади під час вагітності можуть призвести до стійкої гіпертензії протягом місяців і навіть років після пологів і у подальшому житті [167, 168].

Гіпертонічні розлади вагітності, зокрема гестаційна гіпертензія та преєклампсія, є основними причинами материнської смертності і асоціюється з несприятливими результатами вагітності та пологів, такими як передчасні пологи, низька вага при народженні, малий для гестаційного віку плід (SGA), мертвонародження, кесарів розтин, індуковані пологи, госпіталізація до відділень інтенсивної терапії новонароджених та перинатальна смертність [55, 166].

Гестаційна гіпертензія і преєклампсія є найскладнішими станами при гіпертонічних розладах вагітності, тому вагітних слід класифікувати як групи низького або високого ризику гіпертензивних розладів. У жінок, які відносяться до групи високого ризику, особливо ті, у кого в анамнезі була преєклампсія, мали передчасні пологи < 37 тижнів на відміну від тих, у кого не було в анамнезі преєклампсії (36,9% проти 27,1%; RR 1,46; 95% CI:1,05-2,03; $p = 0,032$)[58].

Досі залишається предметом дискусій, чи існує патологія плаценти, пов'язана з COVID-19. Наступні ознаки мальперфузії судин матері були значно вищими в плацентах вагітних з COVID-19: ретроплацентарні гематоми, прискорене дозрівання ворсинок, дистальна гіперплазія ворсинок, атероз, фібриноїдний некроз, гіпертрофія стінки мембранних артеріол, ектазії судин і персистенції інтрамурального ендovasкулярного трофобласта [155]. Серед 36 породіль, які були позитивні на SARS-CoV-2, у 66,7% плацент у виявлено гістопатологічні аномалії, класифіковані як судинні або запальні аномалії. У 22,2% плацент виявлено ділянки гострого ішемічного інфаркту. У 8,3% плацент виявлені субхоріальні пошарові тромби. Був один випадок важкого гострого субхоріоніту. SARS-CoV-2 значно підвищив ризик ураження плаценти. За висновками авторів, гістопатологічний аналіз показав, що плацента як материнсько-фетальний інтерфейс була уражена SARS-CoV-2, що призвело до системної васкулопатії та запалення [156]. Водночас, Schaumann

та співавт. (2024) оцінили 3677 плацент щодо гістопатологічних змін після COVID-19. Частою патологією були порушення кровообігу судин матері (32%), порушення кровообігу плода (19%), гостре та хронічне запалення (20 та 22%). Проте, під час вагітності, не пов'язаної з COVID-19, плацента демонструє подібні гістологічні ознаки та переважно однакову частоту проявів, тобто, нфікування COVID-19 під час вагітності не призводить до збільшення частоти певної патології плаценти [154].

Прееклампсія характеризується різним ступенем порушення перфузії плаценти з виділенням розчинних факторів у кровообіг. Ці фактори викликають пошкодження ендотелію судин вагітної, що призводить до артеріальної (АГ) та ураження багатьох органів [7, 157].

Плацентарна дисфункція, вперше описана в 1948 р. [42], є підґрунтям значного спектру акушерських і перинатальних патологій, включаючи прееклампсію, затримку росту плода і відшарування плаценти. Хоча етіологія прееклампсії залишається остаточно нез'ясованою, наразі вважається, що аномальна плацентація, що призводить до подальшої дисперфузії та дисфункції плаценти, синцитіотрофобластний стрес, окислювальний стрес, дисбаланс циркулюючих плацентарних ангіогенних факторів, порушення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), старіння плаценти, запалення, ендотеліальна дисфункція та імунні аномалії, зумовлені генетикою вагітної, епігенетика, спосіб життя та фактори навколишнього середовища, залучені у патофізіологію цього розладу [6, 7].

Історично, існують численні дані щодо зв'язку між інфекцією вагітної та прееклампсією. Було проведено систематичний огляд і мета-аналіз досліджень, які вивчали цей взаємозв'язок. Ризик прееклампсії був підвищений у вагітних із інфекцією сечовивідних шляхів і пародонтозом. Не було доведений зв'язок між прееклампсією та наявністю антитіл до *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* та цитомегаловірусу, ВІЛ-інфекцією та малярією. Також, у деяких дослідженнях не виявлено зв'язку між вірусом

простого герпесу 2 типу, бактеріальним вагінозом і *Mycoplasma hominis* і прееклампсією [9].

Зв'язок між COVID-19 і прееклампсією був підкреслений у низці досліджень, які засвідчують підвищену частоту прееклампсії серед вагітних з COVID-19 [8, 94]. Одним із найбільш досліджених є факт, що SARS-CoV-2 зв'язує рецептори ACE2 у плаценті, що призводить до зміни плацентарної РААС. Оскільки РААС регулює артеріальний тиск (АТ), вірус може посилити несприятливі гемодинамічні наслідки, такі як прееклампсія [95, 96].

Ендотеліальна дисфункція, спричинена SARS-CoV-2, також є одним із можливих механізмів розвитку прееклампсії у вагітних. При цьому, вірус розглядається як один із можливих етіологічних факторів розвитку прееклампсії. Вважається, що інфекція SARS-CoV-2 може бути причинно-наслідковим зв'язком із прееклампсією, разом з іншими потенційними механізмами [89].

Іншим можливим загальним шляхом є гіперактивність NLRP3-інфламасом. SARS-CoV-2 призводить до прямої активації NLRP3 вірусним білком, і ця активація тісно пов'язана із запальною відповіддю пацієнтів з COVID-19. Гіперактивність NLRP3 також спостерігається при прееклампсії, головним чином у випадках з тяжкими ознаками і ризиком раннього початку [97, 98].

Механізми, запропоновані для пояснення зв'язку між інфікуванням під час вагітності та прееклампсією, включають (1) прямий вплив інфекційних агентів на функцію трофобласта та артеріальну стінку, включаючи пошкодження або дисфункцію ендотелію; (2) гострий атероз; (3) локальне запалення, яке може спричинити матково-плацентарну ішемію; та (4) непрямі ефекти інфекції через перебільшену системну запальну відповідь матері [11]. Докази впливу інфекційного триггеру пов'язують подібність між гострим атерозом при прееклампсії та атеросклерозом, підвищену імовірність розвитку серцево-судинних захворювань у подальшому житті після вагітності з прееклампсією та зв'язок між хронічною інфекцією та атерогенезом.

Вважається, що преєклампсія є «токсикозом» вагітності [10]. Преєклампсія класифікується як преєклампсія з раннім початком (5-20% усіх випадків), що розвивається до 34 тижнів вагітності, та з пізнім початком (80-95% випадків), що розвивається після 34 тижнів гестації [69].

Інфекція SARS-CoV-2 провокує формування імунопатогенетичних механізмів несприятливого перебігу вагітності з урахуванням фізіологічних змін імунітету, сприйнятливості до респіраторних інфекцій, збільшеної потреби у кисні та ризиків, які виникають при медикаментозному лікуванні [2]. У систематичних оглядах і мета-аналізах автори порівнювали ризик несприятливих материнських і перинатальних результатів серед вагітних з інфекцією SARS-CoV-2 і без неї. Результати цих досліджень показують, що вагітні з інфекцією SARS-CoV-2 мають значно підвищений ризик материнської смерті, госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, передчасних пологів і мертвонародження порівняно з жінками без SARS-CoV-2 інфекції [12-14].

Водночас, дані про вплив COVID-19 на перебіг вагітності ще тільки накопичуються, а патогенетичні механізми впливу вірусу на клітини, тканини та органи, передачу від матері до дитини та перинатальні наслідки, активно обговорюються [3]. При цьому, зв'язку між інфекцією SARS-CoV-2 під час вагітності та ризиком преєклампсії приділялося менше уваги.

Преєклампсія та еклампсія є двома найсерйознішими гострими мультисистемними розладами під час вагітності і є значущими детермінантами материнської та неонатальної смертності [158]. Ці розлади вражають 3-8 % усіх вагітностей і спричиняють 50 000–60 000 материнських смертей щорічно в усьому світі [4]. Преєклампсія характеризується серйозними ускладненнями здоров'я матері та новонародженого, включаючи хронічну гіпертензію, підвищений ризик хронічної хвороби нирок і термінальної стадії хвороби нирок матері та дисплазію легень у новонародженого [159, 160].

Під час вагітності COVID-19 викликає специфічну судинну патологію, подібні до змін, які спостерігаються при прееклампсії. Було запропоновано концепцію асоційованого з COVID-19 синдрому, подібного до прееклампсії, який включає подібну патологію плаценти [63]. Вважається, що COVID-19 може викликати симптоми та ознаки, які відповідають діагностичним критеріям прееклампсії, хоча це окремі стани. Прееклампсія, яка має патофізіологічні зміни вже очевидні на ранніх термінах гестації, може бути додатковим фактором ризику при COVID-19, оскільки етіологічно пов'язана з інфекційними захворюваннями [64]. Спостерігалось зростання кількості діагнозів COVID-19 протягом гестаційного віку серед жінок без прееклампсії, тоді як у жінок з прееклампсією COVID-19 в основному діагностували на терміні вагітності від 33 до 37 тижнів. У проведеному дослідженні $N = 2184$ статистично значущий зв'язок між COVID-19 і гіпертензивними розладами спостерігався переважно серед жінок, які не народжували. Також, жінки з прееклампсією і COVID-19 мали у 4 рази більший ризик передчасних пологів (RR 4,05 95% CI:2,99-5,49) та у 6 разів вищий для жінок, які не народжували (RR 6,26 95% CI:4,35-9,00) [64].

Деякі [8, 52, 56], але не всі автори [51, 57], підтверджують, що у жінок, які під час вагітності мали позитивний тест на COVID-19, існував більший ризик гіпертензивних розладів під час вагітності. Так, Chornock та співавт. (2021) мали на меті вивчити частоту гіпертензивних розладів під час вагітності у жінок з діагнозом COVID-19. З 1008 жінок, 73 (7,2%) жінки мали позитивний тест на COVID-19, з яких 12 (16,4%) мали симптоми на момент госпіталізації. Захворюваність на гіпертензивні розлади зафіксована у 34,2% вагітних з позитивним тестом на COVID-19 та у 22,9% жінок з негативним тестом. Проте, після поправки на етнічну належність, допологове вживання аспірину, хронічну гіпертензію та індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$, ризик розвитку будь-якого гіпертензивного розладу під час вагітності не був статистично значущим [51]. Вважається, що раннє зараження SARs-CoV-2 призводить до підвищеного ризику розвитку гіпертонічного розладу [52].

У дослідження Metz та співавт. (2019) було включено 1219 пацієнток з COVID-19: 47% без симптомів, 27% – з легкими, 14% – помірними, 8% – з тяжкими симптомами, 4% – критичному стані. Частота гіпертензивних розладів під час вагітності серед жінок з безсимптомною інфекцією SARS-CoV-2, легким або помірним, тяжким або критичним перебігом захворювання становило 18,8, 23,8 і 40,4%, відповідно. Порівняно з безсимптомними пацієнтками, вагітні з легким або помірним, важким або критичним перебігом захворювання мали підвищений ризик розвитку гіпертензивних розладів [15].

Мета-аналіз Conde-Agudelo та Romero (2022) показав, що імовірність розвитку прееклампсії є значно вищою у вагітних з інфекцією SARS-CoV-2, ніж серед жінок, які не були інфіковані SARS-CoV-2 (7,0% проти 4,8%; RR 1,62, 95% CI:1,45-1,82). Крім того, інфекція SARS-CoV-2 під час вагітності була асоційована із ризиком розвитку прееклампсії з тяжкими ознаками. Суттєвої різниці у імовірності прееклампсії без важких ознак між вагітними з і без SARS-CoV-2 інфекцією не встановлено. При цьому, і безсимптомний, і симптоматичний перебіг COVID-19 значно підвищує ризик прееклампсії [8]. При цьому, вагітність після 20 тижнів гестації є незалежним фактором ризику розвитку важкої форми інфекції SARS-CoV-2 [61].

Дослідження, проведене Rosenbloom та співавт. (2021), надало чіткі докази значущості часового зв'язку між інфекцією SARS-CoV-2 і прееклампсією. Середній проміжок часу між діагностикою інфекції SARS-CoV-2 і діагностикою прееклампсії становив 3,79 тижня. Випадки інфекції SARS-CoV-2, діагностовані на всіх термінах гестації, були пов'язані з ризиком розвитку прееклампсії. Однак зв'язок був статистично значущим лише для інфекції SARS-CoV-2, діагностованої до 32 тижнів вагітності. Автори припустили, що інфекція SARS-CoV-2, яка була діагностована ближче до терміну пологів, не була пов'язана із підвищенням ризику прееклампсії, оскільки час до розвитку клінічних проявів був обмеженим [16].

АГ та протеїнурія є класичними клінічними критеріями, що використовуються для діагностики прееклампсії, які, однак, розвиваються

після 20 тижня вагітності, і їхня позитивна прогностична цінність (PPV) для виявлення важких несприятливих материнських і перинатальних наслідків становить лише 20 % [53, 86]. Тому розробка ефективного скринінгового тесту для виявлення жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії на ранніх термінах вагітності є надзвичайно важливою [87].

Отже, доведено, що SARS-CoV-2-інфекція спричинює високу захворюваність вагітних, будучи фактором ризику для багатьох патологічних станів. COVID-19 і прееклампсія мають багато спільних факторів ризику і з'являються докази на підтримку пояснення цього. Під час вагітності COVID-19 викликає специфічну судинну патологію і ендотеліальну дисфункцію, подібні до змін, які спостерігаються при прееклампсії. Запропоновано концепцію синдрому, подібного до прееклампсії, пов'язаного з COVID-19. Іншими словами, важко клінічно відрізнити цей синдром від «справжньої» прееклампсії, оскільки вони мають спільні характеристики тяжкої ендотеліальної дисфункції. Водночас, залишається незрозумілим, чи існує можливість кількісно визначити будь-який незалежний зв'язок між COVID-19 під час вагітності та прееклампсією, а також спрогнозувати його.

1.2. Клінічне та прогностичне значення визначення біомаркерів прогнозування і співвідношення sFlt-1:PlGF при прееклампсії

Як відомо, об'єм материнської крові, необхідний для забезпечення посиленого кровотоку через плаценту, зростає з перших тижнів гестації та досягає піку на 40-50 % порівняно з об'ємом крові невагітної приблизно на 34-36 тижні гестації, залишаючись на цих рівнях до пологів. Розвиток плацентарної судинної мережі вимагає васкулогенезу і ангіогенезу, які регулюються різними факторами росту ендотелію судин і типами клітин. Порушення регуляції розвитку плацентарних судин призводить до дисфункції плаценти [67, 68]. Ендотеліальні зміни є добре відомим механізмом ускладнень вагітності, таких як гестаційна гіпертензія, HELLP-синдром

(гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів) і прееклампсія [60]. При цьому доведено, що прееклампсія спричиняє пошкодження ендотелію, плацентарний окислювальний стрес і антиангіогенний стан, викликані незбалансованістю ангіогенних регуляторів та біомаркерів окислювального стресу [44], маючи подібні мультиорганні ефекти, які спостерігаються при COVID-19 [62].

У 1991 р. Redman [70] представив двоетапну модель патофізіології прееклампсії: стадія 1 (доклінічна, плацентарна стадія), яка виникає протягом першої половини вагітності, спричинена плацентарною дисфункцією з порушенням ремоделюванням спіральних артерій і матково-плацентарною дисперфузією, що веде до плацентарної гіпоксії (ішемії); і стадія 2 (клінічна, материнська стадія), яка виникає у другій половині вагітності і, як припускають, є наслідком стадії 1, оскільки гіпоксична плацента викликає підвищений викид численних біологічних факторів у кровообіг матері, призводячи до ендотеліальної дисфункції). У 2019 р. Staff була запропонована оновлена двоетапна модель прееклампсії [69].

Хронічна плацентарна недостатність, що свідчить про нездатність плаценти забезпечувати плід достатньою кількістю кисню та поживних речовин і, таким чином, підтримувати ріст плода, є основною причиною затримка росту плода (ЗРП). ЗРП – це ключова причина мертвонароджень, яким можна запобігти, у країнах високого і середнього економічного рівня і пов'язана з третиною неонатальних смертей у регіонах із низьким рівнем доходів [17, 18].

Незважаючи на покращення розуміння патогенезу, що лежить в основі ЗРП, антенатальна діагностика та лікування цього стану залишається фундаментальним викликом для сучасної акушерської практики, проте існуючі інструменти скринінгу є ненадійними провісниками ризику ЗРП, особливо у немовлят з вадами розвитку і не можуть розпізнати 75% вагітностей з цим ускладненням антенатально [19]. ЗРП часто виявляють на пізніх термінах вагітності, коли ріст плода та метаболічні потреби плаценти

значно зростають, і було встановлено, що універсальний ультразвуковий скринінг у III триместрі є поганим прогностичним показником перинатальної захворюваності та смертності [20, 21].

Комплексна етіологія та патофізіологія прееклампсії підкреслює потребу в клінічно корисному біохімічному маркері для діагностики і подальшого прогнозування та лікування. Попередні дослідження продемонстрували роль ангіогенних факторів та їх рецепторів у патофізіології прееклампсії, де автори зосередилися на їх оцінці як потенційних біомаркерів з метою розробки ефективного скринінгового тесту з діагностичним і прогностичним потенціалом виявлення прееклампсії [71-73].

Було докладено значних зусиль для розробки моделей прогнозування прееклампсії [92]. Виявилося, що Т-лімфоцити периферичної крові пов'язані з прееклампсією/еклампсією та є більш сприйнятливими до моніторингу та втручання, але ключова роль лімфоцитів у розвитку та прогресуванні прееклампсії та еклампсії до кінця не вивчена [161, 162].

Зв'язок таких індексів крові, як співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR), співвідношення нейтрофілів до моноцитів (neutrophil to monocyte ratio, NMR), співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (platelet to lymphocyte ratio, PLR), співвідношення тромбоцитів до нейтрофілів (platelet to neutrophil ratio, PNR), індекс відповіді на системне запалення (systemic inflammatory response index, SIRI), індекс загального запалення (pan-immune-inflammation value, PIV) і співвідношення моноцитів до лімфоцитів (monocyte to lymphocyte ratio, MLR) з прееклампсією досліджували в численних дослідженнях, але їх клінічне застосування в рутинній клінічній практиці є суперечливим [113-115]. Вищі рівні нейтрофілів, NLR, MLR та нижчі рівні тромбоцитів, PLR та PNR були зареєстровані у вагітних з прееклампсією порівняно зі здоровими контрольними групами. Виявлено, що кількість лейкоцитів і нейтрофілів була найвищою в групі саме ранньої прееклампсії [116].

Виявлено, що значення середнього об'єму тромбоцитів (mean platelet volume, MPV) і NLR та кількості лімфоцитів у трьох різних триместрах вагітності були більш значущою для прогнозування саме тяжкої прееклампсії. Порівняли дані 161 пацієнтки з важкою прееклампсією та 161 здорової вагітної, у яких повний аналіз крові вимірювали на 10-12, 22-24 та 28-30 тижнях вагітності. У групі прееклампсії збільшення значення MPV та зменшення кількості тромбоцитів були статистично значущими при переході від II до III триместру. MPV і кількість лімфоцитів були більш значущими в III триместрі, а NLR було більш значущим у II триместрі. Автори виявили, що оцінка змін показників лімфоцитів, MPV і NLR у трьох різних триместрах вагітності, а не в одному триместрі, була більш значущою для прогнозування тяжкої прееклампсії. Однак чітке граничне значення MPV і NLR визначити не вдалося. Причини цього можуть полягати в тому, що тиждень вагітності, протягом якого проводиться вимірювання, не є стандартним і групи пацієток не були однорідними [117]. У дослідження Kirbas та співавт. (2015) було включено 641 вагітних з прееклампсією (288 з легким перебігом захворювання та 326 з тяжким перебігом) і 320 здорових вагітних. Були проаналізовані зразки крові для рутинного загального аналізу крові та скринінгу в I триместрі. Значення NLR були значно вищими в групі з важкою прееклампсією порівняно з контрольною групою. За висновками авторів, оскільки вимірювання параметрів аналізу крові, зокрема NLR, є швидким і легким у застосуванні, показник можна використовувати для прогнозування прееклампсії [118].

Jeon та співавт. (2017) щоб оцінити модифікований розгорнутий аналіз крові як прогностичний маркер прееклампсії, проаналізували показники NLR, PLR і PNR. PNR був обраний, оскільки вагітні з прееклампсією мають тенденцію до більш високої кількості нейтрофілів і нижчої кількості тромбоцитів порівняно з нормальними вагітними. Значення NLR у пацієток з прееклампсією (n=68) було значно вищим, ніж у пацієнтів з гестаційною гіпертензією (n=33) Значення PNR було найбільш статистично значущим

показником, що розділяє цих пацієнток. Значення PLR було нижчим у пацієнтів з преєклампсією порівняно з вагітними з гестаційною гіпертензією. На думку авторів, NLR, а також PNR є корисним індексом, який допомагає передбачити прогресування від гестаційної гіпертензії до преєклампсії [119].

Було продемонстровано, що показники кількості лейкоцитів, нейтрофілів, відсоток нейтрофілів, NLR, NMR і PLR були значно збільшеними у пацієнток з преєклампсією порівняно із здоровими вагітними контрольної групи, тоді як відсоток лімфоцитів, відсоток моноцитів і PNR були знижені. Крім того, не було суттєвої різниці в решті показників периферичної крові між жінками з та без преєклампсії. Ці дослідження пояснюють, що параметри периферичної крові (кількість лейкоцитів і нейтрофілів) мають хорошу прогностичну цінність із високою чутливістю та специфічністю для прогнозування, а також є незалежними факторами ризику розвитку преєклампсії [120, 121].

Значення еозинофілів у патогенезі преєклампсії є предметом інтересу, і в літературі нещодавно з'явилися дослідження, які вказують на значно нижчі значення кількості еозинофілів у вагітних жінок з преєклампсією [122]. Було виявлено, що кількість еозинофілів зменшувалась зі збільшенням тяжкості гіпертензивних розладів у вагітних, навіть до того, що вони були майже відсутні у жінок з преєклампсією та еклампсією [123].

З маркерів запалення, включаючи NLR, PLR, MLR, SIRI, PIV, оцінених для прогнозування преєклампсії, лише SIRI та PIV виявилися ефективними предикторами преєклампсії. Граничне значення для SIRI становило 1,5 з чутливістю 56,2% і специфічністю 55,6%. Граничне значення PIV становило 394,4 з чутливістю 55,2% і специфічністю 55%. У дослідженні, на додаток до запальних показників, рівні асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (Pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) були досліджені як потенційний предиктор преєклампсії, демонструючи значно нижчі рівні PAPP-A у групі тяжкої преєклампсії [124]. Руюон та співавт. (2022) підкреслили потенціал рівнів PAPP-A, зокрема значення $\leq 0,56$ МоМ, як чутливий і специфічний параметр для прогнозування ранньої преєклампсії

[123]. Співвідношення бета-хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) до PAPP-A не продемонструвало істотної різниці між контрольною групою та групами з легкою та важкою преєклампсією, і не могло передбачити виникнення преєклампсії [124].

Проте наукові знання щодо ролі гематологічних показників периферичної крові при вагітності, ускладненою преєклампсією, все ще дуже обмежені.

Сучасні дослідження підтвердили користь вимірювання співвідношення sFlt-1:PlGF як прогностичного і діагностичного інструменту виявлення преєклампсії та її несприятливих наслідків. Рекомендації National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2010) підкреслюють користь виявлення співвідношення розчинної Fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) і плацентарного фактору росту (PlGF) як предикторів преєклампсії [28].

sFlt-1 і PlGF – це білки материнської сироватки, які є індикаторами функції плаценти [164]. Дисбаланс між про- та антиангіогенними факторами (тобто збільшення співвідношення sFlt-1:PlGF) призводить до антиангіогенного стану та сприяє розвитку преєклампсії з її ознаками та симптомами. Аномальні рівні цих маркерів можуть потенційно свідчити про сповільнений ріст плода до розвитку ознак, таких як SGA плід із та без ЗРП, на пізніх термінах вагітності [22, 43, 44].

Тридцять сім жінок народили протягом першого тижня після вимірювання сироваткових ангіогенних маркерів через розвиток ранньої преєклампсії. Жінки, у яких розвинулися серйозні несприятливі результати мали значно вище значення sFlt-1:PlGF, ніж жінки, у яких не було серйозних ускладнень (408,5 проти 166,6, $p < 0,01$). Граничне значення 224,6 для співвідношення sFlt-1:PlGF передбачало серйозні несприятливі результати з чутливістю 81,1% і специфічністю 71,4%. Крім того, 78,9% жінок із співвідношенням sFlt-1:PlGF $\geq 224,6$ порівняно з 25,9% жінок із співвідношенням sFlt-1:PlGF $< 224,6$ народили протягом першого тижня після звернення ($p < 0,01$). Автори стверджують, що жінки з ранньою преєклампсією

та високим співвідношенням sFlt-1:PlGF мають більшу імовірність розвитку несприятливих наслідків протягом першого тижня після вимірювання сироваткових ангіогенних маркерів [163].

Ангіогенні фактори (співвідношення sFlt-1:PlGF; лише PlGF) передбачають прееклампсію раннього та пізнього початку у другому/третьому триместрі. При цьому, біологічна активність судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), необхідного для розвитку судин плаценти, впливаючого на проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин і проникненість судин, регулюється розчинною частиною рецептора sFlt-1, що виробляється переважно плацентою та посилюється при її дисфункції [30]. Взаємодія VEGF і PlGF (проангіогенний член родини VEGF) з рецепторами на поверхні ендотеліальних клітин судин блокуються sFlt-1 (антиангіогенний член родини VEGF). Відповідно, концентрація VEGF і PlGF в крові знижується [29]. Повідомлялося, що дисбаланс VEGF і PlGF з'являється більш ніж за один місяць до появи перших клінічних симптомів прееклампсії, особливо у найтяжчих і ранніх формах захворювання. У той же час, вимірювання циркулюючих ангіогенних білків для діагностики та прогнозування прееклампсії все ще знаходиться на ранній стадії. Необхідна стандартизація на різних автоматизованих платформах і проспективні дослідження, які демонструють їх клінічну користь. [142].

Попередні дослідження довели, що підвищені рівні sFlt-1 і знижені рівні PlGF у сироватці крові матері спостерігалися з ранніх термінів вагітності у жінок з прееклампсією, що свідчить про блокування дії PlGF sFlt-1 [74]. Maunard та співавт. (2003) продемонстрували майже в 5 разів вищі рівні sFlt-1 у плаценті та сироватці крові у жінок з прееклампсією порівняно з нормотензивними вагітними. Слід зазначити, що рівні sFlt-1 знизилися у жінок з прееклампсією через 48 годин після пологів, що свідчить про його плацентарне походження [75]. Інші дослідження продемонстрували значно вищі рівні sFlt-1 у сироватці крові (майже 6-кратне збільшення) та нижчі рівні вільного PlGF у жінок з прееклампсією, ніж у невагітних [72, 76].

Levine та співавт. (2004) довели підвищення концентрації sFlt-1 у сироватці крові матері за 5 тижнів до початку прееклампсії з паралельним зниженням рівня вільного PlGF та VEGF. Крім того, автори продемонстрували зв'язок між рівнями sFlt-1 та тяжкістю захворювання. При нормальній вагітності рівні sFlt-1 у сироватці були підвищені, а рівні PlGF були знижені протягом останніх 2 місяців вагітності. Автори дійшли висновку, що співвідношення sFlt-1:PlGF у жінок з прееклампсією почало збільшуватися за 2-3 місяці до початку захворювання та було сильнішим прогностичним фактором прееклампсії, ніж окремі біомаркери. Дослідження показало важливість аналізу цих маркерів для ранньої ідентифікації прееклампсії та прогнозування її тяжкості [77].

Hirashima та співавт. (2005) встановили контрольні значення для сироваткових sFlt-1, вільного PlGF і співвідношення sFlt-1:PlGF протягом усієї вагітності, корисні для виявлення жінок з високим ризик розвитку прееклампсії. Середні значення sFlt-1 на 10, 18, 28 і 37 тижнях гестації становили 413, 296, 413 і 1130 пг/мл, відповідно. Середні значення PlGF становили 36, 206, 518 і 354 пг/мл, відповідно. При нормальному перебігу вагітності концентрація sFlt-1 у сироватці знижувалася з 8-12 до 16-20 тижнів, поступово зростала на 26-30 тижні та швидко зростала на 35-39 тижні вагітності, тоді як концентрація вільного PlGF зростала з 8-12 до 26-30 тижнів, а потім знизилася на 35-39 тижні, що означає, що граничні значення для прогнозування виникнення прееклампсії слід змінювати відповідно до терміну вагітності [78]. Використовуючи розроблені контрольні значення, Ohkuchi та співавт. (2007) помітили, що у жінок з раннім або пізнім початком прееклампсії спостерігалось зниження рівня PlGF та підвищення рівня sFlt-1 у сироватці крові порівняно з контрольною групою жінок з нормальним АТ на 28 та 37 тижнях, з більш вираженими змінами при ранньому, ніж при пізньому початку прееклампсії. Крім того, автори виявили, що співвідношення sFlt-1:PlGF на 28 тижні вагітності до початку тяжкої прееклампсії було підвищено

у 83% випадків, що свідчить про його роль як передбачуваного маркера для прогнозування як раннього, так і пізнього початку прееклампсії [79].

Потреба у швидкому та надійному діагностичному тесті призвела до впровадження автоматизованих систем для визначення рівнів sFlt-1 та PlGF. У 2010 р. Ohkuchi та співавт. представили результати автоматизованого електрохемілюмінесцентного імунологічного аналізу. Автори продемонстрували, що співвідношення sFlt-1:PlGF має оптимальну діагностичну доцільність для виявлення прееклампсії, і що граничне значення 85 може допомогти в діагностиці, особливо раннього початку прееклампсії [80]. Крім того, Verlohren та співавт. (2010) підтвердили, що граничне значення 85 для співвідношення sFlt-1:PlGF мало 82% чутливість і 95% специфічність для діагностики прееклампсії [81]. Пізніше автори (2014) вимірювали sFlt-1 і PlGF за допомогою повністю автоматизованої системи і повідомили про значно підвищені співвідношення sFlt-1:PlGF у пацієток з прееклампсією та жінками з хронічною та гестаційною АГ на терміні < 34 тижнів і ≥ 34 тижнів, що дозволяє розрізняти різні типи гіпертонічних розладів, пов'язаних з вагітністю. Крім того, вперше було показано, що у пацієток із співвідношенням sFlt-1:PlGF у найвищому квартилі час до пологів був значно скороченим і асоціювався з материнською та внутрішньоутробною захворюваністю та смертністю [83]. Rana та співавт. (2012) вказали, що співвідношення sFlt1:PlGF у плазмі крові > 85 на момент звернення є прогностичним маркером несприятливих наслідків, що виникають протягом 2 тижнів, і що цей маркер мав кращі результати, ніж інші лабораторні тести, які використовуються для прогнозування таких наслідків [82]. Також автори помітили, що жінки з неангіогенною формою прееклампсії (співвідношення sFlt-1:PlGF < 85) мали низький ризик несприятливих наслідків [84].

Продемонстровано, що використання двох індивідуальних порогових значень, одного для прееклампсії з раннім і одного для прееклампсії з пізнім початком, дозволило максимально підвищити точність діагностики. Для прееклампсії між 20 і 33 тижнями вагітності граничне значення при ≤ 33 було

негативним, а при ≥ 85 – позитивним для синдрому преєклампсії/HELLP із чутливістю/специфічністю 95/94 і 88/99,5%, відповідно, і для вагітності, ≥ 34 тижнів, порогові значення ≤ 33 і ≥ 110 призвели до нижчої чутливості/специфічності - 89,6/73,1 і 58,2/95,5 %, відповідно [85]. Dröge та співавт. (2021) провели дослідження, щоб оцінити клінічне використання граничних значень співвідношення sFlt-1:PlGF, що становлять 38 і 85, окремо або об'єднавши їх у багатомаркерну модель для прогнозування несприятливих результатів для матері чи плода. Вони помітили, що додавання співвідношення sFlt-1:PlGF до багатомаркерної моделі, включаючи характеристики матері та рутинне клінічне обстеження, покращило прогностичну валідність показників. Стратифікація ризику за граничними значеннями sFlt-1:PlGF на високий (> 85), проміжний (38-85) і низький ризик (< 38) наслідків, пов'язаних із преєклампсією, показала чутливість, специфічність, PPV і негативну прогностичну цінність (NPV) на рівні 80,0, 87,3, 75,0 і 90,2%, відповідно [91].

Жінки з преєклампсією (n=91) мали вищі середні концентрації розчинної sFlt-1 (11 500,0 проти 3051,0 пг/мл), нижчі концентрації PlGF (44,88 проти 148,50 пг/мл) і вищий коефіцієнт sFlt-1:PlGF (306,22 проти 30,63), ніж у вагітних без преєклампсії. Вагітні з несприятливим перинатальним результатом також мали вищу концентрацію sFlt-1 (12 100,0 проти 3051,0 пг/мл), нижчу концентрацію PlGF (27,2 проти 148,50 пг/мл) і вище співвідношення sFlt-1:PlGF (378,45,4 проти 30,63). Показано, що sFlt-1 і PlGF були найкращими біомаркерами порівняно з іншими біохімічними маркерами для прогнозування несприятливих результатів при преєклампсії. Врахування співвідношення sFlt-1:PlGF у жінок з преєклампсією може допомогти у прогнозуванні тяжкості стану та термінів пологів [143].

Crovetto та співавт (2014) досліджували незалежну та комбіновану інтеграцію VEGF, PlGF, sFlt-1 разом з материнськими характеристиками, біофізичними параметрами та біохімічними вимірюваннями в моделях прогнозування ранньої та пізньої преєклампсії в I триместрі. Для ранньої

пreeклампсії модель досягла 77,8 і 88,9% виявлення при 5 і 10% хибнопозитивних результатів (FPR), відповідно, а для пізньої пreeклампсії виявлення становило 51,2 і 69 % при 5 і 10 % FPR, відповідно [93].

Рівень PlGF у плазмі крові на 36 тижні вагітності був значно нижчим у жінок, які згодом народили дітей з SGA (178,5 пг/мл), порівняно з контрольною групою новонароджених із нормальною вагою (326,7 пг/мл). При цьому, співвідношення sFlt-1:PlGF продемонструвало кращу чутливість до пreeклампсії, ніж будь-який аналіз окремо, виявивши 69,2% випадків, що підтверджують підхід на основі біомаркерів крові для виявлення FGR з пізнім початком [40].

Kwiatkowski та співавт. (2021) проаналізували зразки крові 918 жінок із підозрюваною або підтвердженою пreeклампсією, затримкою росту плода (ЗРП), HELLP-синдромом, відшаруванням плаценти, гестаційною гіпертензією на ангіогенні маркери - sFlt-1, PlGF, співвідношення sFlt1:PlGF та дослідили їх у різні терміни гестації. Співвідношення sFlt-1:PlGF показує високу чутливість і специфічність у всіх випадках плацентарної недостатності незалежно від клінічних форм до 34 тижнів. При пreeклампсії або HELLP-синдромі вони зберігають високу специфічність і чутливість навіть після 34 тижнів вагітності. При ЗРП до 34 тижнів гестації спостерігалися виражені порушення плацентарного ангіогенезу, частка яких становила 78%. Після 34 тижня ця частка впала лише трохи вище 50%, а після 37-го тижня – до 38%. Маркери плацентарного ангіогенезу можуть бути корисними для діагностики багатьох форм синдромів плацентарної ішемії, особливо коли хвороба проявляється на ранніх термінах вагітності. Водночас, у випадках малого для гестаційного віку плода (SGA) з пізнім початком оцінка діагностичної цінності цих маркерів потребує подальшого аналізу [31].

Значення sFlt-1:PlGF, наявні при SGA з раннім початком та на різних стадіях тяжкості ЗРП, залишаються остаточно нез'ясованими [41]. Garcia-Manau та співавт. (2021) порівняли значення sFlt-1:PlGF і результати вагітності при ранніх стадіях SGA/ЗРП. Серед 207 жінок 32 (15,4 %) мали неускладнену

вагітність, 49 (23,7 %) - SGA, 126 (60,9 %) - ЗРП (92 – I стадії, 17 – II і 17 – III стадій). SGA та контрольна група мали однакові середні значення sFlt-1:PlGF (25,7 проти 27,1). Однак усі стадії ЗРП продемонстрували значно гірші результати вагітності та вищі значення sFlt-1:PlGF. Крім того, медіанні значення суттєво відрізнялися між усіма стадіями тяжкості ЗРП (9,76 для стадії I; 284,3 для стадії II та 625,02 для стадії III), зростаючи разом із тяжкістю ЗРП. Таким чином, значення sFlt-1:PlGF дозволяє класифікувати ранній початок ЗРП/SGA за ступенем тяжкості, а також добре корелюють з результатами доплерометрією маткових артерій, що може допомогти, коли доплерівське обстеження неможливо [41]. При цьому, рівень SGA становив 29,3% у жінок з COVID-19 і прееклампсією у порівнянні з групою без жодного захворювання. Даний показник у вагітних, хто мав прееклампсію без COVID-19, становив 17,5%; однак COVID-19 без прееклампсії не був пов'язаний із SGA (11,6%), засвідчуючи, що прееклампсія впливала на ріст плода до інфікування COVID-19 і вплив COVID-19 на частоту SGA спостерігався лише серед жінок з прееклампсією [64].

За даними Rajiv та співав. (2024), плоди з ЗРП (n=112) мали вищий середній рівень sFlt-1 ($10\ 223,00 \pm 643,10$ проти $5597,00 \pm 387,20$ пг/мл) і нижчий середній рівень PlGF ($110,10 \pm 11,92$ проти $221,70 \pm 28,03$ пг/мл), ніж плоди без ЗРП (n=113) [23]. Відповідно, співвідношення sFlt-1:PlGF було значно вищим у плодів із ЗРП ($234,3 \pm 25,0$ проти $67,4 \pm 7,7$, відповідно). У вагітних, у яких розвинулася гестаційна артеріальна гіпертензія (АГ), HELLP-синдром або еклампсія у антенатальному або постнатальному періодах, плоди із FGR мали вищий середній рівень sFlt-1 ($11\ 827,00 \pm 784,80$ пг/мл), нижчий середній рівень PlGF ($76,61 \pm 9,19$ пг/мл) і вищий середній рівень sFlt-1/PlGF, ніж у плодів без ЗРП. Основним висновком цього дослідження є доказ, що співвідношення sFlt-1:PlGF у сироватці крові матері збільшується у плодів із ЗРП порівняно з плодами без ЗРП із масою тіла ≤ 10 -го перцентіля. Цей зв'язок залишався значущим при контролі АГ, яка також пов'язана із дисфункцією плаценти. Крім того, підвищене співвідношення sFlt-1:PlGF

може відрізнити плоди із ЗРП, що є вторинною по відношенню до хронічної плацентарної недостатності, і конституційно маленькі, але здорові плоди без ЗРП із вагою ≤ 10 -го перцентиля. Цей висновок може скеровувати відповідні антенатальні втручання у плодів SGA [23].

Таким чином, численні дослідження надали докази, що ангіогенні фактори та їх рецептори можна використовувати як біомаркери, окремо або в поєднанні з іншими маркерами, для прогнозування розвитку прееклампсії. При цьому, співвідношення sFlt-1:PLGF є оптимальним прогностичним інструментом. Рекомендовані граничні значення для співвідношення sFlt-1:PLGF, визначені шляхом імунологічного аналізу становлять 33, 38, 85 і 110, причому 38 і 85 є найбільш використовуваними. Вважається, що включення ангіогенних факторів у моделі прогнозування прееклампсії може значно полегшити виявлення та лікування випадків прееклампсії і зменшити поширеність несприятливих перинатальних результатів

1.3. Вплив перенесеної SARS-CoV-2-інфекції на рівень співвідношення sFlt-1:PLGF під час вагітності

COVID-19 демонструє гістопатологічний тропізм до дихальної системи, але й інші тканини, від серцево-судинної до репродуктивної системи, уражаються SARS-CoV-2. Гістопатологічні показники тканин плаценти (відкладення фібрину та запальний інфільтрат у міжворсинчастому просторі) припускають серйозну запальну реакцію, що призводить до порушення фетально-материнського бар'єру. З ультраструктурної точки зору клітини плаценти, націлені на вірус, є трофобластами та фібробластами. Дані трансмісійної електронної мікроскопії показали вірусні частинки в цитозолі клітин плаценти. Крім того, морфологічні дані свідчать, що різні фактори (прямі цитопатичні, ішемічні пошкодження та запальна реакція) взаємодіють, порушуючи фізіологічні функції плаценти (газообмін, метаболічний перенос, секрецію гормонів і захист плоду). Таким чином, було припущено, що

ускладнення у плодів або новонароджених можуть бути пов'язані з порушенням функції плаценти в результаті інфікування матері SARS-CoV-2 [133].

Зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 під час вагітності та прееклампсією широко обговорюється в численних дослідженнях, але остаточно не з'ясований. Деякі SARS-CoV-2-позитивні плаценти демонстрували запалення хоріона, підвищене відкладення субхоріального фібрину, міжворсинчастий тромбоз і потовщення судинної стінки. Ремоделювання судин плаценти може являти собою механізм відповіді на клінічні проблеми, пов'язані з вагітністю у пацієнток з COVID-19 [138,139]. Ці зміни можуть бути наслідком активації системної імунної відповіді матері, спричиненої SARS-CoV-2, що призводить до цитокінового шторму та, зрештою, спричиняє мальперфузією судин, з одного боку, а з іншого – локальне запалення плаценти, безпосередньо викликані SARS-CoV-2 [140]. Активуючи каскад запальних реакцій, SARS-CoV-2 індукував вироблення антиангіогенних факторів, що може призвести до аномальної архітектури плацентарних судин [141].

Як було продемонстровано, COVID-19 у вагітних підвищує ризик несприятливих результатів, включаючи прееклампсію, затримкою роста плода (FGR) і передчасні пологи [24, 25]. Доведено, що загальною причиною цих патологій є плацентарна дисфункція внаслідок змін перфузії, інфарктів, вазоконстрикції, децидуальної артеріопатії, міжворсинчастих тромбів, відкладень фібрину або наявності запальних інфільтратів [26, 27]. Водночас, досі бракує узгоджених даних щодо можливого впливу COVID-19 на рівні sFlt-1 та/або PlGF [35].

sFlt-1 і розчинний ендоглін є антиангіогенними факторами, які можуть секретуватися плацентою для регулювання росту кровоносних судин. Дисбаланс цих факторів може призвести до аномального розвитку плацентарних судин [134]. Добре відомо, що протягом вагітності ці фактори також виділяються в кровообіг матері, щоб допомогти адаптувати серцево-судинну систему вагітної до вагітності. Підвищена секреція антиангіогенних

факторів може призвести до розвитку антиангіогенного стану у матері та сприяти розвитку прееклампсії [75, 135]. За нормальних умов VEGF і PlGF зв'язуються з рецептором судинного ендотеліального фактору росту-1 (VEGFR-1/Flt-1) і рецептором судинного ендотеліального фактору росту-2 (VEGFR-2), щоб підтримувати вазодилатацію та функціональну стабільність ендотелію судин плаценти, тоді як sFlt-1 може конкурентно зв'язуватися з VEGF і PlGF, щоб порушити гомеостаз судин [134]. Підвищене співвідношення sFlt-1:PlGF у матері використовується як клінічний маркер ангіогенного дисбалансу при прееклампсії. Співвідношення sFlt-1:PlGF відображає циркулюючий ангіогенний баланс і корелює з тяжкістю прееклампсії [136]. Таким чином, співвідношення sFlt-1:PlGF – це показник для оцінки функції плаценти. Надмірна секреція ендогліну може блокувати ці особливості, що призводить до тривалого звуження судин. Отримані результати підкреслюють адитивну цінність ангіогенних біомаркерів і чудову цінність розробленої моделі ангіогенних маркерів у вагітних з гіпертензією. Додаткова користь ангіогенних маркерів (співвідношення sFlt-1:PlGF) зменшується після 35 тижнів вагітності [137].

Вибір часу діагностики та подальшого спостереження створює додаткові проблеми. Показаний підвищений ризик прееклампсії серед жінок, які перехворіли на COVID-19 протягом першого/другого триместрів [16]. Ця інформація може бути корисною для консультування під час вагітності та належного спостереження. Серед пацієнток з прееклампсією та підтвердженим COVID-19, майже у половини була інфекція SARS-CoV-2 протягом I/II триместрів, а пізніше розвинулась прееклампсія. І у більшості спостерігалось змінене співвідношення sFlt-1:PlGF [99].

Pluta та співавт. (2024) обстежили 68 вагітних із COVID-19 та 57 із негативним результатом SARS-CoV-2. Прееклампсія була діагностована у 14,7% пацієнток у групі COVID-19 та у 17,54% у групі контролю. Співвідношення sFlt-1:PlGF > 38, що вказує на розвиток прееклампсії, було виявлено у 20 (29,41%) пацієнток у групі COVID-19 і у 15 (26,31%) у

контрольній групі. Імовірність розвитку преєклампсії у пацієнтів із співвідношенням sFlt-1:PlGF > 38 була приблизно в 4 рази вищою в групі COVID-19 і в 11 разів вищою в контрольній групі. Авторами зроблений висновок, що співвідношення sFlt-1:PlGF істотно не відрізняється між SARS-CoV-2-позитивними та негативними вагітними пацієнтками, а sFlt-1:PlGF > 38 асоціюється з вищими шансами на діагностику преєклампсії в обох групах і тому може служити її маркером незалежно від COVID-19 статусу [88].

У мета-аналізі Kosinska-Kaczynska та співавт. (2023) показано, що різниця співвідношення sFlt-1:PlGF між групами вагітних, позитивних та негативних на COVID-19, становило $45,8 \pm 50,3$ проти $37,4 \pm 22,5$, відповідно. Показники співвідношення sFlt-1:PlGF між безсимптомними та симптомними пацієнтками з COVID-19 варіювали і становив $49,3 \pm 35,7$ проти $37,1 \pm 25,6$. Співвідношення sFlt-1:PlGF у нетяжкій групі становило $30,7 \pm 56,5$ порівняно з $64,7 \pm 53,5$ у вагітних із важкою формою COVID-19. Співвідношення sFlt-1:PlGF у пацієток з COVID-19 із АГ під час вагітності та без неї варіювало та становило $187,0 \pm 121,8$ проти $21,6 \pm 8,6$, відповідно [32]. Зведений аналіз продемонстрував, що співвідношення sFlt-1:PlGF у вагітних із COVID-19 було значно вищим, ніж у здорових вагітних [33-36]. Крім того, не було суттєвих відмінностей між співвідношеннями у вагітних із симптомами COVID-19 і безсимптомних жінок [36, 37]. Співвідношення sFlt-1:PlGF було вищим у вагітних із тяжким перебігом COVID-19 порівняно з пацієнтками з легким перебігом [33, 34, 38]. Вагітні з АГ та COVID-19 мали вище співвідношення sFlt-1:PlGF, ніж інфіковані вагітні з нормальним АТ [35, 39]. Водночас, Malicka та співавт. (2022), обстежив 138 жінок з інфекцією SARS-CoV-2 і 140 контрольних, дійшли до висновку, що співвідношення sFlt-1:PlGF було вищим у інфікованих пацієток (24 проти 11,2, відповідно) та у жінок із тяжким захворюванням (50,8 проти 16,2). Однак показник був подібним у жінок із сприятливим і несприятливим результатом вагітності. Автори стверджують, що співвідношення sFlt-1:PlGF пов'язане з інфекцією SARS-CoV-2 і тяжкістю

COVID-19 під час вагітності. Однак співвідношення sFlt-1:PlGF не є хорошим провісником важкої форми COVID-19 або несприятливого результату вагітності [90].

1.4. Виникнення гестаційної гіпертензії, прееклампсії, затримки росту плода у невакцинованих та вакцинованих від COVID-19 вагітних

Ризик прееклампсії зростає після інфікування матері COVID-19, що потенційно пов'язано зі значною схожістю патофізіології цих станів з ендотеліальною, судинною та імунологічною дисфункціями. Водночас, незважаючи на підвищений ризик, вагітні не були включені в початковий графік вакцинації. Згодом ВООЗ рекомендувала вакцинувати вагітних через серйозні ускладнення від COVID-19 під час вагітності та з накопиченням більш повних знань про безпеку вакцин. Вагітним зазвичай рекомендували робити щеплення після I триместру, а з листопада 2021 року вакцинація була рекомендована всім вагітним незалежно від терміну гестації [46, 49].

З попередніх досліджень відомо, що рівень вакцинації вагітних проти пандемічного грипу дорівнював приблизно 8,20%. При цьому, рівень вакцинації жінок у I, II та III триместрах становив відповідно 6,44, 11,00 та 8,76% [110]. Вагітні з АГ, серцево-судинними, автоімунними та хронічними захворюваннями в 9,3 рази частіше вакцинувалися проти грипу, ніж здорові вагітні. Що стосується ускладнень вагітності, то жінки з гестаційним діабетом, прееклампсією та передлежанням плаценти отримували вакцину проти грипу рідше ніж жінки, у яких не було ускладнень вагітності [105]. Незважаючи на попередні дослідження, які підтвердили, що вакцинація є найбезпечнішим і найефективнішим методом запобігання грипу [106, 107], занепокоєння щодо серйозних побічних ефектів вакцинації та недооцінка ризиків важких несприятливих наслідків під час вагітності все ще сприяють коливанням жінок і медичних працівників щодо проведення вакцинації [108, 109].

Бажання вакцинуватися проти COVID-19 серед вагітних різко змінилося з часом: лише 29% вагітних прийняли рішення вакцинуватися в першій половині 2021 року, і цей показник зріс до 77,4% до кінця року [112].

Shimabukuro та співав. (2023) порівнювали побічні ефекти мРНК-вакцин проти COVID-19 між вагітними та невагітними жінками. Біль у місці ін'єкції був більш поширеним у вагітних жінок, тоді як інші побічні ефекти частіше спостерігали у невагітних, але загалом реактогенність у цих групах була подібною [50]. Gray та співавт. [102], Kachikis та співавт. [103] опублікували аналогічні результати. Пацієнток вакцинували мРНК-вакциною (BioNTech) або інактивованою вакциною (CoronaVac). Головний біль, набряк і почервоніння в місці ін'єкції, біль у суглобах, нудота, блювота та озноб були більш поширеними у групі вакцинованих під час вагітності, тоді як біль у місці ін'єкції, втома, міалгія, лихоманка ($> 38^{\circ}\text{C}$) або діарея були більш поширеними серед щеплених до вагітності. Частка пацієнток без побічних ефектів, як правило, була вищою серед жінок, вакцинованих до вагітності, ніж у жінок, які вакцинувалися проти COVID-19 під час вагітності [102, 103].

Вважається, що вакцини ефективні при введенні під час вагітності, оскільки вироблення антитіл відбувається швидко після вакцинації. Проте імунні зміни, які відбуваються під час вагітності, теоретично можуть знизити клітинно-опосередковану імунну відповідь на інфекцію [49, 100]. Титри антитіл, індуковані вакциною, були еквівалентними у вагітних і жінок, які годують грудьми, порівняно з невагітними жінками (5,59; 5,74; 5,62, відповідно). Антитіла, створені вакциною, були присутні у всіх зразках пуповинної крові та грудного молока. Титри нейтралізуючих антитіл були нижчими в пуповинній, ніж у материнській сироватці (52,3 і 104,7, відповідно). Друга доза вакцини (бустерна доза) підвищила рівень специфічного імуноглобуліну IgG проти SARS-CoV-2, але не IgA, в крові матері та грудному молоці. мРНК-вакцини створили міцний гуморальний імунітет у вагітних і годуючих жінок, імуногенність і реактогенність подібні до показників невагітних жінок. Індукована вакциною імунна відповідь була

значно більшою, ніж відповідь на природну інфекцію. Імунна передача новонародженим відбувалася через плаценту та грудне молоко. Жодних серйозних побічних явищ або ускладнень з боку вагітних або новонароджених не спостерігалось [100].

Пацієнтки, вакциновані під час вагітності, мали меншу імовірність зараження COVID-19, ніж невакциновані пацієнтки: 2/140 (1,4%) проти 210/1861 (11,3%), У групі невакцинованих інфікування COVID-19 відбувалося протягом кожного триместру вагітності, причому 26 випадків у I триместрі, 84 – у II триместрі та 100 – у III триместрі вагітності. У когорті вакцинованих жінок не було випадків материнської чи ранньої неонатальної смерті. Крім того, спосіб пологів, термін вагітності на момент пологів, вага новонародженого, тромбоемболічні події та частота гестаційної гіпертензії та преєклампсії істотно між групами не відрізнялися [101]. Віддалені материнські та перинатальні наслідки вакцин, що містять мРНК, ще невідомі, але вищим, ніж у групі, вакцинованої під час вагітності [104].

Оскільки COVID-19 асоціюється з плацентарно-опосередкованими ускладненнями, включаючи ЗРП та преєклампсію, Ghesquiere та співав. (2023) мали на меті оцінити вплив вакцинації на результати вагітності та функції плаценти серед 788 пацієнток. Спостерігали 101 (13%) випадок симптоматичного перебігу та 74 (9%) – безсимптомної SARS-CoV-2-інфекції. Більшість випадків (73%) зараження були серед попередньо вакцинованих жінок або з інфекцією COVID-19 до вагітності. Інфекція COVID-19 не була пов'язана з несприятливими результатами вагітності, аномальними ростом плода, співвідношенням sFlt-1:PlGF або індексом пульсації маткової артерії у вакцинованих жінок. За висновком авторів, легкий або безсимптомний перебіг COVID-19 під час вагітності не впливав на ризик несприятливих результатів та функції плаценти у вакцинованих жінок [45]. Sabir та Sultan (2024) оцінили потенційні несприятливі наслідки для матері та плода серед жінок, які отримали щеплення проти COVID-19 під час вагітності. Серед 120 жінок із терміном вагітності більше 32 тижнів 60 були вакциновані від COVID-19 під

час вагітності (1 група), а 60 – ні (2 група). Вагітні 1 групи не зазнали жодних значних несприятливих наслідків, таких як еклампсія/пreeклампсія, FGR, госпіталізація у відділення інтенсивної терапії, передчасні пологи та післяпологова кровотеча [47].

У великих популяційних дослідженнях показано, що вакцинація вагітних мРНК-вакцинами проти COVID-19 не була пов'язана з підвищеним ризиком неонатальних несприятливих подій [144, 145]. Результати, отримані Shafiee та співавт. (2023) при мета-аналізі 11 досліджень, які охоплювали 756098 вагітних, продемонстрували, що частка новонароджених із 5-хвилинним балом за шкалою Апгар менше 8 та вагітних із передчасними пологами була значно нижчою серед жінок вакцинованої групи, у той час, як суттєвої різниці в несприятливих неонатальних результатах, частоти SGA, кесаревого розтину, післяпологової кровотечі, мертвонародження не спостерігалось [47].

Індикатори несприятливих наслідків вагітності, такі як «пreeклампсія» або «еклампсія», «інсульт протягом чотирьох тижнів після пологів», «оперативні вагінальні пологи», «кесарів розтин», «післяпологова кровотеча», «переливання крові», «забарвлені меконієм амніотичні води» та «аборт» використовувалися для визначення профілю безпеки вакцинації проти COVID-19. Показало, що не було несприятливих наслідків вагітності у вакцинованих жінок порівняно з невакцинованими.

Підсумовуючи, вагітні, які отримали щеплення від COVID-19 під час вагітності, не мали більш несприятливих місцевих і системних ефектів порівняно з невакцинованими жінками. Крім того, погані перинатальні та неонатальні результати були подібними у вагітних, які отримали або не отримали вакцинацію проти COVID-19 під час вагітності.

Висновки до Розділу 1.

Гіпертензивні розлади під час вагітності, особливо пreeклампсія, є основними причинами материнської захворюваності та смертності в усьому світі. Під час пандемії COVID-19 ці групи вагітних також непропорційно

постраждали від SARS-CoV-2-інфекції через затримки в медичному обслуговуванні, труднощі з тестуванням і лікуванням захворювання, неадекватне лікування ускладнень, що посилюється низьким зверненням до щеплення.

Обґрунтування для пояснення підвищеної частоти прееклампсії серед вагітних, хворих на COVID-19, базується на подібній патофізіології та клінічній картині обох станів. При цьому більшість даних про інфекцію SARS-CoV-2 під час вагітності походить від дослідження когорт, що переважно включають жінок, інфікованих SARS-CoV-2 на пізніх термінах вагітності; доступна лише обмежена інформація щодо впливу інфекції SARS-CoV-2 на ранніх термінах вагітності та її зв'язку з результатом вагітності.

Прееклампсія – це синдром із мультисистемним ураженням органів, пов'язаний із запаленням і пошкодженням ендотелію. Концентрації проангіогенних/антиангіогенних факторів у плазмі крові, що вивільняються плацентарним синцитіотрофобластом, були визначені як маркери прогресування захворювання. При прееклампсії підвищується рівень розчинної fms-подібної тирозинкінази 1 (sFlt-1, антиангіогенний білок), а плацентарного фактору росту (PlGF, проангіогенний білок) – зменшується. Таким чином, sFlt-1 і PlGF прямо і обернено корелюють з початком захворювання, COVID-19 має деякі подібності, також характеризується ураженням багатьох органів, запаленням і пошкодженням ендотелію, тому адекватна діагностика може бути ускладненою. Оскільки параметри АГ, протеїнурії та ураження органів-мішеней можуть бути подібними, біомаркери стають корисним інструментом у розрізненні та прийнятті рішень у випадках, пов'язаних із COVID-19 і прееклампсією.

Низка досліджень продемонструвала доцільність рутинного застосування співвідношення sFlt-1:PlGF, оскільки sFlt-1:PlGF легко виміряти, а його використання сприяє стратифікації ризику та оптимізації ведення пацієнток із підозрою на прееклампсію, зменшенню кількості непотрібних обстежень, мінімізуючи переоцінку та втручання для жінок із меншим ризиком, і в той же

час забезпечуючи кращу зосередженість на пацієнтках, які мають підвищений ризик несприятливих результатів вагітності. Співвідношення sFlt-1:PlGF при пороговому значенні нижче 38 може забезпечити впевненість у відсутності у жінок прееклампсії в даний момент часу, а також вказати на низьку імовірність появи на наступному тижні. Проте все ще існують невизначеності щодо рівнів біомаркерів у випадках різної тяжкості COVID-19 та у різні терміни гестації.

Таким чином, співвідношення sFlt-1:PlGF – це корисний інструмент для індивідуальної стратифікації ризику прееклампсії, і необхідні подальші дослідження, щоб покращити його клінічну застосованість з метою прогнозування і профілактики імовірних ускладнень та кращого клінічного ведення жінок з прееклампсією.

Негативні результати, пов'язані з COVID-19 у вагітних, роблять вакцинацію обов'язковим запобіжним заходом для цієї групи пацієнтів. Вакцинація проти COVID-19 у вагітних була пов'язана з меншою кількістю зараження SARS-CoV-2 під час вагітності та не призвела до збільшення несприятливих наслідків вагітності та пологів, але для підтвердження цього висновку необхідний аналіз результатів досліджень, які зараз тривають. Потрібні додаткові дослідження для виявлення рідкісних несприятливих результатах, таких як гестаційна гіпертензія та прееклампсія, після вакцинації на різних термінах вагітності.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика спостережень, дизайн

Робота виконувалася з 2021-2025 рр. на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (ректор – академік НАМН України, професор, доктор медичних наук В.В. Камінський).

Робоча гіпотеза проведеного дослідження полягала в такому:

1. Одним із патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції є дисбаланс ангіогенних факторів, а саме підвищення рівня розчинної fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) та значне зменшення плацентарного фактору росту (PlGF). Визначення співвідношення sFlt-1:PlGF на різних термінах вагітності дозволить оцінити клініко-предиктивну значущість та доцільність використання даного аналізу у практичній діяльності лікарів.

2. Ренін-ангіотензинова система відіграє ключову роль у патогенезі як гіпертензивних розладів у вагітних, так і при COVID-19. Дані патології викликають ендотеліальну дисфункцію, опосередковану ангіотензином II, вторинну до ангіогенного дисбалансу, з впливом на судинну стінку, коагуляцію та запалення. Отже, гіпертензивні розлади вагітних та хвороба COVID-19 теоретично мають спільні патогенетичні механізми, тому можна припустити їх взаємно обтяжливий вплив на клінічний перебіг.

3. COVID-19 може збільшувати частоту розвитку ГРВ, однак це залежить від тяжкості перебігу захворювання, терміну гестації та штаму збудника. Вивчення особливостей перебігу даної інфекції та її впливу на розвиток ускладнень при вагітності надасть цінні дані щодо профілактичних заходів попередження розвитку гіпертензивних розладів у вагітних і, водночас, покращення материнських та перинатальних результатів.

4. Загальний аналіз крові, як широкодоступний метод, та розрахункові гематологічні індекси, можуть бути корисними у прогнозуванні прееклампсії, особливо у разі неможливості виконання визначення такого біомаркера плацентарної дисфункції як співвідношення sFlt-1:PlGF.

Дослідження складалося з трьох етапів.

На першому етапі проведено порівняння результатів співвідношення sFlt-1:PlGF на різних термінах вагітності із розвитком гіпертензивних розладів та затримкою росту плода, також визначено кількість днів від проведеного дослідження до пологів.

На другому етапі розглянуто перебіг та результат вагітності у період пандемії COVID-19. Оцінено розвиток гіпертензивних розладів у цих жінок залежно від їх вакцинального статусу проти COVID-19.

На третьому етапі проведено оцінку змін гематологічних показників та розрахункових гематологічних індексів з метою встановлення інформативних показників та їх кількісного значення для прогнозування розвитку прееклампсії.

Критерії включення: гіпертензивні розлади у вагітних, перенесена коронавірусна інфекція, вакцинація проти COVID-19.

Критерії виключення з дослідження: пізніше, після 16 тижнів взяття на облік до жіночої консультації, наявність тяжкої екстрагенітальної патології, яка може суттєво впливати на перебіг COVID-19 (хронічна хвороба нирок, хвороби печінки, догестаційний цукровий діабет). Крім того, були виключені пацієнтки, які не надали достовірної інформації щодо щеплення проти COVID-19.

2.2. Методи дослідження

У роботі застосовані загальноклінічні, антропометричні, ультразвукові, імуноферментні, гематологічні, статистичні методи дослідження.

При вивченні анамнезу встановлювали: вік, метод запліднення, паритет вагітності, наявність гіпертензії до вагітності або гіпертензивних розладів під

час попередньої вагітності, акушерський анамнез (перебіг попередніх вагітностей, наявність замерлих вагітностей, мимовільних викиднів, особливості попередніх пологів, антенатальна загибель плода), коморбідні соматичні захворювання, а також епідеміологічний анамнез усіх жінок.

Усі вагітні були стандартно обстежені згідно з Наказом МОЗ України від 15.07.2017 р. №417.

Проведено оцінку масо-ростових даних з визначенням маси тіла, росту та ІМТ за формулою Кетлє:

$ІМТ = m / h^2$, де m – маса тіла, визначена у кілограмах (кг), h – зріст у метрах (м).

Відповідно до класифікації ВООЗ 1997 р. [181], діагноз ожирінням I ступеня встановлювали жінкам з ІМТ від 30 кг/м² до 34,99 кг/м², II ступеня – від 35 кг/м² до 39,99 кг/м², III ступеня – ≥ 40 кг/м²

Гіпертензивні розлади у вагітних діагностували при виникненні гіпертензії у терміні > 20 тижнів вагітності.

Діагноз гестаційної гіпертензії встановлювали під час вимірювання артеріального тиску щонайменше двічі з інтервалом 4 години з підвищенням систолічного артеріального тиску ≥ 140 мм рт.ст. та/або ≥ 90 мм рт.ст. за відсутності ознак прееклампсії згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з вивчення гіпертензивних розладів у вагітних (ISSHP) [53].

Діагноз помірної прееклампсії встановлювали згідно Наказу МОЗ від 24.01.2022 р № 151 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності...» при виникненні артеріальної гіпертензії > 20 тижня вагітності у поєднанні з протеїнурією. Рання прееклампсія – прееклампсія, що розвинулась до 34 тижня вагітності; пізня прееклампсія – прееклампсія, що розвинулась після 34 тижня вагітності. Діагноз поєднаної прееклампсії встановлювали при наявності артеріальної гіпертензії, яка існувала до вагітності або до 20 тижня вагітності + протеїнурія або прогресування гіпертензії на $\geq 30/15$ мм рт.ст. при

тому самому об'ємі медикаментозного лікування у другій половині вагітності або наявності органних порушень. Тяжка прееклампсія визначалась як тяжка гіпертензія (сАТ ≥ 160 або дАТ ≥ 110 мм рт.ст.) + протеїнурія або гіпертензія будь-якого ступеня + один чи більше з наступних симптомів: сильний головний біль, порушення зору, набряк диска зорового нерва, біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, біль у правому підребір'ї або болючість при пальпації печінки, підвищені сухожилкові рефлексі, генералізовані набряки, олігоурія (діурез $< 0,5$ мл/кг/год), кількість тромбоцитів нижче 100×10^9 /л, підвищення рівня трансаміназ (АсАТ та/або АлАТ > 70 МО/л), затримка росту плода.

Протеїнурія визначалась при рівні білка ≥ 300 мг у добовій порції сечі, або білок $\geq 0,3$ г/л у разовій порції сечі двічі, або співвідношення у сечі протеїн (мг):креатинін (мкмоль) ≥ 30 .

Вимірювання артеріального тиску на плечовій артерії виконували за допомогою тонометру автоматичного типу M2 Basic.

Усі вагітні в обов'язковому порядку проводили самоконтроль артеріального тиску щодня 2 рази на добу з фіксацією у щоденнику.

Електрокардіографію проводили усім вагітним жінкам за допомогою електрокардіографа ECG 300G.

Ультразвукові та доплерографічні дослідження плода проводили за допомогою діагностичного ультразвукового приладу SONOACE R5 згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG) [182].

Для проведення пренатальних ультразвукових досліджень, включно з доплерометрією, використовувався ультразвуковий сканер Samsung WS80A. Ультразвукові дослідження проводились із застосуванням трансабдомінального (CV1-8A) та трансвагінального (VR5-9) датчиків, дослідження виконувались відповідно до настанов Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG) з використанням програмного забезпечення ASTRAIA.

Особливу увагу приділяли розрахунку ризику ускладнень перебігу вагітності, зокрема прееклампсії, в I триместрі за методикою Фонду Медицини Плода (FMF). При цьому з'ясовували дані анамнезу пацієнтки, визначали біофізичні (середній артеріальний тиск, пульсаційний індекс кровоплину в маткових артеріях) та біохімічні (рівень сироваткових PAPP-A та PlGF в крові вагітної жінки) показники. Високим ризик виникнення прееклампсії визнавали при значенні $< 1:100$.

Загально-клінічний аналіз крові проводили за допомогою аналізатора гематологічного BC-3000 plus.

Коагулограму виконували на коагулометрі Coag Crom 3003.

Концентрації білірубіну фракційно, АлАТ, АсАТ, креатиніну, сечовини, загального білку, альбумін/креатинінового співвідношення, глюкози крові досліджували на аналізаторі імуноферментному LabLine 90.

Співвідношення sFlt-1:PlGF досліджували на аналізаторі автоматичному KRYPTOR compact PLUS. Значення < 38 визначалось як низький рівень (низький ризик виникнення плацентарної дисфункції); > 85 (до 34 тижнів) – високий рівень, > 110 (після 34 тижнів) – високий рівень; > 655 – критичне значення.

Діагноз COVID-19 встановлювали за позитивною полімеразною ланцюговою реакцією або експрес-тестом на виявлення антигену COVID-19.

2.3. Клінічні групи

Проведено комбіноване когортне дослідження (проспективно-ретроспективне).

Вивчено перебіг та завершення вагітності у 199 жінок: 21 з них спостерігалась до березня 2020 року, а 178 — в період пандемії COVID-19 з березня 2020 по січень 2022 року. Усі пацієнтки спостерігалися в одному медичному закладі, що надає амбулаторну акушерсько-гінекологічну допомогу. У дослідження увійшли усі, без винятку, вагітні, які ставали на

облік в період з 2020 по 2022 рр., тобто не було жодного спеціального відбору, аналіз проведено шляхом суцільного скринінгу. Зі 178 вагітних 125 (70,2%) перехворіли на COVID-19 і стали основною групою, 53 жінки (29,8%) не захворіли на коронавірусну хворобу.

Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) на ранньому етапі вагітності у групі віком 19-25 років склав – Ме = 21,3; IQR:18,7 – 25,0, у групі 26-35 – Ме = 21,1; IQR:18,7 – 22,7, старше 35 років – Ме = 23,0; IQR:21,1 – 25,4. Показник індексу маси тіла статистично значущо відрізняється у групі вагітних старше 35 років ($\chi^2_2 = 12,5$, $p = 0,002$).

Жінки були у віці від 19 до 51 років; середній вік у групі, перехворівших на COVID-19, становив $30,5 \pm 4,9$ років, а в групі, які не хворіли на COVID-19 — $30,9 \pm 5,6$ років. Відсоток жінок у вікових групах серед хворих на COVID-19 не відрізнявся від тих, хто не мав коронавірусну інфекцію ($p > 0,05$). У віковій групі 19-25 хворіли 15 жінок ($12,0 \pm 5,7\%$), не хворіли 12 ($16,2 \pm 8,4\%$), віковій групі 26-35 хворіли 90 жінок ($72,0 \pm 7,9\%$), не хворіло 47 ($63,5 \pm 11,0\%$), віковій групі ≥ 35 хворіло 20 жінок ($16,0 \pm 6,4\%$), не хворіло 15 ($20,3 \pm 9,2\%$) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Частотна характеристика вагітних за віком

Роки	Перехворіли		Не хворіли	
	N, абс.	P $\pm$ 95%CI, %	N, абс.	P $\pm$ 95%CI, %
19-25	15	$12,0 \pm 5,7$	12	$16,2 \pm 8,4$
26-35	90	$72,0 \pm 7,9$	47	$63,5 \pm 11,0$
≥ 35	20	$16,0 \pm 6,4$	15	$20,3 \pm 9,2$
Всього	125	100	74*	100

Примітки: N – абсолютна кількість; P – частота, 95%; CI – 95% довірчий інтервал; * враховано 21 вагітну, які стали на облік до 03.2020 р.

Перше звернення щодо вагітності у всіх випадках сталося до 12 тижнів. Аналізуючи клініко-анамнестичні фактори ризику прееклампсії у всіх жінок, 3 з них було віднесено до групи ризику. Додаткове обстеження для визначення ризику прееклампсії було проведено 158 (88,8%) вагітним у рамках першого комбінованого скринінгу, що призвело до включення ще 23 жінок до групи ризику. В результаті 26 (14,6%) вагітним від 12 тижнів було призначено профілактику аспірином.

На першому етапі дисертаційної роботи, і відповідно, першу групу спостережень склали 40 вагітних жінок, які були розподілені за рівнем визначення співвідношення sFlt-1:PlGF, де низький рівень вважався < 38 у терміні гестації до 34 тижнів, високий рівень > 110 після 34 тижнів. Поміж цих жінок першовагітними були 16 (40,0%) та 24 (60,0%) – повторновагітними. Двійня діагностована у 3 (7,5%) жінок, 37 (92,5%) жінок мали одноплідну вагітність. Вагітність, що наступила за допомогою допоміжних репродуктивних технологій настала у 3 (7,5%), серед яких у 1 жінки – двійня.

Прогностичне значення співвідношення sFlt-1:PlGF щодо різних варіантів плацентарної дисфункції: прееклампсія, СЗРП, та СЗРП+ГРВ було оцінено шляхом порівняння відповідно до терміну гестації (до 34 тижнів та після 34 тижнів) та значенню співвідношення sFlt-1:PlGF (< 38 та > 110) відповідно.

У 17 вагітних (42,5%) визначення sFlt-1:PlGF проводили декілька разів протягом вагітності, що дало змогу визначити доцільність проведення даного обстеження з 20 тижня вагітності.

У 39 жінок (97,5%) оцінено кореляційний взаємозв'язок терміну визначення рівня співвідношення sFlt-1:PlGF та кількістю днів до пологів. 1 жінка не була включена у даний аналіз, у зв'язку з екстремим розродженням в іншому стаціонару, та причиною розродження не слугували ГРВ або СЗРП.

У другу групу спостереження були включені 178 жінок у період пандемії COVID-19 з березня 2020 по січень 2022 року. З них основна підгрупа – 125 жінок (70,2%), які перехворіли на COVID-19 та 53 (29,8%) жінка – підгрупа

порівняння, які не мали в анамнезі COVID-19. Серед них першовагітні – 104 (58,4%), повторновагітні -74 (41,6%). У 117 (65,7%) жінок відбулись перші пологи, у 61 (34,3%) – повторні.

Зі 125 жінок – 27 (21,6%) хворіли менш ніж за півроку до настання вагітності, 54 (43,2%) – під час вагітності. У 122 жінок спостерігався легкий перебіг захворювання. 3 жінки були госпіталізовані до профільного стаціонару й отримували інтенсивну терапію. Проведено порівняльний аналіз у двох підгрупах з визначенням ризику розвитку ГГ, ПЕ та ГРВ загалом. Оцінено ступінь тяжкості ПЕ залежно від інфектологічного статусу щодо COVID-19. При визначенні вакцинального статусу, у основній підгрупі 31 жінка не надала інформації щодо вакцинації, тож їх було виключено з подальшого аналізу. З аналогічної причини з підгрупи порівняння було виключено 13 жінок. Отже, в основній групі (n=95) 28 (29,5%) жінок були вакциновані проти COVID-19, а в групі порівняння (n=40) – у 19 (47,5%) жінок проведена вакцинація. Визначено кореляційний взаємозв'язок між групами COVID-19 (+) і COVID-19 (-) та розвитком ГРВ у даних групах.

Третя група спостережень включала 177 вагітних жінок. Основну підгрупу склали вагітні, у яких була діагностована ПЕ у терміні > 20 тижнів гестації (n = 20), контрольна підгрупа – 157 жінок. Було проведено загальний аналіз крові усім жінкам обох груп у терміні 12 тижнів, 13-27 тижнів та 28 тижнів відповідно. Були оцінені такі показники як: лейкоцити, лімфоцити, ШОЕ, моноцити, еозинофіли, базофіли, паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити. Розраховані гематологічні індекси: індекс SIRI, AI, II, A, NLR.

Обов'язковою умовою для проведення даного аналізу було звернення жінок для постановки на облік не пізніше 12 тижнів вагітності.

Досліджено та проведено порівняльний аналіз основних гематологічних показників та їх розрахункових індексів у кожному триместрі залежно від захворюваності на COVID-19 та розвитку ПЕ.

2.4. Методи статистичної обробки результатів

Для статистичного оброблення даних перевіряли розподіл показників на відповідність нормального розподілення. Використовували критерій Колмогорова-Смирнова. Масив даних не відповідав закону нормального розподілення, тому використовували критерії непараметричної статистики.

Для опису кількісних показників використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q1-Q3) або середні арифметичні значення (M) і стандартні відхилення (SD). Якісні показники наведені у вигляді абсолютного значення (n) або частоти у відсотках (P). При екстраполяції на генеральну сукупність використовувався 95% довірчий інтервал ($P \pm 95\%CI$).

Для порівняння двох незалежних груп застосовували критерій Манна-Уїтні (U). Для порівняння N незалежних груп використовувався критерій Краскала-Уолліса (χ^2_{N-1}), де N-1 – ступінь свободи. Кореляційний зв'язок співвідношення sFlt-1:PlGF з кількістю днів до пологів від дати останнього визначення у сироватці крові визначали за допомогою рангової кореляції Спірмена (ρ). Ефективність тесту оцінювали за допомогою чутливості (Se) та специфічності (Sp).

Для дискретних показників були обчислені відсоткові співвідношення по групах, складено таблиці сполученості ознак. Відмінності між групами визначали за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для двох груп обчислювався критерій чотирьохпольової кореляції (ϕ), для кількох груп критерій зв'язку Крамера (v). Також розраховували відносний ризик (RR) та його довірчий інтервал (95%CI).

Для визначення зв'язку співвідношення sFlt-1:PlGF з виникненням ПЕ використовували критерій Фішера (F), рівень статистичної значущості визначали $p \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

СПІВІДНОШЕННЯ sFlt-1:PlGF ЯК ПРЕДИКТОР РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

3.1. Прогностична значущість співвідношення sFlt-1:PlGF у розвитку прееклампсії на різних термінах вагітності

На першому етапі оцінено перебіг вагітності у 40 жінок віком 23–51 рік. 25 ($62,5 \pm 15,0\%$) жінок у віці до 35 років, а старше 35 років – 15 ($37,5 \pm 15,0\%$). Серед них 16 ($40,0 \pm 15,2\%$) жінок були першовагітні, а 24 ($60,0 \pm 15,2\%$) – повторновагітні. Багатоплідна вагітність (двійня) діагностована у 3 ($7,5 \pm 8,2\%$) жінок, решта мали одноплідну вагітність. Вагітність, внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, настала у 3 ($7,5 \pm 8,2\%$) жінок, серед яких один випадок двійні (дод. В).

Вагітні щодня здійснювали самоконтроль артеріального тиску двічі на день.

Для 40 вагітних жінок було визначено співвідношення sFlt-1:PlGF з наступних причин:

1) 19 ($47,5 \pm 15,6\%$) з них потрапили до групи високого ризику розвитку прееклампсії (ПЕ) за комплексним розрахунком Фонду Медицини Плода (FMF) у терміні до 13 тижнів, враховуючи анамнез і поєднання таких чинників, як середній артеріальний тиск, рівень сироваткового PlGF та пульсаційний індекс маткової артерії. Значення $< 1:100$, було визначено як високий ризик.

2) За даними ультразвукового дослідження в другому та третьому триместрах у 21 ($52,5 \pm 15,2\%$) жінки спостерігалися порушення маткового або плодового кровотоку чи синдром затримки росту плода (СЗРП), але при цьому вони не мали високого ризику ПЕ за розрахунками FMF.

9 з 19 ($47,4 \pm 22,5\%$) жінок з них мали догестаційну артеріальну гіпертензію, відповідно 10 ($52,6 \pm 22,5\%$) жінок були нормотензивними. З 19

жінок групи ризику (FMF-позитивні – FMF (+) 18 ($94,7 \pm 10,0\%$) почали аспіринопрофілактику з 12-го тижня, одна жінка не отримувала препарат через пізнє звернення після 18 тижня. Серед 9 жінок з первинною гіпертензією у трьох ($33,3 \pm 30,8\%$) розвинулася помірна ПЕ та у 3 ($33,3 \pm 30,8\%$) – тяжка ПЕ, а серед 10 ($52,6 \pm 22,5\%$) нормотензивних жінок у 2 ($20,0 \pm 24,8\%$) виникла гестаційна гіпертензія (ГГ), у 1 – помірна ПЕ. Таким чином, гіпертензивні розлади, пов'язані з вагітністю, у жінок з групи ризику виникли у 8 ($42,1 \pm 22,2\%$). З 6 випадків ПЕ – 3 були ранніми, а три – пізніми (рис.3.1.)

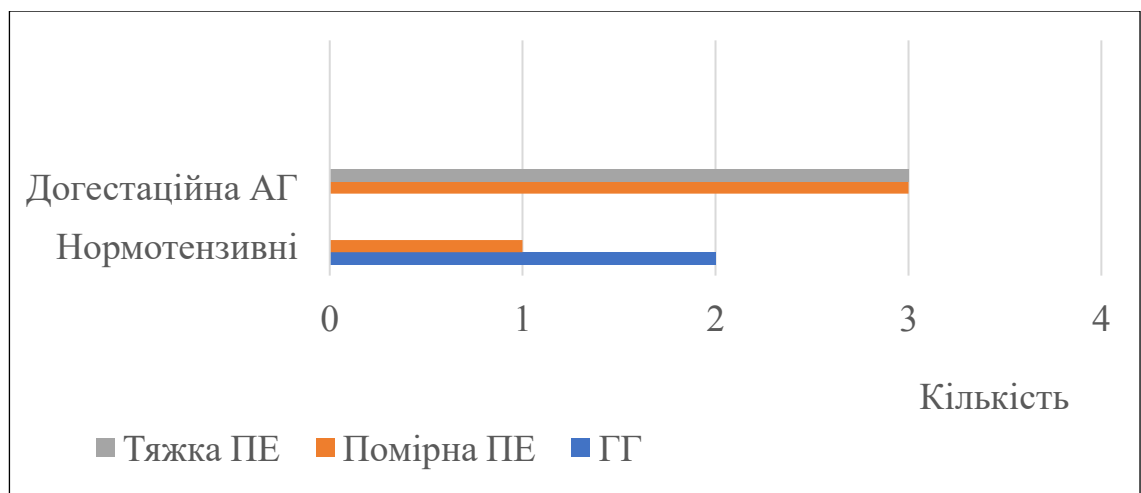


Рис. 3.1. Гіпертензивні розлади у групі FMF (+)

Примітки: ПЕ – преєклампсія, ГГ – гестаційна гіпертензія

У групі FMF–негативних з 21 вагітної жінки у однієї розвинулася ГГ, у двох – помірна ПЕ, а у чотирьох ($19,0 \pm 16,8\%$) – тяжка ПЕ, що є тотожним як і в групі FMF (+). Загальна частота ГРВ у цій групі становила 7 ($33,3 \pm 20,2\%$). Відносний ризик ГРВ у групі FMF (+) у порівнянні з FMF (–) склав $RR=1,3$; 95% CI: 1,1–1,8.

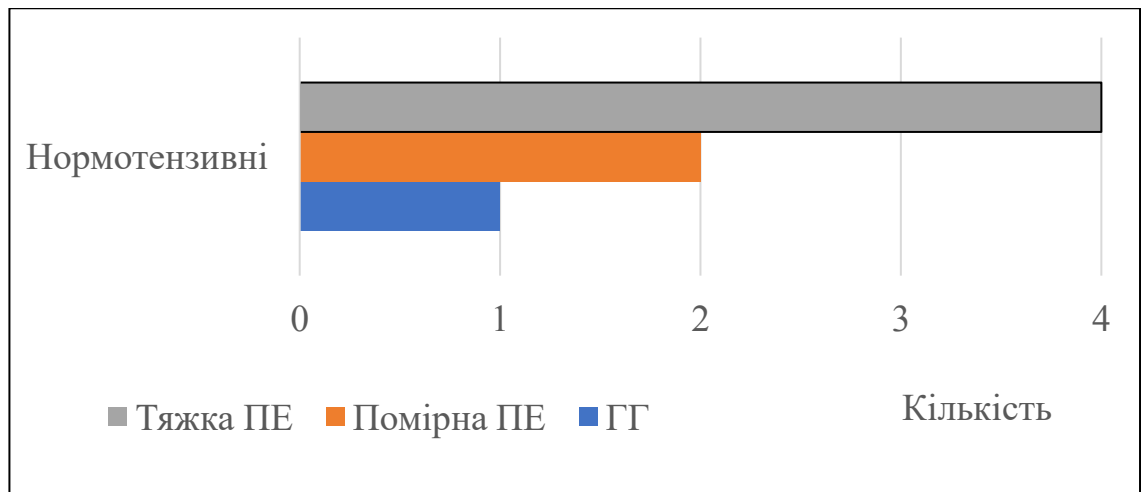


Рис. 3.2. Гіпертензивні розлади вагітних у групі FMF (-)

Примітки: ПЕ – прееклампсія, ГГ – гестаційна гіпертензія

Варто підкреслити, що жінки FMF (+) отримували профілактику ацетилсаліциловою кислотою, а жінки FMF (-) – ні. Можна припустити, що без профілактики частота ГРВ у групі FMF (+) була б вищою. Також звертає на себе увагу, що ацетилсаліцилова кислота як профілактика можливо дала ефект в 10 ($55,6 \pm 23,0\%$) випадків. Цікаво, що у нормотензивних жінок частіше діагностували гіпертензивні розлади при вагітності, ніж у тих, хто страждав на догестаційну гіпертензію, що може бути обумовлено більш ретельним наглядом лікарів за такими пацієнтками. Для остаточного визначення причин цього парадоксального явища необхідно провести додаткове дослідження.

Без вищезазначеного розподілу 40 вагітних на FMF (+) та FMF (-), загальна кількість випадків ПЕ у спостереженнях становить 12 ($30,0 \pm 14,2\%$). Це перевищує звичайні показники в популяції, що можна пояснити складом пацієнток в вибірці, які зверталися до клініки для постановки на облік. Аналогічно, однакова кількість ранніх та пізніх випадків ПЕ – по 6 – також свідчить про це, хоча в загальній популяції ранніх випадків має бути значно менше, ніж пізніх. Важливо зазначити, що з 6 випадків ранньої ПЕ лише у двох вагітних була призначена ацетилсаліцилова кислота, тоді як з 6 випадків пізньої ПЕ препарат отримали 5 ($83,3 \pm 29,8\%$) жінок, тобто майже всі. Цей

факт опосередковано підтверджує слабку ефективність ацетилсаліцилової кислоти у запобіганні пізній ПЕ.

Причини, через які прийом АСК не має належної дії, можуть бути різними. Насамперед йдеться про застосування кишково-розчинних форм із уповільненою абсорбцією у шлунково-кишковому тракті, що продемонстровано у дослідженні, а також взаємодією АСК з іншими препаратами [183].

Жінки були розподілені за категоріями на основі співвідношення sFlt-1:PlGF в залежності від терміну гестації: до 34 тижнів та після 34 тижнів. Рівень співвідношення < 38 вважався низьким, тоді як > 110 – високим (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Рекомендації щодо використання співвідношення sFlt-1:PlGF у жінок з ознаками та симптомами ПЕ на підставі думки експертів щодо застосування ангіогенних маркерів [187]

Рівень sFlt-1:PlGF	Час до пологів	Що повинно бути зроблено
Низький: < 38	Невизначений	Заспокоїти пацієнтку. Подальше визначення не потрібно, якщо не виникне нова підозра
Проміжний: до 34 тиж. $38 - 85$ після 34 тиж. $38-110$	20% жінок залишаються вагітними через 1 міс.	Контрольний візит та повторний тест через 1–2 тиж. Розповісти вагітній про ознаки та симптоми ПЕ
Високий: до 34 тиж >85 після 34 тиж >110	15% жінок залишаються вагітними через 2 тиж.	Контрольний візит та повторний тест через 2–4 дні. Розглянути можливість направлення до центру вищого рівня. Розглянути можливість зниження порогу для індукції пологів
Дуже високий: до 34 тиж >655	30% залишаються вагітними через 2 дні	Пильний нагляд. Уведення кортикостероїдів для профілактики дистрес-синдрому у плода

Примітки: ПЕ – преєклампсія; sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1; PlGF – плацентарний фактор росту.

Проведений аналіз зв'язку ГРВ із паритетом вагітності продемонстрував таке: з 16 першовагітних жінок різні варіанти ГРВ мали 8, частота становила ($50,0 \pm 24,5\%$), що значно перевищувало аналогічні показники у 24 ($60 \pm 15,2\%$) повторновагітних – 7 ($29,2 \pm 18,2\%$) відповідно. Ще наочнішою є відмінність частоти ПЕ: у першовагітних – 7 ($43,8 \pm 24,3\%$), у повторновагітних – 5 ($20,8 \pm 16,2\%$). У цій частині спостереження підтверджують добре відомий факт про вищий ризик розвитку ПЕ за першої вагітності порівняно з наступними.

Безпосередньою метою даного етапу дослідження було з'ясування предиктивної та прогностичної значущості співвідношення sFlt-1:PlGF, тож увесь подальший аналіз присвячено саме цьому.

Перинатальні наслідки оцінювалися за терміном пологів, вагою та зростом новонародженого, а також за балами за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвиликах.

На рис. 3.3, відповідно до проведеного аналізу першого етапу дисертаційної роботи, наведено дані про шлях розродження 40 вагітних жінок, з урахуванням рівня співвідношення sFlt-1:PlGF (< 38 та ≥ 38). На рівні статистичної значущості ($\chi^2_2 = 13,4$, $v = 0,67$, $p = 0,001$) наглядно видно, що ургентний кесарів розтин був значно частіше у жінок з рівнем sFlt-1:PlGF ≥ 38 , у той час як більшість жінок, пологи яких відбулись через природні шляхи, мали значення < 38 . Отриманий результат підкреслює значення більш ретельного спостереження за вагітними жінками, які мають значення sFlt-1:PlGF > 38 .

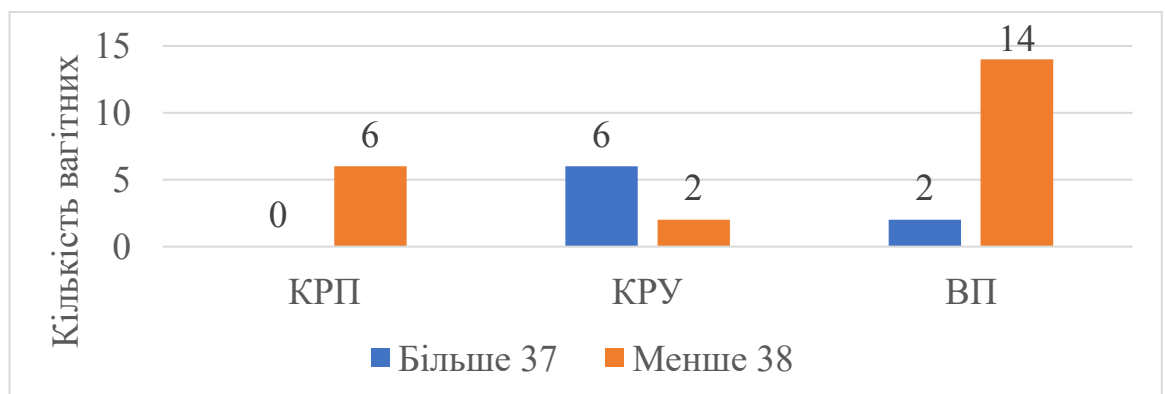


Рис. 3.3. Вид розродження вагітних жінок відповідно до рівня sFlt-1:PlGF

Примітки: КРП – кесарів розтин плановий, КРУ – кесарів розтин ургентний, ВП – вагінальні пологи, ≥ 38 та < 38 – значення sFlt-1:PlGF.

У вагітних жінок з рівнем співвідношення sFlt-1:PlGF > 38 маса новонародженого була статистично значуще меншою (Me = 1655,0; IQR:1385,0-2160,0) порівнянно з жінками, які мали рівень sFlt-1:PlGF < 38 (Me = 3215,0; IQR:2892,5-3620,0 (U = 0,01; p = 0,0001). Це ще раз підкреслює прогностичну значущість даного біомаркера для покращення перинатальних наслідків (рис. 3.4).

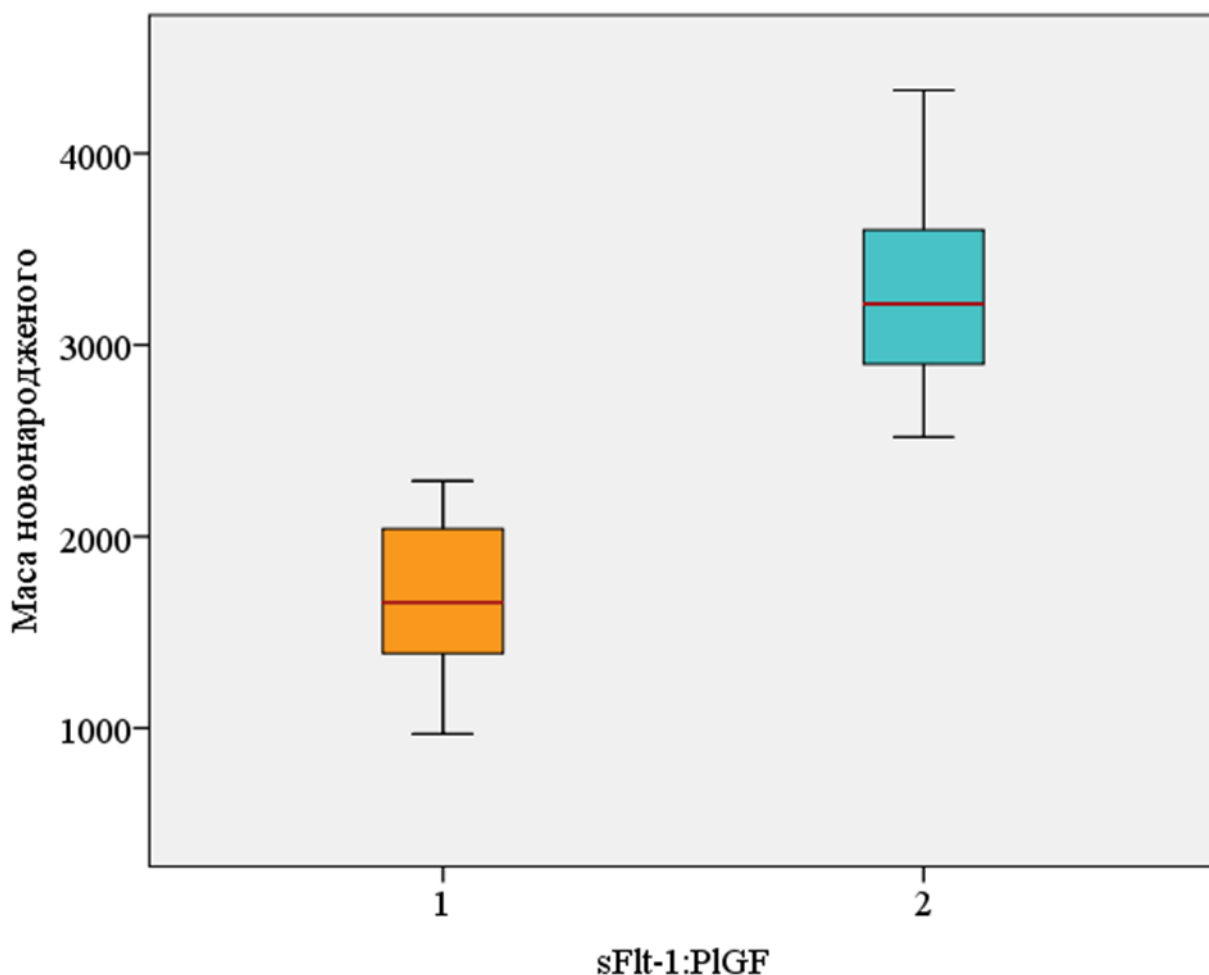


Рис.3.4. Зв'язок рівня sFlt-1:PlGF та маси новонародженого

Примітки: 1 – рівень співвідношення sFlt-1:PlGF ≥ 38 ; 2 – рівень співвідношення sFlt-1:PlGF < 38 .

У табл. 3.2 наведено медіану та 25-й і 75-й процентилі sFlt-1:PlGF у різні терміни вагітності залежно від подальшого розвитку ПЕ.

Таблиця 3.2

Співвідношення sFlt-1:PlGF у різні терміни вагітності залежно від подальшого розвитку ПЕ

Тиждень гестації	ПЕ (+)		ПЕ (-)		Порівняння	
	Me	Q ₁ - Q ₃	Me	Q ₁ - Q ₃	U	p
23–26	7,6	3,5-30,6	3,6	2,1-6,9	20,0	0,3
27–30	146,7	39,5-201,0	4,8	1,7-58,5	9,0	0,05*
31–34	316,3	119,2-871,5	5,0	2,0-38,0	11,0	0,001*
>34	452,3	143,1-641,3	36,0	7,7-132,5	0,3	0,03*

Примітки: ПЕ – преєклампсія; Me – медіана; Q₁ – 25-й перцентиль, Q₃ – 75-й перцентиль; U – критерій Манна–Уїтні; p – рівень статистичної значущості; * – відмінності між групою з ПЕ та без ПЕ статистично значущі.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що визначення співвідношення sFlt-1:PlGF до 27 тижнів є недоцільним, оскільки статистично значущої різниці в значеннях в обох групах немає. Це свідчить, що показник, отриманий до 27 тижнів гестації, не допомагає лікарю прогнозувати розвиток ПЕ у подальші терміни вагітності за відсутності її явних клінічних ознак. Натомість, з 27 тижнів показники мають статистично значущі відмінності між тими, у кого вже є або незабаром розвинеться ПЕ, і тими, у кого це ускладнення не виникне до кінця вагітності.

Було розраховано відносний ризик (RR) розвитку ПЕ у вагітних в залежності від значення співвідношення sFlt-1:PlGF до та після 34 тижнів (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Ризик розвитку ПЕ у вагітних, незалежно від захворюваності на COVID-19, з урахуванням значень співвідношення sFlt-1:PlGF

Тиждні	Градація sFlt-1:PlGF	Прееклампсія		F	p	RR	95 % CI	Se; Sp
		Так	Ні					
< 34	≥ 38	5	3	0,016	0,04	4,6	1,4–14,9	0,63; 0,86
	< 38	3	19					
≥ 34	≥ 110	3	1	0,19	0,07	4,5	1,7–29,4	0,75; 0,83
	< 110	1	5					

Примітки: F – точний критерій Фішера; RR – відносний ризик; 95%CI – довірчий інтервал; Se – чутливість; Sp – специфічність; p – рівень статистичної значущості.

Для даного розрахунку була використана таблиця сполученості (див. табл.3.3). Видно, що високий рівень співвідношення sFlt-1:PlGF, як до 34 тижнів, так і після, значно підвищує ризик розвитку ПЕ – більш ніж у 4 рази. Однак, у терміні вагітності до 34 тижнів, судячи з довірчих інтервалів, цей результат є статистично значущим, тоді як після 34 тижнів проявляється лише як явна тенденція. Пояснення цьому – недостатня кількість досліджень у пізній терміні вагітності. При цьому чутливість показника «sFlt-1:PlGF ≥ 110» після 34 тижнів навіть перевищує чутливість «sFlt-1:PlGF ≥ 38» до 34 тижнів, тоді як специфічність залишається досить високою в обох випадках.

3.2. Співвідношення sFlt-1:PlGF як фактор ризику розвитку затримки росту плода ізольовано та в поєднанні з гіпертензивними розладами на різних термінах вагітності

До одного з варіантів клінічного прояву плацентарної дисфункції належить СЗРП. Тож було досліджено прогностичне значення співвідношення

sFlt-1:PlGF по відношенню до СЗРП як в ізольованому вигляді, так і в поєднанні з ГРВ (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Співвідношення sFlt-1:PlGF у різні терміни вагітності залежно від подальшого розвитку синдрому затримки росту плода

Плацентарна дисфункція		До 34 тижня			U; p	Після 34 тижня			U; p
		Me	Q ₁	Q ₃		Me	Q ₁	Q ₃	
СЗРП	Є	44,2	6,0	325,5	33,0;	165,7	44,2	517,9	10,0;
	Немає	2,8	1,7	4,8	0,001	48,7	7,7	346,4	0,76
СЗРП та ГРВ	Є	256,3	20,1	875,5	18,0;	423,3	234,2	423,3	2,0;
	Немає	3,3	1,7	9,8	0,001	48,7	48,7	13,3	0,18

Примітки: СЗРП – синдром затримки росту плода; ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних; Me – медіана; Q₁ – 25-й перцентиль, Q₃ – 75-й перцентиль; U – критерій Манна-Уїтні; p – рівень статистичної значущості.

Існує статистично значуща різниця у показниках на терміні гестації до 34 тижнів включно як для ізольованого варіанта СЗРП: Me = 44,2 IQR:6,0-325,5 (U = 33,0; p = 0,001), так і у поєднанні з ГРВ: Me = 256,3; IQR:20,1-875,5 (U = 18,0; p = 0,001). Оцінка визначення співвідношення sFlt-1:PlGF при формуванні СЗРП як в ізольованому варіанті, так і в поєднанні з ГРВ показала, що проведення дослідження на відносно ранніх термінах має клінічне значення і дозволяє з високою імовірністю прогнозувати розвиток плацентарної дисфункції. Особливо більш високі значення співвідношення sFlt-1:PlGF ми можемо спостерігати у поєднаному варіанті СЗРП + ГРВ саме у терміні до 34 тижня вагітності. Визначення співвідношення після 34 тижня гестації стає неінформативним і фактично втрачає свою значущість.

Вагомий аспект практичного зиску визначення співвідношення – визначення терміну до моменту, коли ризик для матері або плода стане неприпустимим, що вимагатиме прийняття рішення про розродження.

3.3. Клінічна доцільність періодичного визначення співвідношення sFlt-1:PlGF протягом вагітності

Сімнадцять вагітним визначення sFlt-1:PlGF проводили більше одного разу (дод. В). Результати цих досліджень із зазначенням термінів проведення наведені у додатку Г. Як видно, у 8 випадках sFlt-1:PlGF визначали двічі, у 3 – тричі, у 4 – чотири рази, у 2 – п'ять разів.

Загалом було проведено 74 визначення співвідношення sFlt-1:PlGF у 40 вагітних. Аналіз цих даних (дод. В) засвідчив, що у 7 вагітних співвідношення зростало з прогресуванням вагітності, що є цілком природним та очікуваним, а у 5 – знижувалося, що ми поки що не можемо пояснити; ще у 5 жінок коливання були не закономірні – то в бік збільшення, то зменшення.

Однак було встановлено, що жодні коливання (< 38) не асоціювалися з розвитком ПЕ (спостереження № 24, 25, 27, 28, 33, 34, 37). У трьох з цих випадків маса плода була нижчою за 10-й перцентиль, що давало підстави для діагностики SGA – малий для гестаційного віку, але здоровий плід (спостереження № 28, 33, 37). Коливання в діапазоні низьких та проміжних значень спостерігалися у 2 випадках (№ 29, 36), тоді як у широкому діапазоні з високими значеннями – у 8 (№ 26, 30, 31, 32, 35, 38, 39, 40). Лише у 2 (25%) випадках не було ГРВ, що входили в останню групу, тоді як у решти 6 (75%) виникла ПЕ. Варто зазначити, що у більшості жінок (4 з 6), у яких пізніше розвинулася ПЕ, результати першого визначення були низькими, а лише наступні дослідження показали високі значення sFlt-1:PlGF.

3.4. Оцінка взаємозв'язку рівня співвідношення sFlt-1:PlGF та кількістю днів до пологів

Для відповіді на питання скільки часу можна пролонгувати вагітність, коли можуть виникнути небажані наслідки для матері та плода і своєчасно провести розродження, було проведено наступне спостереження. А саме

виконано аналіз рівня sFlt-1:PlGF в залежності від кількості днів від дати дослідження до пологів. Було включено 39 випадків, оскільки одна з пацієнток була екстрено розроджена в іншому стаціонарі не через ГРВ або СЗРП (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Зв'язок рівня sFlt-1:PlGF з кількістю днів до пологів

Показник sFlt-1:PlGF		Дні до пологів		Порівняння	Зв'язок
		Me	IQR	U; p	ρ
До 34 тижня	< 38 (n = 21)	81,0	62,5-96,0	0,01;	- 0,7;
	≥ 38 (n = 8)	3,0	2,0-19,8	0,0001	
Після 34 тижня	< 110 (n = 6)	15,0	9,5-29,0	4,0;	- 0,3;
	≥ 110 (n = 4)	6,0	2,5-14,8	0,11	

Примітки: Me – медіана; IQR – інтерквартильний размах; U – критерій Манна-Уїтні; p – рівень статистичної значущості; ρ – коефіцієнт кореляції Спірмена.

При гестаційному терміні до 34 тижня отримано сильний зворотній кореляційний зв'язок ($\rho = -0,7$; $p = 0,0001$) між значенням sFlt-1:PlGF і кількістю днів до пологів. При показнику sFlt-1:PlGF менше 38 статистично значуще ($U = 0,01$; $p = 0,0001$) більший термін Me = 81,0; IQR:62,5-96,0 до пологів ніж при sFlt-1:PlGF ≥ 38 – Me = 3,0; IQR:2,0-19,8. Статистично значуща відмінність виявилися лише до 34 тижнів, тоді як після 34 тижня показники не корелюють ($p = 0,11$), можливо через недостатню кількість спостережень.

Висновки до Розділу 3

1. У разі відсутності клінічних проявів ПЕ до 27 тижнів вагітності, визначення співвідношення sFlt-1:PlGF для прогнозування не є інформативним, відповідно його використання є недоцільним.

2. Якщо до 34 тижня вагітності співвідношення sFlt-1:PlGF перевищує або дорівнює 38, ризик розвитку прееклампсії збільшується у 4,6 разів (95% CI:1,4-14,9).

3. Якщо під час першого визначення співвідношення sFlt-1:PlGF виявляється високим, повторне визначення не представляється доцільним. У випадку низького значення sFlt-1:PlGF та при підозрі на розвиток ПЕ, подальше моніторинг співвідношення sFlt-1:PlGF є клінічно доцільним.

4. Вимірювання співвідношення sFlt-1:PlGF для прогнозування або підтвердження затримки росту плода до 34 тижня вагітності є клінічно обґрунтованим та інформативним. Між співвідношенням sFlt-1:PlGF та кількістю днів до пологів існує сильний зворотний зв'язок.

5. При прийомі ацетилсаліцилової кислоти як профілактики пізньої ПЕ у $83,3 \pm 29,8\%$ вагітних у нашій вибірці виникло дане ускладнення.

За результатами даного дослідження було опубліковано статтю: Пилипенко А. В., Медведь В. І. До питання про клініко-предиктивну цінність співвідношення sFlt-1:PlGF для передбачення плацентарної дисфункції. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 7 (62): 21-9 [184].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ COVID-19 НА РОЗВИТОК ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДІВ У ВАГІТНИХ

4.1. Частота і види гіпертензивних розладів у вагітних під час захворювання на COVID-19

Було досліджено перебіг вагітностей у 178 жінок у період пандемії COVID-19 – з березня 2020 по січень 2022 року.

Основну групу зі 178 вагітних склали 125 жінок (70,2%), які перехворіли на COVID-19, відповідно 53 (29,8%) – група порівняння (жінки, які не мали в анамнезі COVID-19). Вік жінок становив 19–51 років, в основній групі – $30,5 \pm 4,9$ років, у групі порівняння – $30,9 \pm 5,6$ років.

В основній групі індекс маси тіла на ранніх термінах вагітності становив у середньому $21,6 \pm 4,3$, у групі порівняння – $22,9 \pm 4,8$. Серед них 104 (58,4%) – першовагітні, 74 (41,6%) – повторновагітні жінки. У 117 (65,7%) жінок мали місце перші пологи, повторні – у 61 (34,3%).

Усі вагітні, без винятку, проходили спостереження по вагітності згідно Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417.

У дослідження включено жінок, що стали на облік до жіночої консультації не пізніше 16 тижня вагітності. Проведена оцінка клініко-анамнестичних факторів ризику розвитку прееклампсії, відповідно до якого 3 жінки було віднесено до групи високого ризику. Окрім того, 158 (88,8%) вагітним проведено додаткове обстеження для визначення ризику розвитку ПЕ в межах першого комбінованого скринінгу, у результаті чого додатково 23 жінки увійшли до групи високого ризику. У підсумку, 26 (14,6%) вагітним з 12-14 тижня гестації призначено аспіринопрофілактику.

Діагноз інфікування COVID-19 було підтверджено позитивною полімеразною ланцюговою реакцією або експрес-тестом на виявлення антигену COVID-19.

Зі 125 жінок – 27 (21,6%) хворіли менш ніж за пів року до настання вагітності, 54 (43,2%) – під час вагітності. Легкий перебіг хвороби спостерігався у 122 випадках, жінки проходили лікування в амбулаторних умовах та не потребували госпіталізації. 3 жінки були госпіталізовані до профільного стаціонару й отримували інтенсивну терапію.

Дані про час захворювання на COVID-19 і ступінь тяжкості захворювання у жінок основної групи продемонстровані у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Основні відомості про захворювання на COVID-19, перенесене
обстеженими жінками (n = 125)

Характеристика захворювання	Абс.ч.	P, %	95% CI, %
Час до настання вагітності:			
>6 міс.	44	35,2	8,4
3-6 міс.	17	13,6	6,0
<3 міс.	10	8,0	4,8
Перенесено у терміни вагітності:			
<12 тиж.	3	2,4	2,7
12-21 тиж.	20	16,0	6,4
22-28 тиж.	13	10,4	5,4
>28 тиж.	18	14,4	6,2
Перебіг захворювання			
легкий	122	97,6	2,7
середньої тяжкості	0	0	3,0
тяжкий з госпіталізацією	3	2,4	2,7

Примітки: P – частота; 95%CI – довірчий інтервал

У досліджуваних групах було розраховано види та частоту ГРВ (табл.4.2)

Таблиця 4.2

Гіпертензивні розлади у вагітних, які хворіли на COVID -19

Діагноз	Основна група (COVID-19 +) (n = 125)			Група порівняння (COVID-19 –) (n=53)			Статистичні показники χ^2 ; ϕ p RR (95% CI)
	Абс.	P, %	CI, %	Абс.	P, %	CI, %	
Гестаційна гіпертензія	6	4,8	3,7	9	17,0	10,1	7,2; -0,20 0,007 1,15 (1,0-1,3)
Прееклампсія	6	4,8	3,7	7	13,2	9,1	3,9; -0,15 0,049 1,1 (1,0-1,2)
ГРВ	12	9,6	5,1	16	30,2	12,4	11,9; -0,26 0,001 1,3 (1,1-1,6)

Примітки: ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних; P – частота; χ^2 – Хи-квадрат Пірсона; ϕ — сила зв'язку показників; RR – відносний ризик; CI – 95% довірчий інтервал; p – рівень статистичної значущості

Як можна бачити, гестаційна гіпертензія в основній групі виникла у 6 ($4,8 \pm 3,7\%$) жінок, ПЕ – у 6 ($4,8 \pm 3,7\%$). Подібні показники у групі порівняння становили: ГГ – 9 ($17,0 \pm 10,1\%$), ПЕ – 7 ($13,2 \pm 9,1\%$), ГРВ – 16 ($30,2 \pm 12,4\%$). При умові малосимптомного або легкого перебігу COVID-19 ризику ГГ, ПЕ, ГРВ статистично значуще зменшуються: ГГ – RR=1,15 (95% CI: 1,0-1,3), ПЕ – RR = 1,1 (95% CI: 1,0-1,2), ГРВ – RR =1,3 (95% CI: 1,1-1,6).

Ризик виникнення ПЕ у вагітних, які перенесли COVID-19, зменшується на 20% ($\chi^2 = 10,3$; $\phi = -0,23$; p = 0,001; RR = 1,2 (95% CI:1,1-1,3)).

4.2. Варіанти прееклампсії у вагітних, які перенесли COVID-19

Відомості щодо терміну виникнення та ступеня тяжкості прееклампсії в основній групі та групі порівняння вказані у табл. 4.3.

Таблиця 4.3.

Варіанти прееклампсії у вагітних залежно від перенесеного COVID-19

Прееклампсія	Основна група (n=125)			Група порівняння (n=53)			Рівень статистичної значущості (p)
	Абс.	P, %	CI, %	Абс.	P, %	CI, %	
Рання помірна	3	2,4	2,7	1	1,9	3,7	0,23
Рання тяжка	0	0,0	3,0	1	1,9	3,7	0,35
Пізня помірна	3	2,4	2,7	4	7,5	7,1	0,04
Пізня тяжка	0	0,0	3,0	1	1,9	3,7	0,35
Усі випадки прееклампсії	6	4,8	3,7	7	13,2	9,1	0,05

Примітки: P – частота; CI – довірчий інтервал

Як видно, окрім явного переважання загальної кількості та частоти ГРВ у жінок, які не хворіли на COVID-19 (див. табл. 4.2), тільки в них спостерігалися тяжкі форми ПЕ: 1 – рання, 1 – пізня (див. табл. 4.3). Отже, отриманий результат дослідження можна сформулювати таким чином: у жінок, які хворіли на COVID-19 (переважна більшість у даних спостереженнях з малосимптомним та легким перебігом), ГРВ розвивається значно рідше, ніж у тих, хто не хворів.

Цей результат виявився несподіваним, тому вирішено проаналізувати можливі причини. Хочу зауважити, у дослідження, відповідно до критеріїв включення, брали усіх вагітних, хто звертався для взяття на облік і далі спостерігався у певний період часу, тобто формування груп не проводилося штучно. Вони були утворені шляхом суцільної вибірки. Помітно, що основна

група за чисельністю значно переважала групу порівняння. Пояснення в у поширеності захворюваності на COVID-19 у зазначений період.

Було цікаво провести аналіз серед жінок з урахуванням факторів ризику розвитку ПЕ. Проведено співставлення двох досліджуваних груп за віком, масою тіла, паритетом вагітності та пологів, багатопліддя та тих екстрагенітальних захворювань, які передбачають розвиток ПЕ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Розповсюдженість імовірних факторів ризику прееклампсії в
обстежених вагітних

Фактори ризику	(COVID-19 +) n = 125	(COVID-19 –) n = 53
Вік (M ± SD), роки	30,5 ± 4,9	30,9 ± 5,6
ІМТ(M ±SD), кг/м ²	21,6 ± 4,3	22,8 ± 4,8
ІМТ норм. (< 25), Абс. (%)	111(88,8%)	39 (73,58%)
Надмірна маса тіла	10 (7,93%)	12 (22,64%)*
Ожиріння Іст.	1 (0,79%)	0 (0,0%)
Ожиріння ІІст.	2 (1,58%)	1 (1,88%)
Ожиріння ІІІст.	1 (0,79%)	1 (1,88%)
Надмірна маса тіла + ожиріння	14 (11,1%)	14 (26,42%)*
ДРТ	5 (3,96%)	3 (5,66%)
Двійня	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Паритет вагітності: І ІІ та більше	74 (59,2%) 51 (40,5%)	30 (56,6%) 23 (43,4%)
Пологи: І ІІ і більше	82 (65,6%) 43 (34,13%)	35 (66,04%) 18 (33,96%)
Догестаційна АГ	1 (0,79%)	3 (5,66%)
Хронічна хвороба нирок	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Догестаційний ЦД	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Системний червоний вовчак	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Антифосфоліпідний синдром	1 (0,79%)	0 (0,0%)

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ДРТ – допоміжні репродуктивні технології; АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет; М – середнє арифметичне значення; SD – стандартне відхилення; * – статистично значуще відрізняються на рівні < 0,05

Усі фактори ризику ГРВ з однаковою частотою спостерігалися у досліджуваних групах. Як можна бачити з табл. 4.4, з жодних оцінених клініко-анамнестичних факторів, окрім показника надмірної маси тіла ($IMT > 25$), відмінностей між групами не спостерігалось. Пояснити статистично значущі відмінності захворюваності на гестаційні гіпертензивні розлади у групах більш значною поширеністю надмірної маси тіла у групі порівняння неможливо.

Отже, фактори ризику розвитку прееклампсії у двох порівнюваних групах не мало суттєвого впливу на розвиток гіпертензивних розладів у даних групах. Було продовжено пошук причин більш частого розвитку ГРВ у тих, хто не переніс COVID-19 та тих хто був інфікований даним вірусом. Висунуто таке судження: вплив вакцинального статусу вагітної може мати значну роль. При умові вищого відсотка вакцинованих у групі порівняння, ніж в основній групі, можна буде зробити висновок, що вакцинація створює передумови для розвитку ГРВ.

4.3. Вакцинальний статус та розвиток гіпертензивних розладів у вагітних

Виходячи з вищевикладеного припущення проводилося ретельне опитування усіх жінок двох груп спостереження, і встановлено їхній вакцинальний статус. 13 вагітних жінок з групи порівняння ($n = 53$) не надали інформації щодо вакцинації або виникли певні сумніви щодо справжнього її проведення. Отже у подальший аналіз було включено 40 жінок, які не хворіли на COVID-19.

В основній групі, з тієї ж причини було виключено 31 вагітну ($n = 95$).

Було виявлено, що у групі порівняння ($n = 40$), проведена вакцинація у 19 (47,5%) жінок. В основній ($n = 95$) групі 28 (29,5%) жінок вакциновано. Проведений аналіз щодо впливу щеплення проти COVID-19 на розвиток ГРВ показав наступні результати, що представлені у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Гіпертензивні розлади у вагітних в період пандемії COVID-19 залежно від
проведеної вакцинації

Вагітні	ГГ Абс. (P ± CI,%)	ПЕ Абс. (P ± CI,%)	ГРВ Абс. (P ± CI,%)
Основна (COVID-19 +)			
вакциновані, n=28	3 (10,7 ± 11,5)	0 (0,0 ± 12,1)	3 (10,7 ± 11,5)
не вакциновані, n = 67	3 (4,5 ± 5,0)	6 (9,0 ± 6,8)	9 (13,4 ± 8,2)
χ^2 ; p; ϕ ; RR (95% CI)	1,2; 0,26; 0,12 2,3 (0,5-11,1)	2,7; 0,10; -0,10; 1,1 (1,0-1,2)	0,13; 0,72; -0,04 1,0 (0,8-2,3)
Порівняння (COVID-19 -)			
вакциновані, n = 19	1 (5,3 ± 10,3)	1 (5,3 ± 10,3)	2 (10,5 ± 14,2)
не вакциновані, n = 21	7 (33,3 ± 20,7)	5 (23,8 ± 18,7)	12 (57,1 ± 21,7)
χ^2 ; p; ϕ ; RR (95% CI)	4,9; 0,03; -0,35; 1,4 (1,0-1,9)	2,7; 0,10; -0,26; 1,2 (1,0-1,6)	9,5; 0,002; -0,49; 2,0 (1,2-3,5)

Примітки: ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних; P – частота; χ^2 – Хи-квадрат Пірсона; ϕ — сила зв'язку показників; RR - відносний ризик; CI - 95% довірчий інтервал; p - рівень статистичної значущості

Існує статистично значуща кореляція між вакцинальним статусом вагітної в групі COVID – та ГРВ – $\phi = 0,49$, а також ГГ – $\phi = 0,35$. Дані показали, що у групі порівняння ГРВ статистично значуще ($p = 0,002$) рідше виникали у вакцинованих – 2 (10,5 ± 14,2%) проти 12 (57,1 ± 21,7%) у не вакцинованих. І що цікаво, прееклампсії не спостерігалось у жодної вакцинованої вагітної в основній групі.

Статистично значуще ризик ГГ у вакцинованих з групи порівняння, зменшується в 1,4 раза (RR = 1,4; 95% CI: 1,0-1,9), ризик ГРВ (ГГ та ПЕ) у цій

самій групі зменшується у 2 рази ($RR = 2,0$; 95% CI: 1,2-3,5). Наступним етапом дослідили частоту ГРВ у вакцинованих і невакцинованих вагітних, незалежно від захворюваності на COVID-19 (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Ризик розвитку гіпертензивних розладів у вагітних залежно від вакцинації проти COVID-19

Ускладнення	Вакциновані проти COVID-19				χ^2 ; p; φ ; RR (CI)
	так (n=47)		ні (n=88)		
	Абс.	P $\pm$ CI,%	Абс.	P $\pm$ CI,%	
ГРВ	5	10,6 $\pm$ 8,8	21	23,9 $\pm$ 8,9	3,4; 0,06; -0,16; 1,3 (1,0-1,7)
ПЕ	1	2,1 $\pm$ 4,1	11	12,5 $\pm$ 6,9	4,0; 0,04; -0,17; 1,2 (1,1-1,8)
ГГ	4	8,5 $\pm$ 14,1	10	11,4 $\pm$ 5,8	0,27; 0,6; -0,04 1,0 (0,9-1,1)

Примітки: ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних; ПЕ – преєклампсія; ГГ – гестаційна гіпертензія; P – частота; 95% CI – довірчий інтервал; χ^2 – Хи-квадрат Пірсона; ϕ — сила зв'язку показників; RR – відносний ризик; p – рівень статистичної значущості

Загалом вакцинованих жінок у проведеному дослідженні було 47, з них ПЕ була діагностована у 1 (2,1 $\pm$ 4,1%) жінки, що у 6 разів менше, ніж у не вакцинованих, – 11 (12,5 $\pm$ 6,9%), ГРВ у цілому розвинулися у 5 (10, $\pm$ 8,8%) жінок. Кількість невакцинованих вагітних склала 88, з них ГРВ верифіковано у 21 (23,9 $\pm$ 8,9%) жінки, що у 2,3 рази частіше. Відповідно до отриманого результату, розвиток ПЕ залежить від вакцинального статусу ($\chi^2 = 4,0$; p = 0,04; $\phi = 0,17$). Наочно видно, що ризик ПЕ у невакцинованих збільшується на 20% (RR = 1,2; 95% CI: 1,1-1,8). Ризик ГРВ у групі з негативним вакцинальним

статусом збільшується на 30% (RR =1,3, 95% CI: 1,0-1,7) при рівні значущості $p = 0,06$, тобто можна стверджувати, що є певна тенденція (див. табл. 4.6).

У підсумку ми маємо такі результати: гестаційна гіпертензія та преєклампсія частіше розвиваються у жінок, які не хворіли на COVID-19, як до вагітності так і під час вагітності; позитивний вакцинальний статус знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних в період епідемії коронавірусної інфекції. Статистично значущі відмінності не виявлені у поширенні загальноприйнятих факторів ризику розвитку ПЕ серед жінок, у яких вагітність ускладнилася гіпертензивними розладами або перебігала неускладнено.

Отримані результати викликають багато запитань, відповіді на які можуть бути знайдені у подальших цілеспрямованих наукових дослідженнях, зараз надаємо фактичні результати.

Висновки до Розділу 4.

1. Гіпертензивні розлади при вагітності як на прегравідарному етапі, так і під час вагітності, рідше розвиваються у жінок, які перенесли COVID-19.

2. Ризик виникнення ПЕ у вагітних, які перенесли COVID-19, зменшується на 20 % у порівнянні з вагітними без анамнезу COVID-19.

3. Позитивний вакцинальний статус має сприятливий вплив, а саме знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних при нетяжкому перебігу коронавірусної інфекції.

4. Оскільки імунні механізми, поряд із плацентарно-судинними, відіграють суттєву роль у патогенезі преєклампсії, можна припустити, що перенесена коронавірусна інфекція або вакцинація проти неї впливають на певні ланки імунітету, що має наслідком зниження частоти гіпертензивних розладів у вагітних.

Пилипенко А. В., Медведь В. І. Інфекція COVID-19 і гіпертензивні розлади у вагітних. Репродуктив. здоров'я жінки. 2023; (7): 7-13. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292596> [185]

РОЗДІЛ 5

ПРЕДИКТИВНА ЦІННІСТЬ ІНТЕГРАЛЬНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

5.1. Розрахункові індекси гематологічних показників

На третьому етапі дисертаційної роботи було проведено дослідження рівнів основних інтегральних гематологічних показників та їх розрахункових індексів. Жінки були розподілені на дві групи: основну групу склали вагітні, у яких була діагностована ПЕ у терміні > 20 тижнів вагітності ($n = 20$) та контрольна група ($n = 157$). Критерії включення: жінки без ознак інфекційного захворювання на момент лабораторного обстеження, які стали на облік до жіночої консультації у терміні до 12 тижнів вагітності. Загальний аналіз крові було проведено відповідно до триместру вагітності: до 12 тижнів вагітності, 13-27 тижнів та з 28 тижнів відповідно. До показників, які були оцінені в динаміці відносились: лейкоцити, лімфоцити, швидкість осідання еритроцитів, моноцити, еозинофіли, базофіли, паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити. До розрахункових індексів гематологічних показників були віднесені індекс системної запальної відповіді (SIRI), індекс алергізації (AI), індекс імунореактивності (II), індекс адаптації (A) та індекс запалення (NLR). Формули їх розрахунку представлені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Формули розрахунку гематологічних показників та діапазон
варіацій у вибірці

Назва (Скорочене позначення)	Формула для розрахунку	Діапазон варіацій у вибірці (n = 177)
Індекс системної запальної відповіді (SIRI)	$N \times M/L$	10,00-39,00
Індекс алергізації (AI)	$(L+10 \times (E+1))/(N+M+B)$	0,40-1,00
Індекс імунореактивності (II)	$(L+E)/M$	2,14-6,40
Індекс адаптації (A)	L/Ns	0,17-0,59
Індекс запалення (NLR)	N/L	2,00-6,00

Примітки: N – загальна кількість нейтрофілів: паличкоядерні нейтрофіли + сегментоядерні нейтрофіли, M – моноцити; L – лімфоцити, E – еозінофіли, B – базофіли, Ns – сегментоядерні нейтрофіли, діапазон варіацій у вибірці: 5-перцентиль – 95-перцентиль.

Відомості щодо застосування даних індексів та основних гематологічних показників у клінічній практиці, як можливих предикторів розвитку преєклампсії, є суперечливими у різних дослідженнях, які проводилися у даному контексті. Тож було цікаво оцінити основні параметри загального аналізу крові та динаміку змін даних параметрів та розрахункових індексів на нашій вибірці та провести порівняння серед вагітних жінок у кого розвинулась у подальшому преєклампсія, а в кого ні.

Під час вагітності відсутні стандартизовані нормативні значення гематологічних показників відповідно до триместру вагітності. Згідно з чим, для нашої вибірки було встановлено діапазон варіацій інтегральних гематологічних індексів, як 5-перцентиль – 95-перцентиль (табл. 5.1).

Загальний аналіз крові виконували в одній установі.

Вивчення даних гематологічних показників та динаміки їх змін під час вагітності є перспективним напрямком, оскільки потенційно може бути доклінічним та прогностичним маркером розвитку прееклампсії, що надасть змогу своєчасно проводити профілактичні заходи щодо запобігання даного ускладнення.

Зміни основних інтегральних показників загального аналізу крові теоретично можуть відображати порушення імунної адаптації жінки та неадекватну запальну відповідь, що в подальшому може приводити до продукції прозапальних цитокінів і, як результат, сприяти ангіогенному дисбалансу, що призводить до розвитку прееклампсії.

5.2. Рівень лейкоцитів та ШОЕ на різних термінах вагітності залежно від подальшого розвитку прееклампсії

Наступним етапом було досліджено динаміку рівнів лейкоцитів та ШОЕ у кожному триместрі вагітності в обох досліджуваних групах. Результати показали статистично значущі відмінності у I триместрі (лейкоцити $p = 0,03$; ШОЕ $p = 0,02$), у той час як у II та III триместрі статистично значущої різниці даних параметрів не було виявлено (табл. 5.2). У жінок контрольної групи показник ШОЕ та лейкоцитів не перевищував верхню межу лабораторної норми (20 мм/год та $10 \times 10^9/\text{л}$ відповідно), тоді як 25% жінок з ПЕ мали показник ШОЕ та лейкоцитів вище за верхню межу референтних значень.

Показник ШОЕ статистично значуще більше ($p = 0,02$) в основній групі у першому триместрі: $Me = 12,5$, IQR:9,0-20,3 та $Me = 9,0$, IQR:7,5-12,0 відповідно у контрольній. Динаміка зростання статистично значуща і не відрізняється у групах.

Таблиця 5.2

Показники лейкоцитів та ШОЕ у кожному триместрі вагітності

Група		Основна (n=20)			Контрольна (n=157)			Триместр:
Триместр		I	II	III	I	II	III	p
Лейкоцити	Q1	6,3	8,1	8,1	5,4	7,4	7,9	I: 0,03; II: 0,05 III: 0,87
	Me	8,3	11,2	9,5	6,3	8,6	9,2	
	Q3	10,6	11,4	10,8	8,2	9,9	10,6	
I-II, p		0,008		-	0,0001		-	
II-III, p		-	0,78		-	0,01		
ШОЕ	Q1	9,0	20,3	31,0	7,5	22,0	34,5	I: 0,02; II: 0,73; III: 0,11
	Me	12,5	26,5	34,5	9,0	24,0	35,0	
	Q3	20,3	28,5	37,3	12,0	28,5	39,5	
I-II, p		0,004		-	0,0001		-	
II-III, p			0,001		-	0,0001		

Примітки: ПЕ – преєклампсія, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, Q1, Q3 – квартилі, Me-медіана, p – рівень статистичної значущості.

Статистично значуще було визначено підвищені рівні лейкоцитів та ШОЕ у вагітних у першому триместрі, у яких згодом розвинулась ПЕ, у порівнянні з контрольною групою. Як видно з рис. 5.1 у 25% вагітних жінок основної групи у першому триместрі показник ШОЕ був вище лабораторної норми (20 мм/год.) у той час, як в контрольній групі такого підвищення у першому триместрі не спостерігалось.

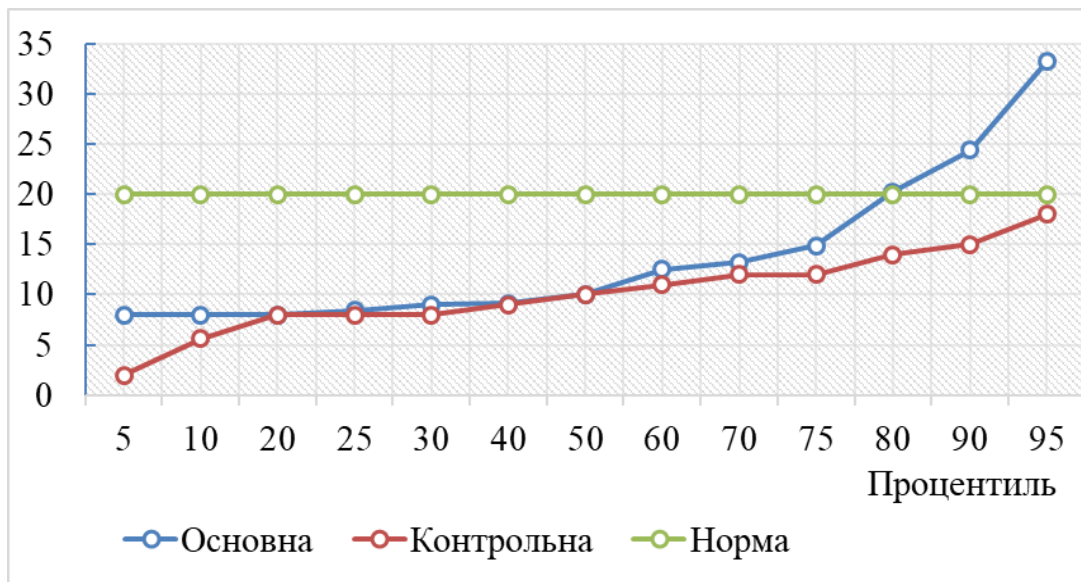


Рис. 5.1. Показник ШОЕ I триместр

В основній групі статистично значущий показник лейкоцитів більше у першому триместрі ($p = 0,03$): $Me = 8,3$ IQR:6,3-10,6 проти $Me = 6,3$, IQR: 5,4-8,2 у групі контролю (рис. 5.2), у другому триместрі ($p = 0,05$): $Me = 11,2$, IQR:8,1-11,4 проти $Me = 8,6$, IQR:7,4-9,9 відповідно. У третьому триместрі статистично значущої різниці немає. Але є більший стрибок (32%) показника в основній групі у другому триместрі зі зниженням у третьому до значень контрольної групи, тоді як у контрольній групі показник плавно зростає (20%).

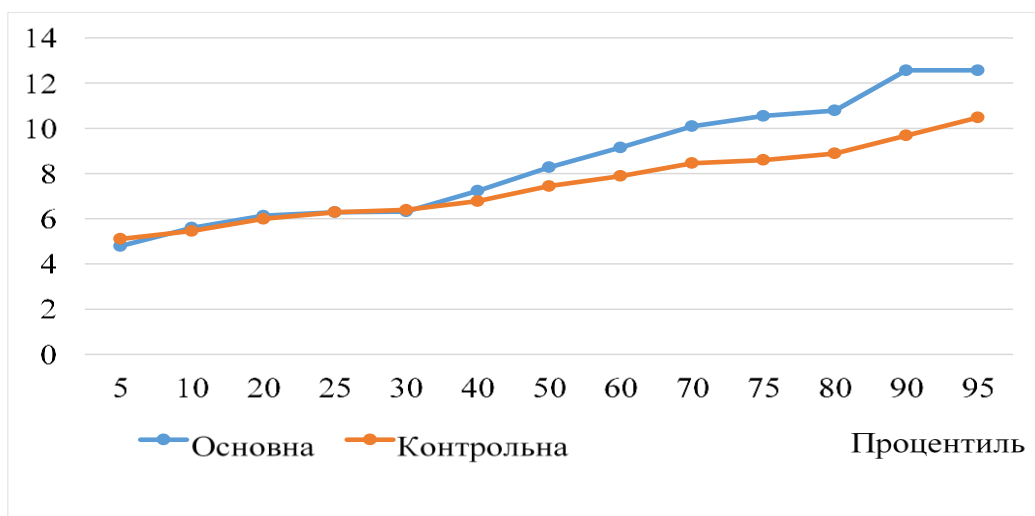


Рис. 5.2. Рівень лейкоцитів у I триместрі.

Показники лейкоцитів у вибірці за триместрами корелюють (I-II: $\rho = 0,67$, $p = 0,0001$; II-III: $\rho = 0,68$, $p = 0,0001$), це показує зростання показника. Показник ШОЕ не залежить від показника лейкоцитів ($p > 0,05$) і може бути незалежним предиктором ПЕ.

Загальний аналіз крові є рутинним аналізом під час вагітності, вартість якого робить його широкодоступним тестом, який може надавати цінну інформацію і про імунну відповідь організму у тому числі.

У своєму дослідженні при проведенні аналізу зазначу статистично значуще зростання рівня лейкоцитів за триместрами у контрольній групі, що обумовлено фізіологічними змінами під час вагітності. Однак у групі вагітних з розвитком преєклампсії у подальшому, динаміка змін рівня лейкоцитів за триместрами відрізняється – підвищення у II триместрі та статистично незначне зниження у III триместрі. Намагаючись відповісти на питання, а з чим пов'язані такі зміни, було розраховано індекси SIRI, A, AI, NLR та II.

5.3. Динаміка змін інтегральних гематологічних індексів вагітних жінок, у яких розвинулась преєклампсія

Статистично значущі відмінності були виявлені в динаміці індексів AI та A відповідно до триместру вагітності. Тобто інтерес викликає не скільки величина індексу, скільки його динаміка протягом вагітності. Звертає на себе увагу статистичне значуще зниження індексу AI у контрольній групі у II триместрі ($p = 0,05$), у той самий час в основній групі зміни були статистично не значущими. У той же час, медіана показника AI в основній групі знижується на 22,7% у II триместрі, а у III триместрі зростає на 8,9%; у контрольній групі медіана індексу алергізації знижується на 12,3% та 7,5% відповідно (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динамічні зміни розрахункових індексів гематологічних показників

Індекс		Основна група (n=20)			I-II;	Контрольна група (n=157)			I-II;
		Триместр			II-III	Триместр			II-III
		I	II	III	p	I	II	III	p
SIRI	Q1	14,60	15,46	18,81	0,003 0,37	13,08	17,70	16,18	0,009 0,41
	Me	16,68	23,67	21,30		15,43	21,00	23,13	
	Q3	21,74	26,82	26,22		22,09	26,67	26,93	
AI	Q1	0,50	0,45	0,49	0,13 0,22	0,56	0,49	0,47	0,05 0,13
	Me	0,66	0,51	0,56		0,65	0,57	0,53	
	Q3	0,74	0,71	0,65		0,75	0,68	0,63	
II	Q1	3,74	3,00	2,63	0,05 0,85	3,37	3,17	3,07	0,01 0,61
	Me	4,29	3,60	3,43		4,80	3,80	3,71	
	Q3	5,00	4,67	4,00		5,40	4,31	4,40	
A	Q1	0,26	0,23	0,26	0,003 0,05	0,30	0,23	0,23	0,001 0,49
	Me	0,35	0,26	0,31		0,35	0,28	0,28	
	Q3	0,43	0,34	0,34		0,44	0,36	0,33	
NLR	Q1	2,47	3,09	3,17	0,002	2,44	3,10	3,19	0,001
	Me	3,07	4,11	3,53	0,09	3,00	3,75	3,89	0,07
	Q3	4,00	4,75	4,13		3,89	4,80	4,57	

Примітки: ПЕ – преєклампсія, SIRI – індекс системної запальної відповіді, AI – індекс алергізації, II – індекс імунореактивності, A – індекс адаптації, p – рівень статистичної значущості, Q1,Q3 – квантили, Me – медіана.

Жодного зв'язку алергії у вагітної та розвитком преєклампсії не було продемонстровано у дослідженнях. Можна припустити, що жінки можуть бути сенсibiliзовані до специфічного антигену (певні продукти харчування, солі тяжких металів, екологічні та генетичні фактори тощо), що може бути проявом IV типу гіперчутливості, дія якої опосередкована Т-лімфоцитами, та може порушувати клітинний імунітет.

Індекс адаптації оцінює реактивність організму і є показником збалансованості реакції клітин крові у відповідь на фактори впливу. Встановлено, що зміни імунного реагування у вагітних мають різноспрямований характер.

Імунітет, будучи одним з основних регуляторів гомеостазу, виконує важливу функцію у процесах адаптації організму. Система кровотворення є однією з гомеостатичних систем організму та відіграє найважливішу роль у формуванні компенсаторних реакцій. У цьому лейкоцитарна формула є інтегральним показником змін. Причиною лейкоцитарних перебудов часто є загальна мобілізація захисних механізмів, що може бути використано з метою оцінювання неспецифічної реакції адаптації.

Медіана індексу адаптації в основній групі статистично значуще знижується на 25,7% у II триместрі і зростає на 19,2% у III триместрі. У контрольній групі зростання індексу у III триместрі не відбувається. Зміни індексу адаптації імовірно можуть свідчити про пригнічення та відновлення клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Індекс запалення (NLR) статистично значуще зростає в основній групі на 31% у другому триместрі і знижується в третьому до рівня показника першого триместру (I – III: $p = 0,1$), тоді як у контрольній групі показник зростає і є статистично значуща різниця ((I – III: $p = 0,001$) між показниками першого та третього триместрів, найімовірніше це відбувається за рахунок зменшення кількості нейтрофілів в III триместрі ($p < 0,05$) (табл. 5.4).

Динаміка нейтрофілів та лімфоцитів у вибірці

Група		Nb I	Nb II	Nb III	Ns I	Ns II	Ns III	L I	L II	L III
Основна	Q1	2,3	4,0	4,8	60,5	67,0	64,0	19,0	16,0	18,0
	Me	4,0	6,0	5,0	65,0	70,0	67,0	22,5	18,0	20,0
	Q3	5,0	7,0	7,0	68,5	71,0	69,3	26,8	23,0	22,0
Динаміка:р	I-II:0,05			-	I-II: 0,02		-	I-II:0,002		-
	I-III: 0,02				I-III: 0,78			-	II-III:0,34	
Контрольна	Q1	2,0	5,0	5,0	61,9	64,5	65,0	21,0	16,0	16,0
	Me	3,0	5,0	6,0	66,0	68,0	68,0	23,0	19,0	19,0
	Q3	4,0	6,0	7,0	69,0	71,0	71,0	27,0	23,0	21,5
Динаміка:р	I-II:0,001			-	I-II: 0,04		-	I-II:0,001		-
	I-III: 0,001				I-III: 0,03			-	II-III:0,49	

Примітки: Q1,Q3 – квантили, Me – медіана, Nb – паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, Ns – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, L – лімфоцити, р – рівень статистичної значущості, I – перший триместр, II – другий триместр, III – третій триместр

Згідно даних, представлених у табл. 5.4, як в основній групі, так і в контрольній, виявлено статистично значуще підвищення паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів у другому триместрі, відмінності лише в динаміці показників у третьому триместрі: паличкоядерні нейтрофіли основної групи знижуються ($p = 0,02$), а в контрольній групі цей показник статистично значуще зростає ($p = 0,001$). Сегментоядерні нейтрофіли в основній групі не змінюються в основній групі у третьому триместрі, у той час як в контрольній підвищується на рівні значущості $p = 0,03$. Що стосується рівня лімфоцитів, то у другому триместрі в обох групах рівень лімфоцитів знижується статистично значуще, а динаміка змін у третьому триместрі не досягла рівня статистичної значущості як в основній так і контрольній групі.

5.4 Гематологічні показники та розрахункові інтегральні індекси при COVID-19

Досить цікавим виявився результат, який показує, що показники лейкоцитів и ШОЕ менше в групі з ПЕ перенесших COVID-19. Різниця досягла рівня статистичної значущості для лейкоцитів ($W = 10,7$; $p = 0,02$) у III триместрі $Me = 7,4$ (IQR:6,8-9,3) проти $Me = 9,9$ (IQR:8,5-12,2) тих, хто не хворів на COVID-19; для ШОЕ ($W = 10,5$; $p=0,05$) у першому триместрі $Me = 8,0$ (IQR:8,0-16,0) проти $Me = 13,0$ (IQR:10,0-26,0) відповідно (табл. 5.5)

Таблиця 5.5

Гематологічні показники залежно від захворюваності на COVID-19 та ПЕ протягом вагітності

Показник	ПЕ +		p-value	ПЕ –		p-value
	COVID-19+ (Me)	COVID-19- (Me)		COVID-19+ (Me)	COVID-19- (Me)	
Лейкоцити I	6,3	9,1	0,15	7,5	7,6	0,68
Лейкоцити II	8,2	11,2	0,19	9,2	9,4	0,27
Лейкоцити III	7,4	9,9	0,02	9,5	9,3	0,98
ШОЕ I	8,0	13,0	0,05	10,0	10,0	0,99
ШОЕ II	28,0	24,0	0,70	24,5	24,0	0,49
ШОЕ III	35,0	34,0	0,70	36,0	36,0	0,69

Примітки: ПЕ – прееклампсія, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, ME – медіана, p-value – рівень статистичної значущості.

Індекс запалення (NLR) у групі вагітних, перехворівших COVID-19 та з ПЕ статистично значуще знижується у третьому триместрі ($p = 0,04$), а у групі, перехворівших на COVID-19 без прееклампсії статистично значуще

підвищується ($p = 0,001$), у той час як без інфікування на COVID-19 показник залишається практично на тому ж рівні, незалежно від того чи розвинулась у подальшому ПЕ чи ні (табл. 5.6)

Таблиця 5.6

Індекс запалення залежно від захворюваності на COVID-19 та ПЕ
протягом вагітності

Показник	ПЕ +		p	ПЕ-		p
	COVID-19+	COVID-19–		COVID-19+	COVID-19–	
NLR I	2,52	3,22	0,32	3,00	3,00	0,61
NLR II	3,67	4,47	0,26	3,75	3,78	0,49
NLR III	3,55	3,50	0,92	4,05	3,70	0,32
I-II:p	0,04	0,02		0,001	0,001	
II-III:p	0,89	0,15		0,02	0,81	
I-III:p	0,04	0,68		0,001	0,001	

Примітки: NLR (індекс запалення) – співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, ПЕ – преєклампсія, p – рівень статистичної значущості.

Аналіз даних свідчить про існування імунного дисбалансу, що проявляється активацією одних та пригніченням інших ланок імунітету, а захворюваність на COVID-19 вносить вагомий внесок у розвиток такого дисбалансу, що має певні особливості, які необхідно дослідити у майбутніх наукових дослідженнях.

Є гіпотеза, що у разі вагітності відбувається пригнічення клітинного імунітету та активація гуморального, що, можливо, й спостерігається. Під час фізіологічної вагітності розвивається імунологічна толерантність материнського організму до антигенів плода батьківського походження, що забезпечено низкою факторів. Імунологічні взаємини системи мати–плід та плаценти забезпечують умови для нормального розвитку плода, порушення фізіології процесу призводить до розвитку ускладнень вагітності.

Висновки до Розділу 5.

1. Динаміка основних гематологічних показників та розрахункових індексів може бути корисною для прогнозування прееклампсії.

2. Проведення загального – аналізу крові, як широкодоступного методу, можливе з метою стратифікації індивідуального ризику розвитку ПЕ у комбінації з іншими загальноприйнятими факторами цього ускладнення.

3. Рівень лейкоцитів у вагітних, у яких згодом розвинулась ПЕ, статистично значуще вище у I та II триместрах, причому у II триместрі відбувається підвищення показника на 30% у вагітних з ПЕ з подальшим його зниженням у III триместрі, проти поступового підвищення в контрольній групі.

4. У 25% жінок з ПЕ показник ШОЕ та у 30% жінок показник лейкоцитів вище за верхню межу референтних значень у першому триместрі, що може бути використано як додатковий прогностичний фактор даного ускладнення.

5. Медіана індексу алергізації та індексу адаптації в основній групі знижується у II триместрі і зростає на у III триместрі. Зростання індексу алергізації та індексу адаптації у III триместрі більше ніж на 8% включно може бути предиктором розвитку ПЕ.

6. Результати даного дослідження припускають наявність імунної складової у розвитку ПЕ та водночас протективної ролі COVID-19 при легкому его перебігу та позитивного вакцинального статусу в контексті даного ускладнення як би парадоксально це не звучало, виявлення чітких механізмів яких дозволить розширити можливості проведення профілактичних заходів щодо розвитку даного ускладнення, що потребує підтвердження у широкомасштабних рандомізованих дослідженнях у майбутньому.

За даними проведеного дослідження було опубліковано наукову працю:

Пилипенко А. В. Прогностична цінність гематологічних показників при прееклампсії. Репродуктив. здоров'я жінки. 2024; (5) : 60-5. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310396> [186].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цьому розділі представлено аналіз отриманих результатів дослідження, їх інтерпретацію та узагальнення. Здійснено зіставлення отриманих даних із теоретичними положеннями та результатами попередніх досліджень, що дозволяє оцінити їх достовірність, значущість та практичну цінність. Розглянуто основні тенденції, закономірності та можливі напрямки подальших досліджень у межах обраної проблематики.

Несподіваним, і навіть, парадоксальним виявився той факт, що у вагітних, які не хворіли на COVID-19 кількість гіпертензивних розладів більше, ніж у тих, хто переніс дану інфекцію. Аналіз даних показав, що у вагітних, перехворівших на COVID-19, ризик гіпертензивних розладів менше на статистично значущому рівні: гестаційна гіпертензія – $RR=1,15$ ($95\%CI:1,0-1,3$); преєклампсія – $RR=1,1$ ($95\%CI:1,0-1,2$); загалом ГРВ – $RR=1,3$ ($95\%CI:1,1-1,6$). І що цікаво, тяжкі форми ПЕ зустрічались у тих, хто не хворів на COVID-19. Ризик виникнення ПЕ у вагітних, які перенесли COVID-19, зменшується на 20% ($\chi^2 = 10,3$; $\phi = -0,23$; $p = 0,001$; $RR = 1,2$, $95\% CI:1,1-1,3$). Окрім явного переважання загальної кількості та частоти ГРВ у жінок, які не хворіли на COVID-19, тільки в них спостерігалися тяжкі форми ПЕ: 1 – рання, 1 – пізня. Оцінивши фактори ризику преєклампсії в обох групах була виявлена їх однакова частота, окрім більшої поширеності надмірної маси тіла у тих, хто не хворів на COVID-19, однак цей факт не пояснює суттєвої відмінності у захворюваності на ГРВ в цих групах.

Згідно літературних джерел, ось наприклад, за даними загальнонаціонального реєстру зі Швеції та Норвегії, не знайдено жодних доказів зв'язку між інфекцією SARS-CoV-2 під час вагітності та подальшим розвитком гіпертензії під час вагітності або преєклампсії [188].

Для пояснення даного феномену, отриманого в нашому дослідженні, варто звернутися до патогенетичних механізмів розвитку гіпертензивних розладів.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) – це сигнальний шлях, який відповідає в організмі за регуляцію артеріального тиску. Хоча ангіотензин II є класичною ефекторною молекулою РААС, кілька ферментів РААС впливають на імунний гомеостаз незалежно від канонічного покоління ангіотензину II. Було виявлено, що миші з дефіцитом гена ACE2 мали значно більш важкий гострий респіраторний дистрес-синдром при зараженні SARS-CoV-2 порівняно з диким типом. Втрата експресії ACE2 при інфекції SARS-CoV-2 спричинила підвищення проникності судин і набряк легенів [189].

Найважливішою роллю мембранозв'язаного ферменту ACE-2 є розщеплення ангіотензину I або II (Ang I або Ang II) до ангіотензину 1-7 (Ang-1-7 [190, 191]. Ця гілка каскаду РААС має важливу контррегуляторну дію на вазоконстрикторну, прозапальну та протромботичну активність осі ACE-AngII-AT1. Зрештою, вісь ACE-2-Ang-(1-7)-MAS призводить до вазодилатації, натрійурезу, протизапальних і антитромботичних ефектів [192, 193].

Під час вагітності посилена експресія АПФ-2 призводить до розширення судин, зменшення запалення, зменшення фіброзу, запобігання тромбозу, пригнічення набряку та, як наслідок, захист легенів. У непідсилених фенотипів АПФ-2 (невагітних), проникаючи в клітини, SARS-CoV-2 знижує експресію АПФ-2, що призводить до надмірної активації ACE-AngII-AT1, що сприяє посиленню вазоконстрикції, запалення, фіброзу, набряку та пошкодження легенів [194].

У підсумку, можемо стверджувати, що підвищені рівні та активність ACE2 під час вагітності також свідчить про те, що він може відігравати вирішальну роль у підтримці артеріального тиску матері шляхом вироблення Ang-(1-7).

З метою подальшого пошуку відповіді на питання: чому частота ГРВ вище у вагітних, хто переніс COVID-19? Ми оцінили вакцинальний статус

пацієнток. І отримали ще більш цікавий результат: у тих хто не хворів на COVID-19 та були вакциновані, ризик ГРВ зменшується у 2 рази ($RR = 2,0$; 95% CI:1,2-3,5) на рівні статистичної значущості $p = 0,002$. Ризик виникнення ГГ у таких вагітних зменшується у 1,4 рази ($RR = 1,4$; 95%CI:1,0-1,9).

Дані показали, що у групі не хворівших на COVID-19 ГРВ статистично значуще ($p = 0,002$) рідше виникали у вакцинованих – 2 ($10,5 \pm 14,2\%$) проти 12 ($57,1 \pm 21,7\%$) у не вакцинованих. І що цікаво, преєклампсії не спостерігалось у жодної вакцинованої вагітної в групі, що перенесла COVID-19. Наступним етапом дослідили частоту ГРВ у вакцинованих і невакцинованих вагітних, незалежно від захворюваності на COVID-19. Аналіз ГРВ у щеплених вагітних, незалежно від статусу захворюваності на COVID-19, показав що ПЕ розвивається у 6 разів менше, у порівнянні з невакцинованими. ГРВ у невакцинованих вагітних діагностували у 2,3 рази частіше.

Відповідно до отриманого результату, розвиток ПЕ залежить від вакцинального статусу ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,04$; $\phi = 0,17$). Наочно видно, що ризик ПЕ у невакцинованих збільшується на 20% ($RR=1,2$; 95% CI:1,1–1,8). Ризик ГРВ у групі з негативним вакцинальним статусом збільшується на 30% ($RR = 1,3$, 95% CI:1,0-1,7) при рівні значущості $p = 0,06$, тобто можна стверджувати, що є певна тенденція.

Підсумовуючи, бачимо, що вакцинація проти COVID-19 знижує частоту ГРВ як у перехворівших, так і не хворівших на COVID-19.

У підсумку ми можемо припустити, що гестаційна гіпертензія та преєклампсія частіше розвиваються у жінок, які не хворіли на COVID-19, як до вагітності так і під час вагітності; позитивний вакцинальний статус знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних в період епідемії коронавірусної інфекції. Статистично значущі відмінності не виявлені у поширенні загальноприйнятих факторів ризику розвитку ПЕ серед жінок, у яких вагітність ускладнилася гіпертензивними розладами або перебігала неускладнено.

Безпосередньою метою одного з етапів дослідження було з'ясування предиктивної та прогностичної значущості співвідношення sFlt-1:PlGF. При отриманні низького значення співвідношення sFlt-1:PlGF (< 38) варто повторити його визначення при наявності ознак приєднання преєклампсії. У випадку проміжного та високого значення sFlt-1:PlGF (до 34 тижнів > 38 -85, після 34 тижнів > 110) повторне його визначення при вагітності позбавлено сенсу та не виправдовує свого клінічного значення та фінансового навантаження на пацієнтку, окрім практичної користі оцінки пролонгування даної вагітності.

При рівні співвідношення sFlt-1:PlGF > 38 у терміні до 34 тижня, відносний ризик розвитку преєклампсії становить 4,6 (95% CI:1,4-14,9). Виявлено на рівні статистичної значущості ($\chi^2_2 = 13,4$, $v = 0,67$, $p = 0,001$), що ургентний кесарів розтин був значно частіше у жінок з рівнем sFlt-1:PlGF ≥ 38 , у той час як більшість жінок, пологи яких відбулись через природні шляхи, мали значення < 38 .

Встановлено статистично значуще менше вагу у новонароджених серед вагітних жінок з рівнем співвідношення sFlt-1:PlGF > 38 (Me = 1655,0; IQR:1385,0-2160,0) порівнянно з жінками, які мали рівень sFlt-1:PlGF < 38 (Me = 3215,0; IQR:2892,5-3620,0 ($U = 0,01$; $p = 0,0001$)). Високий рівень співвідношення sFlt-1:PlGF до 34 тижнів (> 38), так і після 34 тижнів (> 110), значно підвищує ризик розвитку ПЕ – більш ніж у 4 рази. Однак, у терміні вагітності до 34 тижнів, цей результат є статистично значущим ($p = 0,04$), тоді як після 34 тижнів проявляється лише як явна тенденція ($p = 0,07$).

Доведено статистично значущу відмінність у показниках на терміні гестації до 34 тижнів як для ізольованого варіанта СЗРП: Me = 44,2 IQR:6,0-325,5 ($U = 33,0$; $p = 0,001$), так і у поєднанні з ГРВ: Me = 256,3; IQR:20,1-875,5 ($U = 18,0$; $p = 0,001$).

При гестаційному терміні до 34 тижня отримано сильний зворотній кореляційний зв'язок ($\rho = -0,7$; $p = 0,0001$) між значенням sFlt-1:PlGF і кількістю днів до пологів. При показнику sFlt-1:PlGF менше 38 статистично

значуще ($U = 0,01$; $p = 0,0001$) більший термін $Me = 81,0$; $IQR: 62,5-96,0$ до пологів ніж при $sFlt-1:PlGF \geq 38$ – $Me = 3,0$; $IQR: 2,0-19,8$. Статистично значуща відмінність виявилися лише до 34 тижнів, тоді як після 34 тижня показники не корелюють ($p = 0,11$). Після 34 тижнів ми не отримали таку закономірність на статистично значущому рівні, можливо, із-за недостатньої кількості спостережень.

Визначення співвідношення $sFlt-1:PlGF$ у ранні терміні вагітності (до 27 тижнів) при умові формування СЗРП або поєднання СЗРП + ГРВ, має високе прогностичне значення у розвитку плацентарної дисфункції.

Отримані дані схиляють до думки значного впливу імунологічної ланки у розвитку ГРВ, особливо ПЕ. Маючи такий широкодоступний метод, як загальний аналіз крові, було оцінено прогностичну цінність гематологічних показників при прееклампсії.

Виявлені статистично значущі відмінності у I триместрі таких показників як лейкоцити $p = 0,03$ та ШОЕ $p = 0,02$, у той час як у II та III триместрі статистично значущої різниці даних параметрів не було виявлено. 25% жінок з ПЕ мали показник ШОЕ у першому триместрі вище за верхню межу лабораторної норми понад 20 мм/год, а рівень лейкоцитів перевищував $10 \times 10^9/\text{л}$ у першому триместрі у 30% вагітних жінок.

Індекс запалення (NLR) статистично значуще зростає в групі вагітних з ПЕ на 31% у другому триместрі і знижується в третьому до рівня показника першого триместру (I – III: $p = 0,1$), тоді як у контрольній групі показник зростає і є статистично значуща різниця ((I – III: $p = 0,001$) між показниками першого та третього триместрів. Як в групі з ПЕ, так і в контрольній групі, виявлено статистично значуще підвищення паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів у другому триместрі, відмінності лише в динаміці показників у третьому триместрі: паличкоядерні нейтрофіли групи вагітних з ПЕ знижуються ($p = 0,02$), а в контрольній групі цей показник статистично значуще зростає ($p = 0,001$). Сегментоядерні нейтрофіли в групі вагітних з ПЕ не змінюються у третьому триместрі, у той

час як в контрольній підвищується на рівні значущості $p = 0,03$. Що стосується рівня лімфоцитів, то у другому триместрі в обох групах рівень лімфоцитів знижується статистично значуще, а динаміка змін у третьому триместрі не досягла рівня статистичної значущості як в основній так і контрольній групі.

Показники лейкоцитів и ШОЕ менше в групі з ПЕ перенесших COVID-19. Різниця досягла рівня статистичної значущості для лейкоцитів ($W = 10,7$; $p = 0,02$) у III триместрі $Me = 7,4$ (IQR:6,8-9,3) проти $Me = 9,9$ (IQR:8,5-12,2) тих, хто не хворів на COVID-19; для ШОЕ ($W = 10,5$; $p = 0,05$) у першому триместрі $Me = 8,0$ (IQR:8,0-16,0) проти $Me = 13,0$ (IQR:10,0-26,0) відповідно.

Індекс запалення (NLR) у групі вагітних, перехворівших COVID-19 та з ПЕ статистично значуще знижується у третьому триместрі ($p = 0,04$), а у групі, перехворівших на COVID-19 без прееклампсії статистично значуще підвищується ($p = 0,001$), у той час як без інфікування на COVID-19 показник залишається практично на тому ж рівні, незалежно від того чи розвинулась у подальшому ПЕ чи ні.

За останні роки було опубліковано кілька метааналізів, за даними яких було виявлено підвищені NLR у зразках крові матерів які перенесли прееклампсію [195, 196].

NLR також вивчається як прогностичний біомаркер при COVID-19 [197]. Fernandes та співавт. (2023) виявили, що рівні NLR вищі в пацієнтів з COVID-19, які потребували інвазивної ШВЛ ніж у контрольній групі хворих на COVID-19, які не потребували механічної вентиляції [198].

NLR також вивчався у вагітних з COVID-19 [199, 200]. Aydin Güzey та співавт. (2022) оцінили 254 випадків кесаревого розтину у вагітних з COVID-19 і виявили підвищені рівні NLR серед симптоматичних пацієнтів [201]. Також було представлено звіт про випадок, де було виявлено підвищення NLR у пацієнтки з COVID-19 і прееклампсією [98]. При проведенні дослідження «випадок-контроль», яке включало 45 вагітних пацієнток з COVID-19 значення NLR були статистично значуще підвищені у пацієнток, які померли після інфікування COVID-19 порівняно з вагітними, які пережили хворобу.

Виходячи з отриманих результатів, пікові значення NLR є корисними маркерами тяжкості COVID-19 із граничним значенням 18,05. Однак автори припускають, що дослідження більшого розміру вибірки будуть проведені для подальшої перевірки результатів дослідження [202].

Аналізуючи літературні джерела: загальна кількість лейкоцитів і диференціальна кількість лейкоцитів є добре відомими біомаркерами запалення. Вони мають прогностичне значення для кількох запальних станів. [203].

Окремі наукові праці показали, що рівні різних показників крові мають значення для оцінювання таких акушерських ускладнень, як прееклампсія, передчасні пологи та передчасний розрив плідних оболонок. Лейкоцитоз протягом першого триместру істотно був пов'язаний з підвищеним ризиком акушерських ускладнень, зокрема і передчасних пологів [203].

Wu та співавт. (2022) було виявлено, що рівень лейкоцитів у I триместрі, як раннього маркеру розвитку ПЕ, більше $10 \times 10^9/\text{л}$ протягом I та II триместрів був незалежно пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку пізньої ПЕ [204].

Роль лейкоцитів, як прогностичного маркеру розвитку прееклампсії у вагітних була описана у багатьох публікаціях, які були присвячені даній проблематиці. Все більше уваги приділяється тому, як запальний сигнал може бути пов'язаний з таким ускладненням вагітності, як плацентарна дисфункція і яка роль при цьому відводиться запаленню [205, 206].

Крім того, відомо, що внутрішньосудинна запальна реакція пов'язана із запальними цитокінами, що вивільняються з лейкоцитів. Наприклад, нейтрофіли можуть вивільняти різноманітні запальні цитокіни для активації запальних клітин та імунної відповіді, що призводить до окислювального стресу та пошкодження ендотелію, тим самим сприяючи прогресуванню ПЕ [196,207-209].

Багато досліджень у літературі були зосереджені на порівнянні змін лейкоцитів у першому триместрі та виявили, що підвищення рівня лейкоцитів є предиктором ПЕ [116, 210]. Проте, показник лейкоцитів показує різні зміни

протягом різних триместрів нормальної вагітності [211], тому динаміка, а не використання одноразового підрахунку лейкоцитів може відображати потенційний ризик ПЕ.

У нашому дослідженні рівень лейкоцитів у тих, у кого не було ПЕ, статистично значуще зростає за триместрами, що обумовлено фізіологічним перебігом вагітності. Однак, у групі з ПЕ ми спостерігаємо швидке підвищення у I та II триместрі і статистично незначне зниження у III триместрі. З чим це може бути пов'язано? З цією метою було розраховано такі індекси як SIRI, A, AI та I. Динаміка індексів A та AI мала статистично значущі відмінності. Виявилося, що значення має не скільки величина індексу, скільки його динаміка відповідно до триместру вагітності. Медіана показника AI у групі ПЕ знижується у II триместрі на 22,7%, у III триместрі зростає на 8,9%. У порівнянні з групою без ПЕ, медіана індексу AI знижується як у II триместрі (на 12,3%), так і III триместрі (на 7,5%).

Щодо індексу адаптації, то його медіана у групі з ПЕ у II триместрі статистично значуще знижується на 25,7% та зростає у III триместрі на 19,2%. У групі без ПЕ зростання індексу у III триместрі не спостерігається.

Зміну динаміки індексу адаптації можна розглянути з того боку, що під час перебігу вагітності відбувається трансформація імунної реакції та імунної відповіді, можливо, порушуються певні регуляторні механізми, до яких належать регуляторні Т-клітини (Treg). Їхня дія надзвичайно важлива для врегулювання відторгнення плода імунними клітинами матері, що, не виключено, може бути однією з патогенетичних ланок виникнення саме пізньої ПЕ.

Було встановлено, що Treg-клітини відіграють ключову роль у здійсненні імунотолерантності під час вагітності. Клінічні дослідження показали, що циркулюючі клітини Treg і клітини Treg у зразках біопсії плацентарного ложа були нижчими під час вагітності з преєклампсією, ніж під час здорової вагітності [212, 213].

Експериментальні дослідження на моделях щурів зі зниженим тиском перфузії матки відтворили особливості прееклампсії та показали, що перенесення Treg клітин від щурів із нормальною вагітністю до щурів знижувало гіпертензію, що свідчить про те, що Treg клітини можуть послаблювати прееклампсію [214]. І навпаки, виснаження Treg клітин на ранніх термінах вагітності збільшує опір судин маткової артерії, що свідчить про те, що це відіграє важливу роль у регуляції функції маткової артерії [215].

Подібно до дисбалансу цитокінів Th, який спостерігається при автоімунитеті, ПЕ пов'язана із дисбалансом як системних, так і місцевих прозапальних цитокінів Th1 і Th17 (TNF α та IL-17) і зниженням супресивних цитокінів Treg і Th2 (IL-10 та IL-4). Переважання IL-17-експресуючих CD4 T-клітин у зразках міжворсинчастої крові людини при ПЕ порівняно зі здоровими контрольними особами під час пологів додатково підтверджує прозапальний фенотип відторгнення плода при ПЕ [216-218].

Можна припустити, що клітини T-регулятори (Treg), які відіграють важливу роль у модулюванні імунної відповіді, можуть впливати на активність ангіотензинперетворювального ферменту (АСЕ). Делікатний баланс між клітинами Treg і Th17 забезпечує толерантність матері до плода [219, 220].

Можна зробити висновок, що Treg клітини можуть впливати на забезпечення балансу між імунною реакцією і толерантністю, що може впливати на активність АСЕ в контексті вагітності. Також варто зауважити, що Treg можуть впливати на експресію генів, пов'язаних з виробництвом АСЕ, через епігенетичні механізми, що змінює активність генів у відповідь на імунний статус.

Виникла думка про роль NK-клітин у розвитку прееклампсії з урахуванням захворюваності на COVID-19, адже NK-клітини є частиною вродженого (неспецифічного) імунітету.

Зменшення NK-клітин у вагітних призводить до значного зниження запальної реакції в організмі [221].

NK-клітини відіграють важливу роль у протівірусному імунітеті, особливо сприяючи швидкому знищенню інфікованих вірусом клітин. У здорових вагітних жінок значно вища загальна активація NK-клітин на основі експресії HLA-DR, ніж у невагітних (в середньому 4,7% і 0,7%, відповідно, $p < 0,001$), що вказує на попередньо активовані NK-клітини під час здорової вагітності. Вражаючи те, що профілі активації цих попередньо активованих NK-клітин залишалися незмінними при гострому та реконвалесцентному COVID-19 під час вагітності. На відміну від невагітних жінок, у яких активація NK-клітин під час гострого перебігу COVID-19 зросла приблизно в 11 разів (порівняно зі здоровими невагітними жінками), активація NK у вагітних з гострим перебігом COVID-19 залишалася на рівні здорових вагітних учасниць. Загалом ці дані показують попередньо активований стан NK-клітин під час здорової вагітності та жорстко регульовані процеси активації NK вище цього рівня попередньої активації, що призводить до відсутності подальшої активації NK-клітин під час гострого перебігу COVID-19 під час вагітності. uNK-клітини, окрім участі в регуляції інвазії трофобластичних клітин і у забезпеченні імунітету під час вагітності, відіграють важливу роль у модулюванні материнської толерантності [222].

У підсумку можна припустити та дати попередньо пояснення того «феномену», що відсоток розвитку преєклампсії у перехворівших на COVID-19 менший, ніж у вагітних, які не переносили COVID-19 можливо пов'язаний з відсутністю надмірної активації NK-клітин, що може мати місце при преєклампсії.

Оцінка та аналіз отриманих результатів в ході проведеного дослідження, наштовхнуло на глибокі роздуми щодо багатогранності розвитку ГРВ при вагітності, що потрібно провести та дослідити більш глибокі механізми розвитку плацентарної дисфункції із залученням імунологічного компоненту, що матиме надзвичайне значення особливо на ранніх термінах вагітності та виділення груп високого ризику на прекоцепційному етапі, коли превентивні

заходи можуть мати вирішальне значення у неускладненому перебігу подальшої вагітності.

Виникає багато запитань щодо отриманих результатів, відповіді на які можна бути знайти у подальших наукових дослідженнях.

Механізми імунної толерантності під час вагітності мають вагоме значення для запобігання відторгненню плода. Зниження імунної толерантності може проявлятися у вигляді ранньої втрати вагітності, передчасних пологів, затримки росту плода або прееклампсії.

Також можна припустити, що перенесена коронавірусна інфекція та позитивний вакцинальний статус запускає певний імунний механізм, посилюючи при цьому імунну толерантність та зниження трансплантаційного імунітету. Це може пояснювати меншу кількість ГРВ під час вагітності у жінок, які хворіли на COVID-19 або були вакциновані.

Утім, потрібні подальші спеціальні рандомізовані дослідження, щоб дослідити вплив COVID-19 на розвиток ГРВ з урахуванням імунологічної складової у патогенетичній ланці даного ускладнення вагітності.

Отримані результати спонукають до глибокого аналізу імунологічного аспекту плацентарної дисфункції, а також окреслюють важливість наукових досліджень щодо імунореагування під час вагітності з метою розроблення фармакологічної стратегії корекції за допомогою спрямованої імуносупресії.

Перспективною уявляється ідея розробки спеціальної інактивованої вакцини, спрямованої на посилення імунної толерантності та зниження імунної реактивності організму на алоантиген плода для зменшення ризику гіпертензивних розладів вагітності, зокрема найнебезпечнішого варіанту – прееклампсії

ВИСНОВКИ

1. Визначення співвідношення sFlt-1:PlGF для прогнозування прееклампсії до 27 тижнів є недоцільним, оскільки статистично значущої різниці в значеннях в обох групах немає. Показник sFlt-1:PlGF тих вагітних, в кого у подальшому розвинулася прееклампсія (Me = 7,6, IQR:3,5-30,6) не відрізнявся від тих, в кого вагітність завершилась без розвитку прееклампсії (Me = 3,6, IQR:2,1-6,9 U = 20,0), $p = 0,3$.

2. Ризик виникнення прееклампсії, у разі значення показника sFlt-1:PlGF ≥ 38 у терміні вагітності 27-33 тижні більш ніж у 4 рази перевищує такий у жінок зі значенням < 38 (RR = 4,6, 95% CI:1, 4-14,9, F = 0,016, $p = 0,04$;). Ризик виникнення прееклампсії у терміні ≥ 34 тижні у разі, якщо sFlt-1:PlGF ≥ 110 , має тенденцію до значного збільшення (RR = 4,5, 95% CI:1,7-29,4 F = 0,19, $p = 0,07$).

3. Показник sFlt-1:PlGF > 38 у терміні гестації до 34 тижнів є предиктором синдрому затримки роста плода, як ізольовано (U = 33,0; $p = 0,001$), так і у поєднанні з гіпертензивними розладами (U = 18,0; $p = 0,001$).

4. У разі визначення sFlt-1:PlGF до 34 тижнів визначено сильний зворотній кореляційний зв'язок показника з кількістю днів до майбутніх пологів ($\rho = -0,7$; $p = 0,0001$). За показника sFlt-1:PlGF < 38 тривалість вагітності до настання пологів є нормальною, тобто в середньому складає різницю між 40 тижнями і терміном вагітності, в якому проведено тестування (Me = 81,0; IQR:62,5-96,0).

5. Перенесений COVID-19 за умови нетяжкого перебігу зменшує сумарний ризик усіх варіантів гіпертензивних розладів у вагітних на 30% (RR = 1,3; 95% CI:1,1-1,6, $p < 0,05$).

6. Гестаційна гіпертензія та прееклампсія частіше розвиваються у жінок, які не хворіли на COVID-19, як до вагітності так і під час вагітності; позитивний вакцинальний статус знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних в період епідемії коронавірусної інфекції. Існує статистично значуща кореляція між вакцинальним статусом вагітної в групі COVID- та ГРВ – $\phi =$

0,49, а також ГГ – $\phi = 0,35$. ГРВ статистично значуще ($p = 0,002$) рідше виникали у вакцинованих – 2 ($10,5 \pm 14,2\%$) проти 12 ($57,1 \pm 21,7\%$) у не вакцинованих. Прееклампсії не спостерігалось у жодної вакцинованої вагітної, ризик ПЕ у невакцинованих збільшується на 20% ($RR=1,2$; $95\%CI:1,1-1,8$, $p = 0,04$). Ризик ГРВ у групі з негативним вакцинальним статусом має тенденцію до збільшення на 30% ($RR = 1,3$, $95\%CI:1,0-1,7$, $p = 0,06$).

7. У першому триместрі вагітності ШОЕ > 20 мм та кількість лейкоцитів $> 10 \times 10^9/\text{л}$ є незалежними предикторами розвитку прееклампсії ($Me = 12,5$, $IQR: 9,0-20,3$, $p = 0,02$ та $Me = 8,3$ $IQR: 6,3-10,6$, $p = 0,03$ відповідно).

8. Динаміка індекса алергізації під час вагітності може бути використана у якості предиктора прееклампсії. Медіана показника індекса алергізації в групі прееклампсії знижується від першого до другого триместра на 22,7%, а у III триместрі зростає на 8,9%; у групі без прееклампсії медіана індексу алергізації знижується у II та III триместрах на 12,3% та 7,5% відповідно.

9. Зміни індексу адаптації в динаміці вагітності свідчать про імовірність розвитку прееклампсії. Медіана індексу адаптації в групі з ПЕ статистично значуще знижується на 25,7% у II триместрі і зростає на 19,2% у III триместрі; у контрольній групі зростання індексу у III триместрі не відбувається.

10. Індекс запалення (NLR) статистично значуще зростає в групі с ПЕ на 31% у другому триместрі і знижується в третьому до рівня показника першого триместру ($p = 0,1$), тоді як у контрольній групі показник зростає і є статистично значуща різниця ($p = 0,001$) між показниками першого та третього триместрів.

11. Індекс запалення (NLR) у групі вагітних, які хворіли на COVID-19 та з прееклампсією статистично значуще знижується у третьому триместрі ($p = 0,04$), а у групі, перехворівших на COVID-19 без прееклампсії статистично значуще підвищується ($p = 0,001$), у той час як без інфікування на COVID-19 показник залишається практично на тому ж рівні, незалежно від того чи розвинулась у подальшому ПЕ чи ні.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виявлення вагітних групи високого ризику з розвитку прееклампсії доцільно у ранні терміни вагітності додатково оцінювати кількість лейкоцитів периферичної крові, ШОЕ, індекси адаптації, алергізації та запалення. Це допоможе здійснювати ретельний нагляд за виявленими жінками від ранніх термінів на догоспітальному етапі і проводити цілеспрямовані профілактичні заходи, полегшить ранню діагностику плацентарної дисфункції, дозволить попередити тяжкі форми прееклампсії, покращити материнські та перинатальні наслідки.

2. Розроблена прогностично-розрахункова модель, яку доцільно застосовувати для віднесення пацієнтки до групи високого розвитку прееклампсії.

При отриманні ризику прееклампсії $< 1:100$, згідно проведеного комбінованого розрахунку ризиків за Fetal Medicine Foundation у терміні до 12 тижнів та значенні ШОЕ ≥ 20 мм/год і лейкоцитів $\geq 10 \cdot 10^9$ /л, дозволяє віднести пацієнтку до групи високого ризику з розвитку прееклампсії та проводити ретельний нагляд з ранніх термінів вагітності, а відповідно на доклінічному етапі, що дозволить своєчасно провести діагностично-лікувальні заходи та своєчасно вирішити питання щодо розродження, що зменшить потенційно у подальшому розвиток тяжких форм плацентарної дисфункції та покращить материнські та перинатальні наслідки.

3. Наявність в анамнезі жінки перенесеного COVID-19 або щеплення проти COVID-19 слід розглядати як чинник, що зменшує ризик гіпертензивних розладів під час вагітності.

4. За відсутності клініко-лабораторних ознак прееклампсії або ознак синдрому затримки росту плода не слід визначати співвідношення sFlt-1:PlGF.

5. У разі, якщо значення співвідношення sFlt-1:PlGF < 38 , повторно визначати його не рекомендується, за винятком випадків, коли є клінічні підстави для підозри на розвиток прееклампсії.

6. Значення співвідношення sFlt-1:PlGF > 38 у терміні до 34 тижнів та > 110 у терміні після 34 тижнів свідчать про суттєве зменшення кількості днів до розродження вагітної, подальше спостереження слід проводити в умовах стаціонару.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest*. 2017 May 1;127(5):1591-9. doi: 10.1172/JCI87490.
2. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020 Jun;139:103122. doi: 10.1016/j.jri.2020.103122.
3. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, et al. Pregnancy outcomes among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2029256. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29256.
4. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):1-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.
5. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):130-7. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
6. Than NG, Romero R, Tarca AL, Kekesi KA, Xu Y, Xu Z, et al. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia. *Front Immunol*. 2018 Aug 8;9:1661. doi: 10.3389/fimmu.2018.01661.
7. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):341-54. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7.
8. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jan;226(1):68-89.. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009.
9. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jan;198(1):7-22. doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.040.
10. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and

normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Jul;81(7):642-8.

11. Kwon JY, Romero R, Mor G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol*. 2014 May;71(5):387-90. doi: 10.1111/aji.12243.

12. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.

13. Huntley BJF, Mulder IA, Di Mascio D, Vintzileos WS, Vintzileos AM, Berghella V, et al. Adverse pregnancy outcomes among individuals with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Apr 1;137(4):585-96. doi: 10.1097/AOG.0000000000004320.

14. 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 Apr 19;193(16):E540-8. doi: 10.1503/cmaj.202604.

15. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2021 Apr 1;137(4):571-80. doi: 10.1097/AOG.0000000000004339.

16. Rosenbloom JI, Raghuraman N, Carter EB, Kelly JC. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jun;224(6):623-4. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.001.

17. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ*. 2017 Aug 17;358:j3677. doi: 10.1136/bmj.j3677.

18. Reinebrant HE, Leisher SH, Coory M, Henry S, Wojcieszek AM, Gardener G, et al. Making stillbirths visible: a systematic review of globally reported

causes of stillbirth. *BJOG*. 2018 Jan;125(2):212-224. doi: 10.1111/1471-0528.14971.

19. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;38:48-58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006.

20. Aderoba AK, Ioannou C, Kurinczuk JJ, Quigley MA, Cavallaro A, Impey L. The impact of a universal late third-trimester scan for fetal growth restriction on perinatal outcomes in term singleton births: A prospective cohort study. *BJOG*. 2023 Jun;130(7):791-802.

21. Henrichs J, Verfaillie V, Jellema P, Viester L, Pajkrt E, Wilschut J, et al. Effectiveness of routine third trimester ultrasonography to reduce adverse perinatal outcomes in low risk pregnancy (the IRIS study): nationwide, pragmatic, multicentre, stepped wedge cluster randomised trial. *BMJ*. 2019 Oct 15;367:l5517. doi: 10.1136/bmj.l5517.

22. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S790-S802. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.003.

23. Rajiv P, Cade T, Dean J, Jones GD, Brennecke SP. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio distinguishes growth-restricted from non-growth-restricted small-for-gestational-age fetuses. *AJOG Glob Rep*. 2024 Jan 9;4(1):100302. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100302.

24. Chowdhury S, Bappy MH, Desai S, Chowdhury S, Patel V, Chowdhury MS, et al. COVID-19 and pregnancy. *Discoveries (Craiova)*. 2022 Jun 30;10(2):e147. doi: 10.15190/d.2022.6.

25. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Söderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 test status and pregnancy outcomes. *JAMA*. 2020 Nov 3;324(17):1782-5. doi: 10.1001/jama.2020.19124.

26. Bobei TI, Sima RM, Gorecki GP, Poenaru MO, Olaru OG, Bobirca A, et al. Placenta, the key witness of COVID-19 Infection in premature births. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 26;12(10):2323. doi: 10.3390/diagnostics12102323.

27. Gesaka SR, Obimbo MM, Wanyoro A. Coronavirus disease 2019 and the placenta: A literature review. *Placenta*. 2022 Aug;126:209-23. doi: 10.1016/j.placenta.2022.07.007.
28. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press; 2010 Aug. PMID: 22220321.
29. Bednarek-Jędrzejek M, Kwiatkowski S, Ksel-Hryciów J, Tousty P, Nurek K, Kwiatkowska E, et al. The sFlt-1/PlGF ratio values within the <38, 38-85 and >85 brackets as compared to perinatal outcomes. *J Perinat Med*. 2019 Sep 25;47(7):732-40. doi: 10.1515/jpm-2019-0019.
30. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Oct;191(4):1240-6. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.004.
31. Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Kwiatkowska E, Cymbaluk-Płoska A, Torbè A. Diagnosis of placental insufficiency independently of clinical presentations using sFlt-1/PLGF ratio, including SGA patients. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Aug;25:244-248. doi: 10.1016/j.preghy.2021.07.245.
32. Kosinska-Kaczynska K, Malicka E, Szymusik I, Dera N, Pruc M, Feduniw S, et al The sFlt-1/PlGF ratio in pregnant patients affected by COVID-19. *J Clin Med*. 2023 Jan 29;12(3):1059. doi: 10.3390/jcm12031059.
33. Malicka E, Szymusik I, Rebizant B, Dąbrowski F, Brawura-Biskupski-Samaha R, et al Ratio Is not a good predictor of severe COVID-19 nor of adverse outcome in pregnant women with SARS-CoV-2 infection.-A case-control study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 16;19(22):15054. doi: 10.3390/ijerph192215054.
34. Palomo M, Youssef L, Ramos A, Torramade-Moix S, Moreno-Castaño AB, Martinez-Sanchez J, et al Differences and similarities in endothelial and angiogenic profiles of preeclampsia and COVID-19 in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Aug;227(2):277.e1-277.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2022.03.048.

35. Soldavini CM, Di Martino D, Sabattini E, Ornaghi S, Sterpi V, Erra R, et al sFlt-1/PlGF ratio in hypertensive disorders of pregnancy in patients affected by COVID-19. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar;27:103-9. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.001.
36. Trilla C, Mora J, Crovetto F, Crispi F, Gratacos E, Llurba E.. First-trimester SARS-CoV-2 infection: clinical presentation, inflammatory markers, and obstetric outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2022;49(3):67-76. doi: 10.1159/000523974.
37. Giardini V, Ornaghi S, Gambacorti-Passerini C, Casati M, Carrer A, Acampora E, et al Imbalanced angiogenesis in pregnancies complicated by SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* 2022 Oct 7;14(10):2207. doi: 10.3390/v14102207.
38. Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla RJ, Torres-Torres J, Solis-Paredes JM, Estrada-Gutierrez G, et al Novel ratio soluble fms-like Tyrosine Kinase-1/Angiotensin-II (sFlt-1/ANG-II) in pregnant women is associated with critical illness in COVID-19. *Viruses.* 2021 Sep 23;13(10):1906. doi: 10.3390/v13101906.
39. Hernandez-Pacheco JA, Torres-Torres J, Martinez-Portilla RJ, Solis-Paredes JM, Estrada-Gutierrez G, Mateu-Rogell P, et al. sFlt-1 Is an independent predictor of adverse maternal outcomes in women with SARS-CoV-2 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2022 May 9;9:894633. doi: 10.3389/fmed.2022.894633.
40. MacDonald TM, Tran C, Kaitu'u-Lino TJ, Brennecke SP, Hiscock RJ, Hui L, et al. Assessing the sensitivity of placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 at 36 weeks' gestation to predict small-for-gestational-age infants or late-onset preeclampsia: a prospective nested case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Aug 31;18(1):354. doi: 10.1186/s12884-018-1992-x.
41. Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Garrido-Gimenez C, Fernandez-Oliva A, Zanini J, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Jan;100(1):119-28. doi: 10.1111/aogs.13978.

42. Page EW. Placental dysfunction in eclamptogenic toxemias. *Obstet Gynecol Surv.* 1948 Oct;3(5):615-28. doi: 10.1097/00006254-194810000-00002.
43. Huppertz B. Biology of preeclampsia: Combined actions of angiogenic factors, their receptors and placental proteins. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Feb 1;1866(2):165349. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.11.024.
44. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredun WK, Ephraim RK, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Aug 25;15:189. doi: 10.1186/s12884-015-0624-y.
45. Ghesquiere L, Boivin G, Demuth B, Giguere Y, Forest JC, Hamelin ME, et al. Impact of COVID-19 and vaccination during pregnancy on placenta-mediated complications (COVIGRO Study). *J Obstet Gynaecol Can.* 2023 Nov 23:102291. doi: 10.1016/j.jogc.2023.102291.
46. Fields NJ, Palmer KR, Nisi A, Marshall SA. Preeclampsia to COVID-19: A journey towards improved placental and vascular function using sulforaphane. *Placenta.* 2023 Sep 26;141:84-93. doi: 10.1016/j.placenta.2023.08.063.
47. Sabir S, Sultan S. Maternal and fetal outcome of pregnant patients given COVID-19 vaccination during antenatal period. *Biol Clin Sci Res J [Internet].* 2024Jan.2 [cited 2024Feb.19];2024(1):653. Available from: <http://bcsrj.com/ojs/index.php/bcsrj/article/view/653>.
48. Ciapponi A, Bardach A, Comandé D, Berrueta M, Argento FJ, Rodriguez Cairoli F, et al. COVID-19 and pregnancy: An umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes. *PLoS One.* 2021 Jun 29;16(6):e0253974. doi: 10.1371/journal.pone.0253974.
49. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
50. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety

in pregnant persons. *N Engl J Med*. 2021 Jun 17;384(24):2273-82. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.

51. Chornock R, Iqbal SN, Wang T, Kodama S, Kawakita T, Fries M. Incidence of Hypertensive disorders of pregnancy in women with COVID-19. *Am J Perinatol*. 2021 Jul;38(8):766-72. doi: 10.1055/s-0041-1727167.

52. Baracy M Jr, Afzal F, Szpunar SM, Tremp M, Grace K, Liovas M, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study. *Hypertens Pregnancy*. 2021 Aug;40(3):226-35. doi: 10.1080/10641955.2021.1965621.

53. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.

54. Huang C, Wei K, Lee PMY, Qin G, Yu Y, Li J. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and mortality in offspring from birth to young adulthood: national population based cohort study. *BMJ*. 2022 Oct 19;379:e072157. doi: 10.1136/bmj-2022-072157.

55. Harris M, Henke C, Hearst M, Campbell K. Future directions: Analyzing health disparities related to maternal hypertensive disorders. *J Pregnancy*. 2020 Aug 1;2020:7864816. doi: 10.1155/2020/7864816.

56. Madden N, Emeruwa UN, Polin M, Bejerano S, Gyamfi-Bannerman C, Booker WA. SARS-CoV-2 and hypertensive disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 Jan;4(1):100496. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100496.

57. Wetcher CS, Gulersen M, Rochelson B, Shan W, Bornstein E, Blitz MJ. Hypertensive disorders of pregnancy and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. *J Perinat Med*. 2023 Feb 2;51(5):623-7. doi: 10.1515/jpm-2022-0317.

58. Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S, et al. The impact of prior preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic

hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Apr;204(4):345. doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.027.

59. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

60. Vouga M, Favre G, Martinez-Perez O, Pomar L, Acebal LF, Abascal-Saiz A, et al. Maternal outcomes and risk factors for COVID-19 severity among pregnant women. *Sci Rep.* 2021 Jul 6;11(1):13898. doi: 10.1038/s41598-021-92357-y.

61. Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier AG, Maillart E, El Hachem L, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Nov;223(5):764-8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.045.

62. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1019-34. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.

63. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2020 Oct;127(11):1374-80. doi: 10.1111/1471-0528.16339.

64. Papageorgiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Sep;225(3):289.e1-289.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.014.

65. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 May;2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.

66. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020 Sep 4;25(1):39. doi: 10.1186/s40001-020-00439-w.
67. Troiano NH. Physiologic and hemodynamic changes during pregnancy. *AACN Adv Crit Care*. 2018 Fall;29(3):273-83. doi: 10.4037/aacnacc2018911.
68. Vrachnis N, Kalampokas E, Sifakis S, Vitoratos N, Kalampokas T, Botsis D, et al. Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Jul;26(10):995-1002. doi: 10.3109/14767058.2013.766694.
69. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol*. 2019 Sep;134-5:1-10. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004. Epub 2019 Jul 8.
70. Redman CW. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta*. 1991 Jul-Aug;12(4):301-8. doi: 10.1016/0143-4004(91)90339-h.
71. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res*. 2005 May;57(5 Pt 2):1R-7R. doi: 10.1203/01.PDR.0000159567.85157.B7.
72. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2348-51. doi: 10.1210/jc.2002-021942.
73. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jun;190(6):1541-7; discussion 1547-50. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.043.
74. Lee ES, Oh MJ, Jung JW, Lim JE, Seol HJ, Lee KJ, et al. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble Flt-1 in pregnancies

complicated by preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2007 Feb;22(1):94-8. doi: 10.3346/jkms.2007.22.1.94.

75. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI17189.

76. Tsatsaris V, Goffin F, Foidart JM. Circulating angiogenic factors and preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):2003-4; author reply 2003-4. doi: 10.1056/NEJM200405063501918.

77. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884.

78. Hirashima C, Ohkuchi A, Arai F, Takahashi K, Suzuki H, Watanabe T, et al. Establishing reference values for both total soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and free placental growth factor in pregnant women. *Hypertens Res.* 2005 Sep;28(9):727-32. doi: 10.1291/hypres.28.727.

79. Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Suzuki H, Takahashi K, Arai F, et al. Alterations in placental growth factor levels before and after the onset of preeclampsia are more pronounced in women with early onset severe preeclampsia. *Hypertens Res.* 2007 Feb;30(2):151-9. doi: 10.1291/hypres.30.151.

80. Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H, Takahashi K, Yoshida M, Matsubara S, et al. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia. *Hypertens Res.* 2010 May;33(5):422-7. doi: 10.1038/hr.2010.15.

81. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Feb;202(2):161. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.016.

82. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected

preeclampsia. *Circulation*. 2012 Feb 21;125(7):911-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361.

83. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):58. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.

84. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*. 2013 May;32(2):189-201. doi: 10.3109/10641955.2013.784788.

85. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014 Feb;63(2):346-52. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.

86. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2001 Feb;97(2):261-7. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01125-x.

87. Velegrakis A, Kouvidi E, Fragkiadaki P, Sifakis S. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio in women with suspected preeclampsia: An update (Review). *Int J Mol Med*. 2023 Oct;52(4):89. doi: 10.3892/ijmm.2023.5292.

88. Pluta K, Januszewski M, Ziuzia-Januszevska L, Kudan M, Suchocka M, Kuśmierczuk K, et al. sFlt-1/PlGF ratio as a predictor of preeclampsia in COVID-19 pregnant patients. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024 Jan 31;24(1):94. doi: 10.1186/s12884-024-06263-y.

89. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S844-S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.

90. Malicka E, Szymusik I, Rebizant B, Dąbrowski F, Brawura-Biskupski-Samaha R, et al. sFlt-1/PlGF ratio is not a good predictor of severe covid-19 nor of

adverse outcome in pregnant women with SARS-CoV-2 Infection-A Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 16;19(22):15054. doi: 10.3390/ijerph192215054.

91. Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, et al. Prediction of Preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio) in the clinical routine: A real-world study. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):461-471. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146.

92. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1071-97.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.

93. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Peguero A, et al. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(4):258-66. doi: 10.1159/000358302.

94. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibirogba ER, Trad ATA, Elrefaei A, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: A multidisciplinary review. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug;95(8):1750-65. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.011.

95. Kumar D, Verma S, Mysorekar IU. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes; mechanisms, and vaccine efficacy. *Transl Res*. 2023 Jan;251:84-95. doi: 10.1016/j.trsl.2022.08.007.

96. Verma S, Joshi CS, Silverstein RB, He M, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system. *Med*. 2021 May 14;2(5):575-590.e5. doi: 10.1016/j.medj.2021.04.009.

97. Yang H, Ai M, Guo Y, Li B, Liu C, Qu D. NLRP3 inflammasome in peripheral blood monocytes as a risk factor for early -onset preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 May 24;23(1):380. doi: 10.1186/s12884-023-05606-5.

98. Nunes PR, Romao-Veiga M, Ribeiro VR, Peracoli JC, Peracoli MTS, De Oliveira L. COVID-19: A new risk factor or just a new imitator of preeclampsia? NLRP3 activation: A possible common mechanism. *J Med Virol*. 2022 May;94(5):1813-4. doi: 10.1002/jmv.27632.
99. La Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod*. 2021 Jan 1;36(1):40-7. doi: 10.1093/humrep/deaa311.
100. Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. *JAMA*. 2021 Jun 15;325(23):2370-80. doi: 10.1001/jama.2021.7563.
101. Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Nov;3(6):100467. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100467.
102. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Sep;225(3):303. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023.
103. Kachikis A, Englund JA, Singleton M, Covelli I, Drake AL, Eckert LO. Short-term reactions among pregnant and lactating individuals in the first wave of the COVID-19 vaccine rollout. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2121310. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.21310.
104. Süt H, Aynaoglu Yıldız G, Şeker E, Ümit C, Koçar M, Koç A. Maternal and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination during pregnancy. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2023 Jun 7;24(2):120-4. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2023.2022-9-10.
105. Freund R, Le Ray C, Charlier C, Avenell C, Truster V, Tréluyer JM, et al. Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(6):e20900. doi: 10.1371/journal.pone.0020900.

106. Bartolo S, Mancel O, Deliege E, Carpentier S, Dessein R, Faure K, et al. Determinants of pregnant women's knowledge about influenza and the influenza vaccine: A large, single-centre cohort study. *PLoS One*. 2020 Jul 31;15(7):e0236793. doi: 10.1371/journal.pone.0236793.
107. Bert F, Olivero E, Rossello P, Gualano MR, Castaldi S, Damiani G, et al. Knowledge and beliefs on vaccines among a sample of Italian pregnant women: results from the NAVIDAD study. *Eur J Public Health*. 2020 Apr 1;30(2):286-292. doi: 10.1093/eurpub/ckz209.
108. Dvalishvili M, Mesxishvili D, Butsashvili M, Kamkamidze G, McFarland D, Bednarczyk RA. Knowledge, attitudes, and practices of healthcare providers in the country of Georgia regarding influenza vaccinations for pregnant women. *Vaccine*. 2016 Nov 21;34(48):5907-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.033.
109. Licata F, Pelullo CP, Della Polla G, Citrino EA, Bianco A. Immunization during pregnancy: do healthcare workers recommend vaccination against influenza? *Front Public Health*. 2023 Jun 2;11:1171142. doi: 10.3389/fpubh.2023.1171142.
110. Huang KH, Xie WT, Wang JY, Yeh TF, Tsai TH, Chang YC. Factors associated with influenza vaccination during pregnancy: A real-world evidence-based study. *Inquiry*. 2024 Jan-Dec;61:469580241229635. doi: 10.1177/00469580241229635.
111. Shafiee A, Kohandel Gargari O, Teymouri Athar MM, Fathi H, Ghaemi M, Mozhgani SH. COVID-19 vaccination during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Jan 20;23(1):45. doi: 10.1186/s12884-023-05374-2.
112. Januszek SM, Faryniak-Zuzak A, Barnaś E, Łoziński T, Góra T, Siwiec N, et al. The Approach of pregnant women to vaccination based on a COVID-19 Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Sep 17;57(9):977. doi: 10.3390/medicina57090977.

113. Elgari MM, Khabour OF, Alhag SM. Correlations between changes in hematological indices of mothers with preeclampsia and umbilical cord blood of newborns. Clin Exp Hypertens. 2019;41(1):58-61. doi: 10.1080/10641963.2018.1441861.
114. Qaiser DH, Sandila MP, Omair A, Ghorri GM. Correlation of routine haematological parameters between normal maternal blood and the cord blood of healthy newborns in selected hospitals of Karachi. J Coll Physicians Surg Pak. 2013 Feb;23(2):128-31.
115. Gragasin FS, Ospina MB, Serrano-Lomelin J, Kim SH, Kokotilo M, Woodman AG, et al. Maternal and Cord Blood Hemoglobin as Determinants of Placental Weight: A Cross-Sectional Study. J Clin Med. 2021 Mar 2;10(5):997. doi: 10.3390/jcm10050997.
116. Örgül G, Aydın Haklı D, Özten G, Fadiloğlu E, Tanacan A, Beksaç MS. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia. Turk J Obstet Gynecol. 2019 Jun;16(2):112-7. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.93708.
117. Bulbul M, Uckardes F, Karacor T, Nacar MC, Kaplan S, Kirici P, et al. Can complete blood count parameters that change according to trimester in pregnancy be used to predict severe preeclampsia? J Obstet Gynaecol. 2021 Nov;41(8):1192-8. doi: 10.1080/01443615.2020.1854697.
118. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K, Dikici T, Biberoglu EH, Kirbas O, et al. Prediction of preeclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. J Clin Diagn Res. 2015 Nov;9(11):QC20-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/15397.6833.
119. Jeon Y, Lee WI, Kang SY, Kim MH. Modified complete blood count indices as predicting markers of preeclampsia from gestational hypertension: neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and platelet to neutrophil ratio. Clin Lab. 2017 Nov 1;63(11):1897-1902. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170705.

120. Liao D, Chen L, Li Q, Liu G, Wang W, Li J, et al. Predictive Value of the peripheral blood parameters for preeclampsia. *Clin Lab*. 2022 Mar 1;68(3). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210726.
121. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Liu JY, Zhang LL, Tao YM, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2019 Apr;132:29-34. doi: 10.1016/j.jri.2019.02.001.
122. Gelaw Y, Asrie F, Walle M, Getaneh Z. The value of eosinophil count in the diagnosis of preeclampsia among pregnant women attending the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia, 2021. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Jul 12;22(1):557. doi: 10.1186/s12884-022-04892-9.
123. Mtali YS, Lyimo MA, Luzzatto L, Massawe SN. Hypertensive disorders of pregnancy are associated with an inflammatory state: evidence from hematological findings and cytokine levels. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Jul 9;19(1):237. doi: 10.1186/s12884-019-2383-7.
124. Seyhanli Z, Bayraktar B, Baysoz OB, Karabay G, Sucu ST, Ulusoy CO, et al. The role of first trimester serum inflammatory indexes (NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, and PIV) and the β -hCG to PAPP-A ratio in predicting preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2024 Mar;162:104190. doi: 10.1016/j.jri.2023.104190.
125. Pyeon SY, Kwon BS, Kim YS, Lee YJ. Diagnostic efficacy of aneuploidy markers correlated with early onset preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 16;101(50):e32319. doi: 10.1097/MD.00000000000032319.
126. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15;378(11):985-94. doi: 10.1056/NEJMoa1709481.
127. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussi eres L, et al. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection: A prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 1;65(3):398-404. doi: 10.1093/cid/cix337.

128. Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat Rev Microbiol*. 2022 Feb;20(2):67-82. doi: 10.1038/s41579-021-00610-y.
129. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal transmission of 2019 Coronavirus Disease-Associated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Should We Worry? *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1;72(5):862-4. doi: 10.1093/cid/ciaa226.
130. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jul;56(1):15-27. doi: 10.1002/uog.22088.
131. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):817-26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
132. Hsu AL, Guan M, Johannesen E, Stephens AJ, Khaleel N, Kagan N, et al. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1038-44. doi: 10.1002/jmv.26386. Epub 2020 Nov 10.
133. Torge D, Bernardi S, Arcangeli M, Bianchi S. Histopathological features of SARS-CoV-2 in extrapulmonary organ infection: A systematic review of literature. *Pathogens*. 2022 Jul 31;11(8):867. doi: 10.3390/pathogens11080867.
134. Umapathy A, Chamley LW, James JL. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis*. 2020 May;23(2):105-17. doi: 10.1007/s10456-019-09694-w.
135. Gregory AL, Xu G, Sotov V, Letarte M. Review: the enigmatic role of endoglin in the placenta. *Placenta*. 2014 Feb;35 Suppl:S93-9. doi: 10.1016/j.placenta.2013.10.020.

136. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016 Jun;77(2):97-100. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.007.
137. Perry H, Binder J, Kalafat E, Jones S, Thilaganathan B, Khalil A. Angiogenic marker prognostic models in pregnant women with hypertension. *Hypertension*. 2020 Mar;75(3):755-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13997.
138. Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaienko SI, Zhezhera VM, et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. *PLoS One*. 2022 Jul 29;17(7):e0268591. doi: 10.1371/journal.pone.0268591.
139. Schwartz DA, Baldewijns M, Benachi A, Bugatti M, Collins RRJ, De Luca D, et al. Chronic histiocytic intervillitis with trophoblast necrosis is a risk factor associated with placental infection from Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and intrauterine maternal-fetal severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission in live-born and stillborn infants. *Arch Pathol Lab Med*. 2021 May 1;145(5):517-28. doi: 10.5858/arpa.2020-0771-SA.
140. Carvajal J, Casanello P, Toso A, Farías M, Carrasco-Negue K, Araujo K, et al. Functional consequences of SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetoplacental unit, and neonate. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023 Jan 1;1869(1):166582. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166582.
141. Ma Y, Duan L, Reisch B, Kimmig R, Iannaccone A, Gellhaus A. CCN1-Mediated Signaling in Placental Villous Tissues after SARS-CoV-2 Infection in Term Pregnant Women: Implications for Dysregulated Angiogenesis. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Apr 18;46(4):3533-50. doi: 10.3390/cimb46040221.
142. Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem*. 2012 May;58(5):837-45. doi: 10.1373/clinchem.2011.169094.

143. Kumar N, Das V, Agarwal A, Agrawal S. Correlation of sFlt/PlGF ratio with severity of preeclampsia in an Indian population. *AJOG Glob Rep*. 2023 Feb 7;3(2):100177. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100177.
144. Norman M, Magnus MC, Söderling J, Juliusson PB, Navér L, Örtqvist AK, et al. neonatal outcomes after covid-19 vaccination in pregnancy. *JAMA*. 2024 Feb 6;331(5):396-407. doi: 10.1001/jama.2023.26945.
145. Jorgensen SCJ, Drover SSM, Fell DB, Austin PC, D'Souza R, Guttmann A, et al. Newborn and early infant outcomes following maternal COVID-19 vaccination during pregnancy. *JAMA Pediatr*. 2023 Dec 1;177(12):1314-23. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.4499.
146. Staude B, Misselwitz B, Louwen F, Rochwalsky U, Oehmke F, Köhler S, et al. Characteristics and rates of preterm births during the covid-19 pandemic in Germany. *JAMA Netw Open*. 2024 Sep 3;7(9):e2432438. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.32438.
147. Cruz Melguizo S, De la Cruz Conty ML, Carmona Payán P, Abascal-Saiz A, Pintando Recarte P, González Rodríguez L, et al. Pregnancy outcomes and SARS-CoV-2 infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study. *Viruses*. 2021 May 7;13(5):853. doi: 10.3390/v13050853.
148. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520.
149. Collins A, Memtsa M, Kirk E, Othman M, Abdul Kadir R. The risk of venous thromboembolism in early pregnancy loss: Review of the literature and current guidelines and the need for guidance - Communication from the SSC on Women's Health Issues for thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2022 Mar;20(3):767-76. doi: 10.1111/jth.15621.
150. Kadir RA, Kobayashi T, Iba T, Erez O, Thachil J, Kazi S, et al. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry-Communication from the ISTH SSC for

Women's Health. J Thromb Haemost. 2020 Nov;18(11):3086-98. doi: 10.1111/jth.15072.

151. Dawood FS, Kittikraisak W, Patel A, Rentz Hunt D, Suntarattiwong P, Wesley MG, et al. Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: a multisite prospective longitudinal cohort study. Lancet Infect Dis. 2021 Jan;21(1):97-106. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30592-2.

152. Dawood FS, Hunt D, Patel A, Kittikraisak W, Tinoco Y, Kurhe K, et al. The Pregnancy and influenza multinational epidemiologic (PRIME) study: a prospective cohort study of the impact of influenza during pregnancy among women in middle-income countries. Reprod Health. 2018 Sep 21;15(1):159. doi: 10.1186/s12978-018-0600-x.

153. Khorramdelazad H, Kazemi MH, Najafi A, Keykhaee M, Zolfaghari Enameh R, Falak R. Immunopathological similarities between COVID-19 and influenza: Investigating the consequences of Co-infection. Microb Pathog. 2021 Mar;152:104554. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104554.

154. Schaumann N, Suhren JT. An update on COVID-19-Associated placental pathologies. Z Geburtshilfe Neonatol. 2024 Feb;228(1):42-8. English. doi: 10.1055/a-2220-7469.

155. Jaiswal N, Puri M, Agarwal K, Singh S, Yadav R, Tiwary N, et al. COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Apr;259:7-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.049.

156. Kummer J, Ameli G, Jebens A, Königbauer J, Mihajlov V, Nacke AK, et al. Covid-19 during pregnancy - histopathological lesions of the placenta. Z Geburtshilfe Neonatol. 2024 Feb;228(1):49-56. doi: 10.1055/a-2180-7302.

157. Tishabayeva NA. Role of placental dysfunction in the development of pre-eclampsia. World Bulletin of Public Health. 2024 34:52-4.

158. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S786-803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
159. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):F1315-26. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020.
160. Goetz M, Müller M, Gutsfeld R, Dijkstra T, Hassdenteufel K, Brucker SY, et al. An observational claims data analysis on the risk of maternal chronic kidney disease after preterm delivery and preeclampsia. *Sci Rep*. 2021 Jun 15;11(1):12596. doi: 10.1038/s41598-021-92078-2.
161. Zhao Q, Liu R, Chen H, Yang X, Dong J, Bai M, et al. Higher circulating lymphocytes and the incidence of pre-eclampsia and eclampsia. *J Pregnancy*. 2024 Mar 19;2024:8834312. doi: 10.1155/2024/8834312.
162. Kurmanova A, Urazbayeva G, Terlikbayeva A, Salimbaeva D, Ayazbekov A. Diagnostic significance of blood lymphocyte activation markers in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*. 2024 Jan 9;215(1):94-103. doi: 10.1093/cei/uxad121.
163. Shinohara S, Hiraoka N, Mochizuki K, Yasuda G, Kasai M, Sunami R. sFlt-1/PlGF ratio predicts serious outcomes in confirmed early-onset preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Sep;300:159-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.07.023.
164. Antonia Lorenz-Meyer L, Thoma J, Scherfeld V, Sroka D, Aigner A, Henrich W, et al. The sFlt-1/PlGF-ratio and the risk of preeclampsia-related adverse outcomes in subsequent pregnancies with signs and symptoms of a preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2024 Sep;37:101140. doi: 10.1016/j.preghy.2024.101140.
165. Karrar SA, Martingano DJ, Hong PL. Preeclampsia. 2024 Feb 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 34033373.
166. Lee R, Brandt JS, Joseph KS, Ananth CV. Pregnancy-associated mortality due to cardiovascular disease: Impact of hypertensive disorders of

pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2024 Mar;38(3):204-215. doi: 10.1111/ppe.13055.

167. Mukosha M, Hatcher A, Mutale W, Lubeya MK, Conklin JL, Chi BH. Prevalence of persistent hypertension following pregnancy complicated by hypertensive disorders in low- and middle-income countries: a systematic review. *Front Glob Womens Health.* 2024 Mar 1;5:1315763. doi: 10.3389/fgwh.2024.1315763.

168. Benschop L, Duvekot JJ, Roeters van Lennep JE. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart.* 2019 Aug;105(16):1273-8. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313453.

169. Ushida T, Tano S, Imai K, Matsuo S, Kajiyama H, Kotani T. Postpartum and interpregnancy care of women with a history of hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Res.* 2024 Jun;47(6):1457-69. doi: 10.1038/s41440-024-01641-7.

170. Jin M, Liu X, Liu X, Wu Y, Zhang Y, Zhang L, et al. Association of pre-/early pregnancy high blood pressure and pregnancy outcomes: a systemic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024 Dec;37(1):2296366. doi: 10.1080/14767058.2023.2296366.

171. Giardini V, Gambacorti-Passerini C, Casati M, Carrer A, Vergani P. Can similarities between the pathogenesis of preeclampsia and COVID-19 increase the understanding of COVID-19?. *Int J Transl Med.* 2022;2(2):186-97. 171

172. Szpera-Gozdziewicz A, Breborowicz GH. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014 Jan 1;19(5):734-46. doi: 10.2741/4240. 172

173. Giardini V, Carrer A, Casati M, Contro E, Vergani P, Gambacorti-Passerini C. Increased sFLT-1/PlGF ratio in COVID-19: A novel link to angiotensin II-mediated endothelial dysfunction. *Am J Hematol.* 2020 Aug;95(8):E188-91. doi: 10.1002/ajh.25882. 173

174. Garcia Rodriguez A, Marcos Contreras S, Fernandez Manovel SM, Marcos Vidal JM, Diez Buron F, Fernandez Fernandez C. SARS-COV-2 infection during pregnancy, a risk factor for eclampsia or neurological manifestations of COVID-19? Case report. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Oct 6;20(1):587. doi: 10.1186/s12884-020-03275-2. 174
175. Rolnik DL. Can COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia? BJOG. 2020 Oct;127(11):1381. doi: 10.1111/1471-0528.16369. 175
176. Amorim MM, Takemoto MLS, Katz L. Re: Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe coronavirus disease 2019: a prospective observational study. BJOG. 2020 Nov;127(12):1577. doi: 10.1111/1471-0528.16402. 176
177. World Health Organization.. COVID-19 weekly epidemiological update, 9 March 2021 [Internet]. [cited 2024 Apr 25]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340087/nCoV-weekly-sitrep9Mar21-eng.pdf?sequence=1>. 177
178. Kostov K. The causal relationship between endothelin-1 and hypertension: focusing on endothelial dysfunction, arterial stiffness, vascular remodeling, and blood pressure regulation. Life (Basel). 2021 Sep 20;11(9):986. doi: 10.3390/life11090986. 178
179. Borczuk AC, Yantiss RK. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. J Biomed Sci. 2022 Oct 26;29(1):87. doi: 10.1186/s12929-022-00872-5. 179
180. Mohamed K, Rzymiski P, Islam MS, Makuku R, Mushtaq A, Khan A, et al. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. J Med Virol. 2022 Apr;94(4):1336-49. doi: 10.1002/jmv.27487. 180
181. WHO Consultation on Obesity (,Geneva :1997 Switzerland) World , Health Organization. Division of Noncommunicable Diseases & World Health Organization. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. (1998) . Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997 [Internet]. [cited 2023 Oct 20]. Available from:. <https://iris.who.int/handle/10665/63854>. 181

182. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Feb;41(2):233-39. doi: 10.1002/uog.12371. 182
183. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013 Jan 22;127(3):377-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283. 183
184. Пилипенко АВ, Медведь ВІ. До питання про клініко-предиктивну цінність співвідношення sFlt-1:PlGF для передбачення плацентарної дисфункції. *Репродуктив. здоров'я жінки.* 2022;(7):21-9. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272468>.
185. Пилипенко АВ, Медведь ВІ. Інфекція COVID-19 і гіпертензивні розлади у вагітних. *Репродуктив. здоров'я жінки.* 2023;(7):7-13. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292596>.
186. Пилипенко АВ. Прогностична цінність гематологічних показників при преєклампсії. *Репродуктив. здоров'я жінки.* 2024;(5): 60-5. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310396>
187. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A. Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF ratio in singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81-89. doi: 10.1159/000477903.
188. Örtqvist AK, Magnus MC, Dahlqvist E, Söderling J, Johansson K, Sandström A, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and newly diagnosed hypertension during pregnancy: prospective, population based cohort study. *BMJ Med.* 2023 May 24;2(1):e000465. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000465. PMID: 37275554;
189. Crowley SD, Rudemiller NP. Immunologic effects of the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May;28(5):1350-61. doi: 10.1681/ASN.2016101066.

190. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020 Jun;76:14-20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
191. Gubbi S, Nazari MA, Taieb D, Klubo-Gwiedzinska J, Pacak K. Catecholamine physiology and its implications in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Dec;8(12):978-86. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30342-9.
192. Brosnihan KB, Neves LA, Anton L, Joyner J, Valdes G, Merrill DC. Enhanced expression of Ang-(1-7) during pregnancy. *Braz J Med Biol Res*. 2004 Aug;37(8):1255-62. doi: 10.1590/s0100-879x2004000800017.
193. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018 Jan 1;98(1):505-53. doi: 10.1152/physrev.00023.2016.
194. Tamanna S, Clifton VL, Rae K, Van Helden DF, Lumbers ER, Pringle KG. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in pregnancy: preeclampsia and small for gestational age. *Front Physiol*. 2020 Sep 30;11:590787. doi: 10.3389/fphys.2020.590787.
195. Zheng WF, Zhan J, Chen A, Ma H, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(51):e18496. doi: 10.1097/MD.00000000000018496.
196. Kang Q, Li W, Yu N, Fan L, Zhang Y, Sha M, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Apr;20:111-8. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.009.
197. Retief CA, Retief HJ, Van der Merwe S. Evaluating the neutrophil-to-lymphocyte ratio as an indicator for early referral of patients with COVID-19 pneumonia to a high-care facility. *S Afr Med J*. 2022 Oct 5;112(10):795-9. doi: 10.7196/SAMJ.2022.v112i10.16590.

198. Fernandes NF, Costa IF, Pereira KN, De Carvalho JAM, Paniz C. Hematological ratios in coronavirus disease 2019 patients with and without invasive mechanical ventilation. *J Investig Med*. 2023 Apr;71(4):321-8. doi: 10.1177/10815589221149189.
199. Arslan B, Bicer IG, Sahin T, Vay M, Dilek O, Destegul E. Clinical characteristics and hematological parameters associated with disease severity in COVID-19 positive pregnant women undergoing cesarean section: A single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022 Feb;48(2):402-10. doi: 10.1111/jog.15108.
200. Aldika Akbar MI, Gumilar KE, Rahestyningtyas E, Wardhana MP, Mulawardhana P, Anas JY, et al. Accuracy of screening methods of COVID-19 in pregnancy: a cohort study. *Minerva Obstet Gynecol*. 2023 Apr;75(2):117-25. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04979-4.
201. Aydin Güzey N, Uyar Türkyilmaz E. Evaluation of 254 cesarean sections with COVID-19 in terms of anesthesia and clinical course: 1-year experience. *J Anesth*. 2022 Aug;36(4):514-23. doi: 10.1007/s00540-022-03086-z.
202. Supák D, Mészáros B, Turi B, Herold Z, Kukor Z, Valent S. Predicting potentially fatal COVID-19 disease in pregnant patients using the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). *J Clin Med*. 2023 Nov 2;12(21):6896. doi: 10.3390/jcm12216896.
203. Bozda H, Bör ED, Akdeniz E. The predictive value of total leukocyte count and leukocyte differential for severe preeclampsia. *Perinatal Journal*. 2018;26(1):25-31.
204. Tzur T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Can leukocyte count during the first trimester of pregnancy predict later gestational complications? *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Mar;287(3):421-7. doi: 10.1007/s00404-012-2603-0.
205. Banerjee S, Huang Z, Wang Z, Nakashima A, Saito S, Sharma S, et al. Etiological value of sterile inflammation in preeclampsia: is it a non-infectious pregnancy complication? *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Aug 16;11:694298. doi: 10.3389/fcimb.2021.694298.

206. Zeng H, Han X, Zhu Z, Yu S, Mei S, Cheng X, et al. Increased uterine NLRP3 inflammasome and leucocyte infiltration in a rat model of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2021 Dec;86(6):e13493. doi: 10.1111/aji.13493.
207. Panwar M, Kumari A, Hp A, Arora R, Singh V, Bansiwala R. Raised neutrophil lymphocyte ratio and serum beta hCG level in early second trimester of pregnancy as predictors for development and severity of preeclampsia. *Drug Discov Ther*. 2019;13(1):34-7. doi: 10.5582/ddt.2019.01006.
208. Liu N, Guo YN, Gong LK, Wang BS. Advances in biomarker development and potential application for preeclampsia based on pathogenesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Oct 9;9:100119. doi: 10.1016/j.eurox.2020.100119.
209. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Jan;144(1):16-20. doi: 10.1002/ijgo.12701.
210. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2017 Jan;7:29-32. doi: 10.1016/j.preghy.2016.12.002.
211. Lurie S, Rahamim E, Piper I, Golan A, Sadan O. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Jan;136(1):16-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.12.013.
212. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol*. 2009 Dec 1;183(11):7023-30. doi: 10.4049/jimmunol.0901154.
213. Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz D, Suzuki D, Sakai M, Ito M, Shima T, et al. Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*. 2007 Jul;149(1):139-45. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03397.x.

214. Cornelius DC, Amaral LM, Harmon A, Wallace K, Thomas AJ, Campbell N, et al. An increased population of regulatory T cells improves the pathophysiology of placental ischemia in a rat model of preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Oct 15;309(8):R884-91. doi: 10.1152/ajpregu.00154.2015.
215. Care AS, Bourque SL, Morton JS, Hjartarson EP, Robertson SA, Davidge ST. Reduction in regulatory T cells in early pregnancy causes uterine artery dysfunction in mice. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):177-17. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10858.
216. Toldi G, Rigó J Jr, Stenczer B, Vásárhelyi B, Molvarec A. Increased prevalence of IL-17-producing peripheral blood lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Sep;66(3):223-9. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.00987.x.
217. LaMarca B, Cornelius DC, Harmon AC, Amaral LM, Cunningham MW, Faulkner JL, et al. Identifying immune mechanisms mediating the hypertension during preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016 Jul 1;311(1):R1-9. doi: 10.1152/ajpregu.00052.2016.
218. Darmochwal-Kolarz D, Kludka-Sternik M, Tabarkiewicz J, Kolarz B, Rolinski J, Leszczynska-Gorzelak B, et al. The predominance of Th17 lymphocytes and decreased number and function of Treg cells in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2012 Mar;93(2):75-81. doi: 10.1016/j.jri.2012.01.006.
219. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Tolerance, suppression and the fetal allograft. *J Mol Med (Berl)*. 2005 Feb;83(2):88-96. doi: 10.1007/s00109-004-0608-2.
220. Lee JH, Ulrich B, Cho J, Park J, Kim CH. Progesterone promotes differentiation of human cord blood fetal T cells into T regulatory cells but suppresses their differentiation into Th17 cells. *J Immunol*. 2011 Aug 15;187(4):1778-87. doi: 10.4049/jimmunol.1003919.
221. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. NK cells and human pregnancy--an inflammatory view. *Trends Immunol*. 2006 Sep;27(9):399-404. doi: 10.1016/j.it.2006.06.009.

222. Habel JR, Chua BY, Kedzierski L, Selva KJ, Damelang T, Haycroft ER, et al. Immune profiling of SARS-CoV-2 infection during pregnancy reveals NK cell and $\gamma\delta$ T cell perturbations. JCI Insight. 2023 Apr 10;8(7):e167157. doi: 10.1172/jci.insight.167157.

Список публікацій здобувача

1. Пилипенко А. В., Медведь В. І. До питання про клініко-предиктивну цінність співвідношення sFlt-1:PlGF для передбачення плацентарної дисфункції. Репродуктив. здоров'я жінки. 2022; (7): 21-9. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272468>.
2. Пилипенко А. В., Медведь В. І. Інфекція COVID-19 і гіпертензивні розлади у вагітних. Репродуктив. здоров'я жінки. 2023; (7): 7-13. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292596>.
3. Пилипенко А. В. Прогностична цінність гематологічних показників при преєклампсії. Репродуктив. здоров'я жінки. 2024; (5): 60-5. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310396>.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації оприлюднено на: II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Future of Work. Technological, Generational and Social Shifts» «Практична значущість sFlt-1:PlGF для предикції та виявлення плацентарної дисфункції» (м. Дніпро, 2023); VI Міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» «Біомаркер плацентарної дисфункції sFlt-1:PlGF у теорії та на практиці» (м. Київ, 2023); пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» «Ковід-19 і гіпертензивні розлади у вагітних: несподіванки і парадокси».(м. Ужгород, 2023). VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» «Біомаркер плацентарної дисфункції sFlt-1:PlGF у реальній клінічній практиці». (м. Дніпро, 2024р); VII міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» «COVID-19, вакцинальний статус і гіпертензивні розлади у вагітних: факти і припущення» (м. Київ, 2024).

Співвідношення sFlt-1:PlGF і відомості про плацента-асоційовані ускладнення та наслідки вагітності у обстежених жінок

№	sFlt-1: PlGF	Термін визначення, тижні+дні	Відомості про вагітну				Асоційовані з вагітністю гіпертензивні розлади	ЗРП	Пологи		Новонароджені		
			Вік, роки	Паритет		Догест. гіпертензія			термін, тиж.	спосіб	маса, г	зріст, см	Оцінка, бали
				вагітність	пологи								
1	319,8	29+6	32	1	1	ні	ПЕрт	так	30+3	КРу	1400	42	5-6
2	13,02	24+4	30	1	1	ні	ні	ні	40+1	ВП	3020	52	8-9
3	2,38	24+1	26	2	2	ні	ні	ні	40+4	ВП	3680	54	9-10
4	3,63	23+2	31	1д	1	ні	ПЕ	так ні	37+0	КР	2000 2440	46 48	8-9 8-9
5	33,94	32+3	23	2д, зів	2	ні	ПЕТ	ні ні	35+3	КРу	2310 2430	47 47	6-7 7-8
6	3,619	25+6	30	1	1	ні	ні	ні	40+4	ВП	3600	56	7-8
7	1,748	28+6	39	3	3	ні	ГГ	ні	39+4	ВП	3570	55	8-9
8	1,44	25+4	37	2	2	так	ні	ні	39+4	КР	4330	57	8-9
9	2,967	25+0	34	2	1	ні	ні	ні	41+4	ВП	3910	54	8-9
10	4,83	24+5	24	1	1	ні	ні	так	36+3	ВП	2520	48	8-9
11	1,66	27+4	32	2д	1	ні	ні	ні ні	36+6	ВПі	2200 2690	50 51	6-7 7-8
12	22,07	32+2	35	2	2	так	ПЕ	ні	37+6	ВПі	2870	50	7-8
13	19,39	31+6	33	2	1	ні	ГГ	ні	41+4	ВП	2900	51	6-7
14	166,1	30+4	29	2	1	ні	ні	так	36+0	ВП	1670	43	7-8

15	12,43	32+6	32	1	1	так	ні	ні	40+2	ВП	3950	56	8-9
16	2,63	30+5	32	1	1	ні	ні	ні	38+3	КР	3170	53	8-9
17	1,69	28+3	36	3	1	так	ні	ні	39+5	ВП	3410	55	8-9
18	3,251	24+4	31	2	2	ні	ні	ні	38+1	КР	2780	48	8-9
19	234,17	36+0	35	1	1	ні	ПЕ	так	36+4	ВПі	2170	46	8-9
20	51,97	35+6	25	1	1	ні	ПЕ	ні	37+6	ВП	3310	53	8-9
21	2,02	25+1	38	3	3	ні	ні	ні	38+5	ВП	3010	50	9-10
22	238,5	35+3	42	3	3	так	ні	ні	38+0	КР	3360	54	9-10
23	4,26	35+3	37	5	3	так	ні	ні	37+0	ВП	3090	53	8-9
24	0,40	29+6	34	3	3	ні	ні	ні	38+5	КР	3260	53	9-10
25	5,15	30+0	36	4	2	так	ні	ні	40+0	ВПі	3010	50	9-10
26	1152,0	34+0	28	1	1	ні	ПЕрт	так	34+2	КРу	1800	47	7-8
27	3,69	28+6	29	3	2	ні	ні	ні	40+4	ВП	3490	54	9-10
28	1,61	24+5	32	1	1	так	ні	так	38+2	КР	2650	49	8-9
29	45,50	38+5	25	1	1	ні	ГГ	ні	41+2	КРу	4280	58	8-9
30	331,10	32+6	51	4, зів	1	ні	ПЕрт	так	34+0	КРу	2280	47	7-8
31	97,16	34+6	29	1	1	ні	ні	так	40+3	ВП	2650	49	8-9
32	1057,0	32+6	37	4	2	ні	ПЕрт	так	33+0	КРу	1640	44	6-7
33	26,53	34+0	37	3	3	ні	ні	так	35+2	ВП	2020	46	7-8
34	8,90	36+1	24	1	1	так	ні	ні	40+0	ВП	3770	53	8-8
35	833,10	29+5	37	4	1	ні	ні	ні	30+0	КРу	970	34	5-6
36	0,48	33+3	28	2	1	так	ні	так	37+0	ВПі	2290	47	8-9
37	7,17	33+1	48	6, зів	2	так	ні	так	35+5	КРу	2200	48	7-7
38	452,30	31+4	29	1	1	ні	ПЕр	ні	31+6	КРу	1380	43	6-7
39	612,50	35+0	40	3	2	ні	ПЕрт	так	35+2	КРу	1680	44	6-7
40	229,0	36+5	30	1	1	так	ПЕ	ні	38+0	ВП	4020	56	8-8

Примітки: sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1, PlGF – плацентарний фактор росту, ЗРП – затримка росту плода, ГГ – гестаційна гіпертензія, ПЕ – прееклампсія, ПЕР – рання прееклампсія, ПЕРт – рання тяжка прееклампсія, ПЕТ – тяжка прееклампсія, КР – кесарів розтин, КРу – кесарів розтин ургентний, ВП – вагінальні пологи, ВПі – індуковані вагінальні пологи.

Результати кількарязових досліджень співвідношення sFlt-1:PlGF

№	sFlt-1:PlGF	Термін визначення
24	0,51	25+0
	0,40	29+6
25	3,57	25+3
	5,15	30+0
26	471,01	33+4
	1152,0	34+0
27	5,06	24+1
	3,69	28+6
28	3,63	20+6
	1,61	24+5
29	46,37	37+4
	45,50	38+5
30	181,20	31+0
	331,10	32+6
31	137,50	33+2
	97,16	34+6
32	37,02	23+6
	220,80	29+6
	1057,0	32+6
33	3,29	26+2
	4,92	30+1
	26,53	34+0
34	6,13	25+3
	2,59	29+3
	8,90	36+1
35	132,0	24+0

	344,60	26+1
	608,70	29+0
	833,10	29+5
36	7,20	25+0
	22,66	28+6
	44,16	31+2
	0,48	33+3
37	22,47	24+0
	5,99	27+6
	8,72	29+6
	7,17	33+1
38	23,35	27+3
	146,70	29+2
	192,70	30+6
	452,30	31+4
39	11,51	25+1
	56,90	28+6
	312,8	31+0
	174,70	32+5
	612,50	35+0
40	3,50	22+6
	94,67	34+1
	670,0	35+2
	383,09	35+5
	229,0	36+5

Примітки: sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1, PlGF – плацентарний фактор росту

(Прогностично-розрахункова модель ризику ПЕ)

Тиждень	Показник	Значення	Наявність + або -	Фактичне значення
До 12	FMF	<1:100		FMF
	ШОЕ	≥ 20		ШОЕ1
	Лейкоцити	≥ 10		
	AI*	$((L+10) \times (E+1)) / (N+M+B)$		X1
	A**	L/Ns		Y1
Кількість позитивних відповідей				
13-26	AI	зниження на 10%		$100*(1-X2/X1)$
	A	зниження на 10%		$100*(1-Y2/Y1)$
	Клінічні симптоми ПЕ	так		Підвищення A/T $\geq 140/90$ мм рт.ст., значуща протеїнурія, АЛТ > 70 Од/л, АСТ > 70 Од/л, олігурія, Тр < $100*10^9/L$, виражений головний біль, біль в епігастрії, нудота, блювання
	sFlt-1:PlGF якщо 3 «+» та більше	> 38		S1
	СЗРП	так		УЗД
Кількість позитивних відповідей				
3 27	AI	зростання більше ніж на 7,9%		$100*(1-X3/X2)$

	А	зростання більше ніж на 7,9%		$100 \cdot (1 - Y_3/Y_2)$
	Клінічні симптоми ПЕ	так		Підвищення А/Т > 140/90 мм рт. ст., значуща протеїнурія, АлАТ > 70 Од/л, АсАТ > 70 Од/л, олігурія, Тр < $100 \cdot 10^9/L$, виражений головний біль, біль в епігастрії, нудота, блювання
	СЗРП	так		УЗД
	sFlt-1:PlGF якщо 3 «+» та більше	Зростання або > 38		S2
Кількість позитивних відповідей				
3 34	sFlt-1:PlGF якщо 3 «+» та більше	> 110		S3
Кількість позитивних відповідей				

Примітки: N – загальна кількість нейтрофілів: паличкоядерні нейтрофіли + сегментоядерні нейтрофіли, М – моноцити; L – лімфоцити, Е – еозінофіли, В – базофіли, Ns – сегментоядерні нейтрофіли, ПЕ – преєклампсія, Тр – тромбоцити, АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, СЗРП – синдром затримки росту плода, УЗД – ультразвукове дослідження, sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозінкіназа-1, PlGF – плацентарний фактор росту, AI – індекс алергізації, А – індекс адаптації, FMF – фонд медицини плода.

Емпіричні виключення: * Якщо AI більше 0,7 (розрахунок може не підлягати правилу). В нормі зниження індексу з II триместру

**** Якщо А більше 0,4 (розрахунок може не підлягати правилу). В нормі зниження індексу з II триместру**

Інструкція по використанню прогностично-розрахункової моделі ризику ПЕ

У терміні до 12 тижнів, у 5 колонку вносимо фактичні результати рівня лейкоцитів, ШОЕ, даних розрахунку ризику ПЕ за FMF. При умові якщо фактичні значення відповідають значенню у 3 колонці, то ставимо «+» напроти цього значення у 4 колонці. Індекс AI та А розраховуємо згідно формулі у 3 колонці та отриманий результат вносимо у 5 колонку. Сумуємо кількість позитивних відповідей: якщо на даному терміні маємо 2+ та більше, проводимо більш ретельний нагляд за даними пацієнтками (рекомендуємо вести самоконтроль рівня артеріального тиску 2 рази на добу з фіксацією у щоденнику, консультація лікаря 1 раз на місяць).

У терміні 13-26 тижнів індекс AI та А розраховуємо згідно формулі у 5 колонці, і при зниженні індексів AI та/або А на 10%, ставимо «+» напроти показника у 4 колонці. При наявності клінічних симптомів ПЕ, що вказані у 5 колонці, ставимо «+» у 4 колонці. Якщо на даному етапі нарахували загалом кількість позитивних відповідей 3+ та більше доцільно виконати аналіз на співвідношення sFlt-1:PlGF, при значенні >38 , ставимо «+» у 4 колонці. При ознаках СЗРП, виявлених на ультразвуковому дослідженні ставимо «+» у 4 колонці. Сумуємо кількість позитивних відповідей: якщо на даному терміні маємо 4+ та більше, можемо рекомендувати госпіталізацію в профільний стаціонар з метою динамічного спостереження, дообстеження та за необхідністю лікування.

У терміні з 27 тижнів розраховуємо індекс AI та А відповідно до формули у 5 колонці, куди і вносимо фактичне значення. При зростанні індексів AI та/або А більше на 8% – ставимо «+» у 4 колонці напроти показника. Якщо на даному етапі нарахували загалом кількість позитивних відповідей 3+ та більше доцільно виконати аналіз на співвідношення sFlt-1:PlGF, при значенні > 38 , ставимо «+» у 4 колонці. При ознаках СЗРП,

виявлених на ультразвуковому дослідженні ставимо «+» у 4 колонці. У терміні > 34 тижнів при значенні sFlt-1:PlGF >110 – ставимо «+» у 4 колонці.

Сумуємо кількість позитивних відповідей: якщо на даному терміні маємо 4+ та більше, можемо рекомендувати госпіталізацію в профільний стаціонар з метою динамічного спостереження, дообстеження, лікування проведення перинатального консилиуму про вирішення питання щодо термінів розродження.