

DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292596>  
УДК 618.3:616.12-008.331.1+616.921.5-036.21 «2019»

# Інфекція COVID-19 і гіпертензивні розлади у вагітних

А. В. Пилипенко<sup>1</sup>, В. І. Медведь<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України, м. Київ

Як не дивно, іноді, аби тобі повірили,  
треба дійсно казати правду.  
Джей-Сі Шиффер

**Мета дослідження:** визначення впливу COVID-19, перенесеного до настання чи під час вагітності, на частоту розвитку і особливості перебігу гестаційної гіпертензії та преєклампсії.

**Матеріали та методи.** Проведено обсерваційне ретроспективне дослідження з паралельним контролем. Проаналізовано перебіг та закінчення вагітності у 178 жінок у період пандемії COVID-19 – з березня 2020 по січень 2022 року, які спостерігалися у жіночій консультації приватного медичного центру. Важливо зазначити, що медичну документацію брали підрад, не відбираючи спеціально за будь-яким принципом, тобто проведений аналіз мав характер суцільного скринінгу.

Зі 178 вагітних на COVID-19 хворіли 125 (70,2%), вони увійшли до основної групи; не хворіли 53 (29,8%) жінки, які увійшли до групи порівняння. Групи зіставні за віком та індексом маси тіла. Вік жінок становив 19–51 рік; в основній групі –  $30,5 \pm 4,9$  року, у групі порівняння –  $30,9 \pm 5,6$  року. Індекс маси тіла ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) на початку вагітності у жінок основної групи становив  $21,6 \pm 4,3$ ; групи порівняння –  $22,9 \pm 4,8$ . Першовагітних було 104 (58,4%), повторну вагітність виношували 74 (41,6%) жінки. Перші пологи відбулися у 117 (65,7%) жінок, повторні – у 61 (34,3%).

Усі вагітні були стандартно обстежені відповідно до Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417. В усіх без винятку жінок оцінено клініко-анамнестичні фактори ризику розвитку преєклампсії, на підставі чого до групи ризику віднесено 3 жінок. Окрім того, 158 (88,8%) вагітним у рамках першого комбінованого скринінгу проведено додаткове обстеження для визначення ризику розвитку преєклампсії, внаслідок якого ще 23 жінки увійшли до групи ризику. У підсумку 26 (14,6%) вагітним з 12 тиж гестації призначено профілактику з використанням ацетилсаліцилової кислоти.

**Результати.** У жінок, які хворіли на COVID-19, гіпертензивні розлади вагітних розвиваються статистично значуще рідше, ніж у тих, хто не хворів. У разі перенесеного COVID-19 з малосимптомним легким перебігом ризику гіпертензивних розладів у вагітних статистично значуще зменшуються: гестаційна гіпертензія – ВР=1,15, 95% ДІ: 1,0–1,3; преєклампсія – ВР=1,1, 95% ДІ: 1,0–1,2, усі гіпертензивні розлади – ВР=1,3, 95% ДІ: 1,1–1,6.

Групи не відрізнялися між собою за поширеністю загальноприйнятих факторів ризику. Проаналізовано частоту гіпертензивних розладів залежно від проведеної вакцинації. Ризик гестаційної гіпертензії у вакцинованих, які не хворіли на COVID-19, зменшується в 1,4 раза (ВР=1,4, 95% ДІ: 1,0–1,9), ризик усіх гіпертензивних розладів вагітних у цій самій групі зменшується у 2 рази (ВР=2,0, 95% ДІ: 1,2–3,5).

Розвиток преєклампсії також ймовірно залежить від вакцинального статусу ( $\chi^2=4,0$ ;  $p=0,04$ ;  $\phi=-0,17$ ). У невакцинованих він збільшується в 1,1 раза (ВР=1,1, 95% ДІ: 1,2–1,8). Ризик усіх гіпертензивних розладів також вищий у групі з негативним вакцинальним статусом (ВР=1,3, 95% ДІ: 1,0–1,7) лише на рівні значущості  $p=0,06$ , тобто проявляється як певна тенденція.

**Висновки.** Асоційовані з вагітністю гіпертензивні розлади рідше розвиваються у жінок, які у прекоцепційний період або під час вагітності перенесли COVID-19. Вакцинація проти COVID-19 знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних, незалежно від перенесеної хвороби.

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

**Ключові слова:** вагітність, COVID-19, гіпертензивні розлади, преєклампсія, вакцинація.

## COVID-19 infection and hypertension disorders during pregnancy

A. V. Pylypenko, V. I. Medved

**The objective:** to determine the impact of COVID-19, which occurred before or during pregnancy, on the frequency of development and features of the course of gestational hypertension and preeclampsia.

**Materials and methods.** An observational retrospective study with parallel control one was conducted. The pregnancy course and its outcomes in 178 women during the period of the COVID-19 pandemic – from March 2020 to January 2022 – who were observed in the women's consultation of a private medical center, were analyzed. It is important to note that the medical documentation was taken one after the other, without being specially selected according to any principle, that is, the analysis carried out had the character of continuous screening.

© The Author(s) 2023 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

Out of 178 pregnant women, 125 (70.2%) persons were sick with COVID-19, they were included in the main group; 53 (29.8%) women who were part of the comparison group did not get sick. The groups are comparable by age and body mass index. The age of the women was 19–51 years; in the main group –  $30.5 \pm 4.9$  years, in the comparison group –  $30.9 \pm 5.6$  years. Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) at the beginning of pregnancy in women of the main group was  $21.6 \pm 4.3$ ; comparison group –  $22.9 \pm 4.8$ . There were 104 (58.4%) primigravida, 74 (41.6%) – multigravida. 117 (65.7%) women were primipara, 61 (34.3%) – multipara.

All pregnant women were performed with a standard examination in accordance with the Order No. 417 of the Ministry of Health of Ukraine dated 15.07.2011. Clinical and anamnestic risk factors for the development of preeclampsia were assessed in all women without exception, on the basis of which 3 women were assigned to the risk group. In addition, 158 (88.8%) pregnant women as part of the first combined screening had an additional examination to determine the risk of developing preeclampsia, as a result of which additional 23 women were included in the risk group. As a result, 26 (14.6%) pregnant women from 12 weeks of gestation were prescribed prophylaxis using acetylsalicylic acid.

**Results.** In women who have had COVID-19, hypertensive disorders of pregnancy develop statistically significantly less often than in those who have not had the disease. After mildly symptomatic COVID-19 the risks of hypertensive disorders in pregnant women are statistically significantly reduced: gestational hypertension –  $\text{RR}=1.15$ , 95% CI: 1.0–1.3; preeclampsia –  $\text{RR}=1.1$ , 95% CI: 1.0–1.2, all hypertensive disorders –  $\text{BP}=1.3$ , 95% CI: 1.1–1.6.

The groups did not differ among themselves in the prevalence of generally accepted risk factors. The frequency of hypertensive disorders depending on the vaccination was analyzed. The risk of gestational hypertension in vaccinees who did not suffer from COVID-19 is reduced by 1.4 times ( $\text{RR}=1.4$ , 95% CI: 1.0–1.9), the risk of all hypertensive disorders in pregnant women in this same group is reduced 2 times ( $\text{RR}=2.0$ , 95% CI: 1.2–3.5).

The development of preeclampsia also probably depends on the vaccination status ( $\chi^2=4.0$ ;  $p=0.04$ ;  $\phi=-0.17$ ). In non-vaccinated persons it increases by 1.1 times ( $\text{RR}=1.1$ , 95% CI: 1.2–1.8). The risk of all hypertensive disorders is also higher in the group with a negative vaccine status ( $\text{RR}=1.3$ , 95% CI: 1.0–1.7) only at the level of significance  $p=0.06$ , that is, it appears as a certain tendency.

**Conclusions.** Hypertensive disorders associated with pregnancy are less likely to develop in women who have experienced COVID-19 in the preconception period or during pregnancy. Vaccination against COVID-19 reduces the frequency of hypertensive disorders in pregnant women, regardless of the disease presence.

Since immune mechanisms, along with placental-vascular mechanisms play a significant role in the pathogenesis of preeclampsia, let's assume that the experienced coronavirus infection or vaccination against it disrupts certain links of immunity, which results in a decrease in the frequency of hypertensive disorders in pregnant women.

**Keywords:** pregnancy, COVID-19, hypertensive disorders, preeclampsia, vaccination.

У сучасній історії медичної науки навряд чи є подія, зіставна з пандемією коронавірусної інфекції (COVID-19) за швидкістю та масивністю накопичення нових знань у найрізноманітніших розділах клінічної медицини. Кількість спостережень упродовж двох років була такою значною, а увага та зацікавленість медичної спільноти настільки великою, що за цей відносно короткий період про одну-єдину, не найтяжчу хворобу ми дізналися значно більше, ніж про інші захворювання дізнавалися протягом десятиліть спеціальних цілеспрямованих досліджень.

Акушерство не було винятком: докладно вивчено вплив COVID-19 на перебіг вагітності, пологів, стан плода і новонародженого, а також встановлено вплив вагітності на перебіг COVID-19 залежно від терміну виникнення хвороби, варіанта збудника, вакцинального статусу тощо. Спеціальні дослідження присвячено визначенню частоти та структури гіпертензивних розладів вагітних (ГРВ) у жінок, які під час вагітності перенесли COVID-19.

Мета-аналіз обсерваційних досліджень інфекції COVID-19 під час вагітності виявив на 62 % вищу ймовірність розвитку преєклампсії (ПЕ) серед пацієток із COVID-19 [1]. Було встановлено тісний зв'язок між тяжкістю COVID-19 і частотою ПЕ ( $p=0,009$ ). Жінки, які перенесли помірно критичний COVID-19, мали більшу ймовірність розвитку ПЕ порівняно з тими, у яких перебіг хвороби був малосимптомний або легкий [2].

Згідно з результатами іншого багатоцентрового дослідження, до якого було включено 203 жінки, 21 (10,3%) вагітна опинилася у групі ПЕ та 182 (89,7%) – у групі без ПЕ. Частота ПЕ не відрізнялася серед жінок,

які хворіли та не хворіли на COVID-19 (10,3% проти 13,1%;  $p=0,41$ ), також статистично не відрізнялися такі ускладнення, як еклампсія та синдром HELLP. Хронічна артеріальна гіпертензія (33,4%;  $p<0,01$ ) та ожиріння (60,0%;  $p=0,03$ ) були найчастішими супутніми захворюваннями у групі ПЕ [3].

Хоча фактичні дані щодо впливу коронавірусної інфекції на частоту розвитку ПЕ суперечливі, теоретично низка авторів обґрунтовують потенційно негативний вплив COVID-19. Так, за результатами проспективного дослідження 2020 р., коронавірусну інфекцію запропоновано розглядати як додатковий чинник ризику розвитку ПЕ, особливо у випадках тяжкого її перебігу [3,4]. Збудник хвороби – вірус SARS-CoV-2 – вибірково уражує ендотелій судин і нирки, що пояснює високу частоту вперше діагностованої гіпертензії та порушення функції нирок [5,6].

Ангіотензинперетворювальний фермент (ACE-2) – це спайковий білковий рецептор SARS-CoV-2. Вірус проникає усередину клітини шляхом зв'язування з ACE-2, і, як наслідок, відбувається інфікування клітини [7]. Проникнення SARS-CoV-2 у клітини через ACE-2, експресія якого посилюється під час вагітності, може підвищити сприйнятливості до коронавірусної інфекції у вагітних і ризик ускладнень гестації, включаючи ПЕ [8].

Коронавірус запускає ланцюг патофізіологічних подій, подібний до такого у разі ПЕ: пряме пошкодження ендотелію, запалення, порушення імунної регуляції, дисфункція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що в остаточному підсумку може бути причиною підвищення артеріального тиску

(АТ) і розвитку ПЕ у жінок, які перенесли коронавірусну інфекцію [9].

Вагітні з безсимптомним перебігом або помірними симптомами COVID-19 без будь-яких ускладнень мають ознаки ураження плаценти на мікроскопічному рівні, зокрема прояви мальперфузії судин материнської частини. Подібні результати були також продемонстровані в інших дослідженнях. Проте таке ураження плаценти зазвичай не призводить до несприятливого завершення вагітності [10].

Усе більше доказів накопичується на користь того, що ендотеліальна дисфункція – це ключовий механізм у патогенезі COVID-19 [11, 12]. Патогістологічні дослідження демонструють, що COVID-19 є мікросудинним та ендотеліальним захворюванням, у якому ендотеліальна дисфункція відіграє фундаментальну роль [13–16].

Ендотеліальна дисфункція вагітної може порушити проникнення екстраворсинчастого трофобласта до спіральних артерій, що є необхідною умовою створення матково-плацентарної судинної системи з високим потоком і низьким опором, яка забезпечує адекватне кровопостачання для росту плода [17].

Генетичні, екологічні та дієтичні чинники можуть спричинити локалізовану аномальну плацентажію та зміну імунної відповіді вагітної, а також аномальну експресію інтегринів, запальних цитокінів і матриксних металопротеїназ, що призводить до посилення апоптозу, неглибокої трофобластичної інвазії та поганого ремоделювання спіральних артерій, зумовлюючи плацентарну ішемію/гіпоксію [18].

Існують суперечності щодо захворюваності на ПЕ у пацієнок з COVID-19. Незважаючи на те що патологічні шляхи, які призводять до ПЕ у пацієнок з COVID-19, демонструють логічну послідовність, існують розбіжності між дослідженнями, які повідомляють про захворюваність. У дослідженні типу «випадок-контроль», проведеному Guido et al. у групі з участю 203 COVID-19-позитивних і 197 COVID-19-негативних вагітних продемонстровано, що ПЕ була діагностована у 10,3% COVID-19-позитивних і 13,1% COVID-19-негативних пацієнок. Хоча автори не повідомили про статистичну значущість цих висновків [19].

Вважається, що ендотеліальна дисфункція лежить в основі багатьох проявів ПЕ, включаючи артеріальну гіпертензію, протеїнурію та набряки [20].

Зокрема, вона може зумовлювати звуження судин, відтак підвищення периферійного судинного опору, що швидко призводить до судинного ремоделювання, тобто структурних, механічних і функціональних змін резистивних артерій, що пов'язано з розвитком та ускладненнями гіпертензії [21, 22].

Деякі дослідники відзначають, що з часу виявлення SARS-CoV-2 рівень ПЕ в осіб, які дали позитивний результат на вірус, різко зріс, навіть у чотири рази [23, 24]. Ті особи, у яких діагностовано тяжку ПЕ, часто мають супутні захворювання, такі, як ожиріння, цукровий діабет, гіпертензія та інші метаболічні захворювання, що впливають на обмін речовин, а також мають підвищений ризик негативних наслідків від COVID-19 [25].

Було виявлено, що COVID-19 може як спричинити гіпертензію de novo, так і погіршити перебіг наявної гіпертензії у вагітних. Однак огляд літератури, що описує клінічні аспекти цього явища, містить обмежені дані щодо наслідків перенесеної коронавірусної інфекції залежно від особливостей хвороби (тривалість періоду від інфікування до настання вагітності, термін гестації на момент захворювання, тяжкість хвороби тощо).

**Мега дослідження:** визначення впливу COVID-19, перенесеного до настання чи під час вагітності, на частоту розвитку і особливості перебігу гестаційної гіпертензії та ПЕ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обсерваційне ретроспективне дослідження з паралельним контролем. Проаналізовано перебіг та закінчення вагітності у 178 жінок у період пандемії COVID-19 – з березня 2020 по січень 2022 року, які спостерігалися у жіночій консультації приватного медичного центру. Важливо підкреслити, що медичну документацію брали підряд, не відбираючи спеціально за будь-яким принципом, тобто проведений аналіз мав характер суцільного скринінгу.

Зі 178 вагітних на COVID-19 хворіли 125 (70,2%), вони увійшли до основної групи; не хворіли 53 (29,8%) жінки, які увійшли до групи порівняння. Жінки були у віці 19–51 років, в основній групі –  $30,5 \pm 4,9$  року, у групі порівняння –  $30,9 \pm 5,6$  року.

Індекс маси тіла (ІМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) на початку вагітності у жінок основної групи становив у середньому  $21,6 \pm 4,3$ , групи порівняння –  $22,9 \pm 4,8$ . Першовагітних серед них було 104 (58,4%), повторну вагітність виношували 74 (41,6%) жінки. Перші пологи відбулися у 117 (65,7%) жінок, повторні – у 61 (34,3%).

Усі вагітні були стандартно обстежені відповідно до Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417.

Перше звернення з приводу вагітності в усіх випадках відбулося у терміні до 12 тиж, в усіх без винятку жінок оцінено клініко-анамнестичні фактори ризику розвитку ПЕ, на підставі чого до групи ризику віднесено 3 жінок. Окрім того, 158 (88,8%) вагітним у рамках першого комбінованого скринінгу проведено додаткове обстеження для визначення ризику розвитку ПЕ, внаслідок якого ще 23 жінки увійшли до групи ризику. У підсумку 26 (14,6%) вагітним з 12 тиж гестації призначено профілактику з використанням ацетилсаліцилової кислоти.

Для оцінювання результатів досліджень обчислювали середні арифметичні значення (М) і стандартні відхилення ( $\sigma$ ) для безперервних показників, кількісні показники наведені у вигляді  $M \pm \sigma$ , частота – Р, 95% довірчий інтервал – ДІ, якісні показники наведені у вигляді абсолютних значень або у вигляді  $P \pm \text{ДІ}$ . Перед проведенням статистичного дослідження безперервних показників дані перевіряли на відповідність нормальному закону розподілу за критерієм Колмогорова–Смірнова.

Для дискретних показників були обчислені відсоткові співвідношення по групах, складено таблиці сполученості ознак. Відмінності між групами визнача-

Таблиця 1  
Основні відомості про захворювання на COVID-19, перенесене обстеженими жінками, n=125

Характеристика захворювання	Абс. число	Р, %	ДІ, %
Перенесено до настання вагітності за:			
>6 міс	44	35,2	8,4
3–6 міс	17	13,6	6,0
<3 міс	10	8,0	4,8
Перенесено під час вагітності у терміні:			
<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:			
легкий	122	97,6	2,7
середньої тяжкості	0	0	3,0
тяжкий з госпіталізацією	3	2,4	2,7

Примітки: Р – частота; ДІ – довірчий інтервал.

ли за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ), силу зв'язку – критерієм  $\phi$ , також розраховували відносний ризик (ВР) та його 95% ДІ.

Рівень статистичної значущості визначали за  $p \leq 0,05$ .

У табл. 1 наведено дані про час захворювання на COVID-19 і ступінь тяжкості перенесеного захворювання у жінок основної групи.

У всіх хворих діагноз було підтверджено позитивною полімеразною ланцюговою реакцією або експрес-тестом на виявлення антигену COVID-19. Двадцять сім (21,6%) зі 125 жінок хворіли менш ніж за пів року до настання вагітності, 54 (43,2%) – під час вагітності. У 122 випадках хвороба перебігала відносно легко, жінки не потребували госпіталізації, троє хворих були госпіталізовані й отримували інтенсивну терапію.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 2 наведено частоту і види ГРВ у вагітних, які були під спостереженням. Видно, що в основній групі гестаційна гіпертензія (ГГ) розвинулася у 6 (4,8±3,7%) жінок, ПЕ – у 6 (4,8±3,7%). У групі порівняння аналогічні показники становили: ГГ – 9 (17,0±10,1%), ПЕ – 7 (13,2±9,1%), ГРВ – 16 (30,2±12,4%).

У разі перенесеного COVID-19 з малосимптомним легким перебігом ризику ГГ, ПЕ, ГРВ статистично значуще зменшуються: ГГ – ВР=1,15 (95%ДІ: 1,0–1,3), ПЕ – ВР=1,1 (95%ДІ: 1,0–1,2), ГРВ – ВР=1,3 (95%ДІ: 1,1–1,6).

У табл. 3 наведені дані щодо початку та ступеня тяжкості ПЕ в обох групах.

Таблиця 2

### Гіпертензивні розлади у вагітних, які хворіли на COVID-19

Діагноз	Основна група, n=125			Група порівняння, n=53			Статистичні показники $\chi^2$ ; $\phi$ р ВР (ДІ)
	Абс. число	Р, %	ДІ, %	Абс. число	Р, %	ДІ, %	
Гестаційна гіпертензія	6	4,8	3,7	9	17,0	10,1	7,2; -0,20 0,007* 1,15 (1,0-1,3)
Преєклампсія	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; Р – частота;  $\chi^2$  – Хі-квадрат Пірсона;  $\phi$  – сила зв'язку показників; ВР – відносний ризик; ДІ – 95% довірчий інтервал; р – рівень статистичної значущості.

Таблиця 3

### Варіанти преєклампсії у вагітних залежно від перенесеного COVID-19

Варіант	Основна група, n=125			Група порівняння, n=53			Рівень статистичної значущості, р
	Абс. число	Р, %	ДІ, %	Абс. число	Р, %	ДІ, %	
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 преєклампсії	6	4,8	3,7	7	13,2	9,1	0,05

Примітки: Р – частота; ДІ – довірчий інтервал.

Як видно, окрім явного переважання загальної кількості та частоти ГРВ у жінок, які не хворіли на COVID-19 (див. табл. 2), тільки в них спостерігалися тяжкі форми ПЕ. Отже, відповідно до поставленої мети основний результат дослідження можна сформулювати так: у жінок, які хворіли на COVID-19 (переважна більшість у даних спостереженнях з малосимптомним легким перебігом), ГРВ розвивається значно рідше, ніж у тих, хто не хворів.

Цей результат виглядав не тільки несподіваним, а й парадоксальним, тому треба було ретельно аналізувати можливі причини. Як зазначалося вище у розділі «Матеріали та методи», вагітних для дослідження не підбирали за жодним принципом, а брали підряд усіх, хто звертався для взяття на облік і далі спостерігався у певний період часу. Отже, основна і порівняльна групи не формувалися штучно, а утворилися шляхом суцільної вибірки. Тому отримані відмінності треба було шукати в іншому.

Те, що основна група за чисельністю значно переважала групу порівняння, пояснюється інтенсивністю захворюваності на COVID-19 у той період. Виникло припущення, що до групи порівняння з якихось незрозумілих, можливо випадкових, причин потрапило більше жінок з факторами ризику розвитку ПЕ. Тоді було проведено порівняння двох досліджуваних груп за віком, масою тіла, паритетом вагітності та пологів, багатопліддя та відомих екстрагенітальних захворювань, які зумовлюють розвиток ПЕ (табл. 4).

Таблиця 4

**Поширеність імовірних факторів ризику розвитку преєклампсії в обстежених вагітних, n (%)**

Фактор	Основна група, n=125	Група порівняння, n=53
Вік (M±σ), роки	30,5±4,9	30,9±5,6
ІМТ (M±σ), кг/м <sup>2</sup>	21,6±4,3	22,8±4,8
ІМТ норм. (<25)	111(88,8)	39 (73,58)
Надмірна маса тіла	10 (7,93)	12 (22,64)*
Ожиріння I ст.	1 (0,79)	0
Ожиріння II ст.	2 (1,58)	1 (1,88)
Ожиріння III ст.	1 (0,79)	1 (1,88)
Надмірна маса тіла у цілому	14 (11,1)	14 (26,42)*
ДРТ	5 (3,96)	3 (5,66)
Паритет вагітності:		
I	74 (59,2)	30 (56,6)
II та більше	51 (40,5)	23 (43,4)
Пологи:		
I	82 (65,6)	35 (66,04)
II та більше	43 (34,13)	18 (33,96)
Догестаційна АГ	1 (0,79)	3 (5,66)
Антифосфоліпідний синдром	1 (0,79)	0

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ДРТ – допоміжні репродуктивні технології; АГ – артеріальна гіпертензія; М – середнє арифметичне значення; σ – стандартне відхилення; \* – рівень статистичної значущості p<0,05.

Як видно з табл. 4, за жодним з проаналізованих клініко-анамнестичних факторів, окрім інтегрального показника надмірної маси тіла (ІМТ>25), відмінностей між групами не було. Тобто усі фактори ризику ГРВ з однаковою частотою спостерігалися серед тих, хто хворів на COVID-19, і тих, хто не хворів. А за рахунок лише більш значної поширеності надмірної маси тіла у групі порівняння пояснити істотні відмінності захворюваності на гестаційні гіпертензивні розлади неможливо.

Отже, припущення, що частота ГРВ у двох порівнюваних групах відрізнялася через суттєві вихідні відмінності частоти імовірних факторів ризику у них, не підтвердилося.

Продовжуючи пошуки причин значно більш частого розвитку ГРВ у тих, хто не хворів на COVID-19, порівняно з перехворілими, було зроблено таке припущення: для виникнення гіпертензивних розладів може мати значення вакцинальний статус вагітної. Якщо у групі порівняння відсоток вакцинованих виявиться значно вищим за такий в основній групі, можна буде зробити висновок, що вакцинація створює передумови для розвитку ГРВ.

Було ретельно опитано усіх жінок, які увійшли до двох груп спостереження, і достовірно встановлено їхній вакцинальний статус. З 53 жінок групи порівняння тринадцятеро не надали необхідної інформації або вона викликала певні сумніви, тож для подальшого аналізу залишилося 40 жінок, які не хворіли на COVID-19. Через такі самі причини з основної групи було виключено 31 жінку, залишилося дев'яносто п'ять.

З'ясувалося, що серед тих, хто не хворів на COVID-19 (група порівняння), вакцинованими були 19 (47,5±15,5%) жінок (n=40), серед тих, хто переніс коронавірусну хворобу (основна група), – 28 (29,5±9,2%) жінок (n=95). На перший погляд, виходить, що у групі, де більше відсоток вакцинованих, частіше розвивалися гіпертензивні розлади. Але цей погляд виявився оманливим, і подальший аналіз дозволив зробити протилежний висновок.

У табл. 5 наведено дані про залежність розвитку ГРВ від вакцинального статусу жінок. Виявилось, що у групі порівняння ГРВ статистично значуще (p=0,002) рідше виникали у вакцинованих. А найнесприятливіший варіант ГРВ – ПЕ взагалі не розвинулася у жодної вакцинованої вагітної в основній групі. Ризик ГГ у вакцинованих, що не хворіли на COVID-19, зменшується в 1,4 раза (ВР=1,4, 95%ДІ: 1,0–1,9), ризик ГРВ (ГГ та ПЕ) у цій самій групі зменшується у 2 рази (ВР=2,0, 95%ДІ: 1,2–3,5).

Отримавши такий несподіваний і незрозумілий, але статистично переконливий результат, було вирішено розрахувати загальну частоту ГРВ у щеплених і не щеплених вагітних, незалежно від того, хворіли вони на COVID-19 чи ні (табл. 6). Усього жінок з документально підтвердженим статусом вакцинованих у даному дослідженні було 47, з них ПЕ діагностували в 1 (2,1±4,1%) жінки, що у 6 разів менше, ніж у не вакцинованих, – 11 (12,5±6,9%), ГРВ у цілому розвинулися у 5 (10,6±8,8%) жінок. Вагітних, які не були вакцино-

Таблиця 5

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

Група вагітних	Гестаційна гіпертензія	Прееклампсія	ГРВ
	Абс. число (P±ДІ, %)	Абс. число (P±ДІ, %)	Абс. число (P±ДІ, %)
Основна: вакциновані, n=28 не вакциновані, n=67	3 (10,7±11,5) 3 (4,5±5,0)	0 (0,0±12,1) 6 (9,0±6,8)	3 (10,7±11,5) 9 (13,4±8,2)
$\chi^2$ ; p; $\phi$ ; ВР (95%ДІ)	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: вакциновані, n=19 не вакциновані, n=21	1 (5,3±10,3) 7 (33,3±20,7)	1 (5,3±10,3) 5 (23,8±18,7)	2 (10,5±14,2) 12 (57,1±21,7)
$\chi^2$ ; p; $\phi$ ; ВР (95%ДІ)	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;  $\chi^2$  – Хі-квадрат Пірсона;  $\phi$  – сила зв'язку показників; ВР – відносний ризик; ДІ – 95% довірчий інтервал; p – рівень статистичної значущості.

Таблиця 6

**Відносний ризик розвитку гіпертензивних розладів у вагітних залежно від вакцинації проти COVID-19**

Діагноз	Вакциновані проти COVID-19				$\chi^2$ ; p; $\phi$ ; ВР (ДІ)
	Так (n=47)		Ні (n=88)		
	Абс. число	P±ДІ, %	Абс. число	P±ДІ, %	
ГРВ	5	10,6±8,8	21	23,9±8,9	3,4; 0,06; -0,16; 1,3 (1,0–1,7)
ПЕ	1	2,1±4,1	11	12,5±6,9	4,0; 0,04*;-0,17; 1,1 (1,0–1,8)
ГГ	4	8,5±14,1	10	11,4±5,8	0,27; 0,6; -0,04 1,0 (0,9–1,1)

Примітки: ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних; ПЕ – прееклампсія; ГГ – гестаційна гіпертензія; P – частота; 95%ДІ – довірчий інтервал;  $\chi^2$  – Хі-квадрат Пірсона;  $\phi$  – сила зв'язку показників; ВР – відносний ризик; p – рівень статистичної значущості.

вані, – 88, з них ГРВ діагностували у 21 (23,9±8,9%) жінок, тобто у 2,3 раза частіше.

Отже, було отримано результат, що свідчить про імовірну залежність розвитку ПЕ від вакцинального статусу ( $\chi^2=4,0$ ; p=0,04;  $\phi=-0,17$ ). Ризик ПЕ у невакцинованих збільшується в 1,1 раза (ВР=1,1, 95%ДІ: 1,2–1,8). Ризик ГРВ також вищий у групі з негативним вакцинальним статусом (ВР =1,3, 95%ДІ: 1,0–1,7), проте лише на рівні значущості p=0,06, тобто можна констатувати, що є певна тенденція (див. табл. 6).

Отже, отримані факти такі: ГГ і ПЕ частіше розвиваються у жінок, які перед настанням або під час вагітності не хворіли на COVID-19; вакцинація проти COVID-19 знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних в період епідемії коронавірусної інфекції. Немає суттєвої різниці у поширенні загальноприйнятих факторів ризику розвитку ПЕ серед жінок, у яких вагітність ускладнилася гіпертензивними розладами або перебігала неускладнено.

Наведені результати викликають багато запитань, певних відповідей на які наразі немає. Поки можна лише констатувати факти. Пояснення причин таких

парадоксальних результатів будуть знайдені у подальших цілеспрямованих наукових дослідженнях. Можна припустити, що перенесена коронавірусна інфекція або щеплення проти неї може порушувати певний імунний механізм, зумовлюючи посилення імунної толерантності та зниження трансплантаційного імунітету. Це може пояснювати меншу кількість ГРВ під час вагітності у жінок, які хворіли на COVID-19 або були вакциновані.

**ВИСНОВКИ**

1. Асоційовані з вагітністю гіпертензивні розлади рідше розвиваються у жінок, які у прекоцепційний період або під час вагітності перенесли COVID-19.
2. Вакцинація проти COVID-19 знижує частоту гіпертензивних розладів у вагітних незалежно від тяжкості перенесеної хвороби.
3. Оскільки імунні механізми, поряд із плацентарно-судинними, відіграють суттєву роль у патогенезі прееклампсії, можна припустити, що перенесена коронавірусна інфекція або вакцинація проти неї порушують певні ланки імунітету, що має наслідком зниження частоти гіпертензивних розладів у вагітних.

**Відомості про авторів**

**Пилипенко Анастасія Володимирівна** – аспірантка, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шурика, м.Київ; тел.:(044) 205-48-07. *E-mail: PylypenkoNastya@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-6830-0040

**Медведь Володимир Ісаакович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, відділення внутрішньої патології вагітних, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.:(044) 483-61-67. *E-mail:vladimirmedved@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-4283-1211

**Information about the authors**

**Pylypenko Anastasiia V.** – MD, PhD-student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.:(044) 205-48-07. *E-mail: PylypenkoNastya@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-6830-0040

**Medved Volodymyr I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Pathology of Pregnant Women, State Institute «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.:(044) 483-61-67. *E-mail:vladimirmedved@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-4283-1211

**ПОСИЛАННЯ**

1. 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;226(1):68-89.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009.
2. Morris R, Moustafa ASZ, Kassahun-Yimer W, Novotny S, Billsby B, Abbas A, et al. COVID-19 Not Hypertension or Diabetes Increases the Risk of Preeclampsia among a High-Risk Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(24):16631. doi: 10.3390/ijerph192416631.
3. Guida JP, Cecatti JG, Souza RT, Pacagnella RC, Ribeiro-do-Valle CC, Luz AG, et al. Preeclampsia among women with COVID-19 during pregnancy and its impact on maternal and perinatal outcomes: Results from a national multicenter study on COVID in Brazil, the REBRACO initiative. *Pregnancy Hypertens.* 2022;28:168-73. doi: 10.1016/j.preghy.2022.05.005.
4. 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;127(11):1374-80. doi: 10.1111/1471-0528.16339.
5. Rolnik DL. Can COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia? *BJOG.* 2020;127(11):1381. doi: 10.1111/1471-0528.16369.
6. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e211095. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1095.
7. Khawaja SA, Mohan P, Jabbour R, Bampouri T, Bowsher G, Hassan AMM, et al. COVID-19 and its impact on the cardiovascular system. *Open Heart.* 2021;8(1):e001472. doi: 10.1136/openhrt-2020-001472.
8. Skarstein Kolberg E. ACE2, COVID19 and serum ACE as a possible biomarker to predict severity of disease. *J Clin Virol.* 2020;126:104350. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104350.
9. Verma S, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV2 and pregnancy: An invisible enemy? *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(5):e13308. doi: 10.1111/aji.13308
10. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
11. 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;259:7-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.049.
12. Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, Formisano R, D'Anna SE, Bachetti T, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines.* 2022;10(4):812. doi: 10.3390/biomedicines10040812.
13. de Rooij LPMH, Becker LM, Carmeliet P. A Role for the Vascular Endothelium in Post-Acute COVID-19? *Circulation.* 2022;145(20):1503-05. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059231.
14. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
15. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation.* 2020;142(17):1609-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354.
16. Ma Z, Yang KY, Huang Y, Lui KO. Endothelial contribution to COVID-19: an update on mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;164:69-82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.11.010.
17. Flaumenhaft R, Enjyoji K, Schmaier AA. Vasculopathy in COVID-19. *Blood.* 2022;140(3):222-35. doi: 10.1182/blood.2021012250.
18. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu.* 1972;1:177-91.
19. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361-431. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.008.
20. Guida JP, Cecatti JG, Souza RT, Pacagnella RC, Ribeiro-do-Valle CC, Luz AG, et al. Preeclampsia among women with COVID-19 during pregnancy and its impact on maternal and perinatal outcomes: Results from a national multicenter study on COVID in Brazil, the REBRACO initiative. *Pregnancy Hypertens.* 2022;28:168-73. doi: 10.1016/j.preghy.2022.05.005.
21. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357(9249):53-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03577-7.
22. Savoia C, D'Agostino M, Lauri F, Volpe M. Angiotensin type 2 receptor in hypertensive cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(2):125-32. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283437fcd.
23. Murray EC, Nosalski R, MacRitchie N, Tomaszewski M, Maffia P, Harrison DG, et al. Therapeutic targeting of inflammation in hypertension: from novel mechanisms to translational perspective. *Cardiovasc Res.* 2021;117(13):2589-609. doi: 10.1093/cvr/cvab330.
24. Papageorgiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, Garcia-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):e1-e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.014.
25. 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;175(8):817-26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
26. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: Information for healthcare professionals [Internet]. 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.

*Стаття надійшла до редакції 12.09.2023. – Дата першого рішення 15.09.2023. – Стаття подана до друку 23.10.2023*