

Прогностична цінність гематологічних показників при преєклампсії

А. В. Пилипенко

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання змін гематологічних показників як ранніх предикторів розвитку преєклампсії.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження за участю 49 вагітних у період з березня 2020 р. по січень 2022 р. Усі жінки спостерігалися у жіночій консультації приватного медичного центру «Лелека».

Вагітні були розподілені на дві групи: основна група – жінки, у яких була діагностована преєклампсія у терміні >20 тиж вагітності (n=20), та контрольна група (n=29) – жінки без преєклампсії під час вагітності.

Кожній жінці було виконано загальний аналіз крові, розраховано індекс системної запальної реакції (systemic inflammatory response index, SIRI), індекс алергізації (allergy index, AI), індекс імунореактивності (immunoreactivity index, II), індекс адаптації (adaptation index, A) у I (до 12 тиж), II (13–27 тиж) та III (з 28 тиж) триместрах вагітності відповідно.

Результати. Вагітні, у яких згодом розвинулась преєклампсія, мали відмінності на статистично значущому рівні таких показників, як рівень лейкоцитів та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), порівняно з контрольною групою.

Індекс AI статистично значуще зменшувався у контрольній групі у II триместрі щодо I триместра (p=0,05), у той самий час в основній групі зміни були статистично незначущі. 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 AI зменшується 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 даного індексу у III триместрі не відбувається.

Висновки. Динаміка основних гематологічних показників та розрахованих індексів може бути корисною для прогнозування розвитку преєклампсії. Проведення загального аналізу крові як широко доступного методу можливе з метою стратифікації індивідуального ризику розвитку преєклампсії у комбінації з іншими загальноприйнятими факторами цього ускладнення.

Високі значення лейкоцитів та ШОЕ на ранніх термінах вагітності у жінок, у яких згодом розвинулась преєклампсія, підтверджує роль запалення як етіопатогенетичного чинника. Зміна інтегральних гематологічних індексів алергізації та адаптації може бути раннім предиктором преєклампсії.

Результати даного дослідження передбачають наявність кластерів преєклампсії, визначення механізмів яких дозволить розширити можливості проведення профілактичних заходів, що потребує підтвердження у широкомасштабних рандомізованих дослідженнях у майбутньому.

Ключові слова: преєклампсія, вагітність, лейкоцити, швидкість осідання еритроцитів, індекс алергізації, індекс імунореактивності, індекс адаптації, індекс системної запальної відповіді.

Prognostic value of hematological indicators in preeclampsia

A. V. Pylypenko

The objective: to evaluate the changes in hematological indicators as early predictors of the development of preeclampsia.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted with the participation of 49 pregnant women in the period from March 2020 to January 2022. All women were observed in the women's consultation of the private medical center "Leleka".

Pregnant women were divided into two groups: the main group – women who were diagnosed with preeclampsia at >20 weeks of pregnancy, n=20), and the control group (n=29) – women without preeclampsia during pregnancy.

Each woman underwent a general blood test, the systemic inflammatory response index (SIRI), allergy index (AI), immunoreactivity index (II), adaptation index (A) in I (up to 12 weeks), II (13–27 weeks) and III (from 28 weeks) trimesters of pregnancy, respectively, were calculated.

Results. Pregnant women, in whom subsequently preeclampsia developed, had statistically significant differences in white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate (ESR) compared to controls.

The AI index decreased statistically significantly in the control group in the II trimester compared to the I trimester (p=0.05), while the changes in the main group were statistically insignificant. The median AI indicator in the main group decreases by 22.7% in the II trimester, and increases by 8.9% in the III trimester; in the control group the median AI decreases by 12.3% and 7.5%, respectively.

The median adaptation index in the main group statistically significantly decreases by 25.7% in the II trimester and increases by 19.2% in the III trimester. In the control group, this index does not increase in the III trimester.

Conclusions. The dynamics of the main hematological indicators and calculated indices can be useful for predicting of preeclampsia development. Carrying out a general blood test as a widely available method is possible in order to stratify the individual risk of preeclampsia development in combination with other generally accepted factors of this complication.

High values of leukocytes and ESR in the early terms of pregnancy in women who subsequently developed preeclampsia confirm the role of inflammation as an etiopathogenetic factor. A change in the integral hematological indices of allergy and adaptation can be an early predictor of preeclampsia.

The results of this study predict the presence of preeclampsia clusters, the determination of the mechanisms of which will allow to expand the possibilities of preventive measures, which needs to be confirmed in large-scale randomized studies in the future.

Keywords: preeclampsia, pregnancy, leukocytes, erythrocyte sedimentation rate, allergy index, immunoreactivity index, adaptation index, systemic inflammatory response index.

Прееклампсія (ПЕ) асоціюється із системною судинною відповіддю та імунною активацією у відповідь на плацентарний синцитіотрофобластний стрес та ішемію, спричинену поєднанням ангіогенних, імунологічних, генетичних факторів та факторів навколишнього середовища [1].

Активні механізми імунної толерантності під час вагітності мають вирішальне значення для запобігання відторгненню плода, що може проявлятися у вигляді ранньої втрати вагітності, передчасних пологів, затримки росту плода або ПЕ. Під час здорової вагітності імунна відповідь збалансована для досягнення успішної імплантації, одночасно захищаючи плід від імунних уражень [2].

Останні дані підтверджують ідею про те, що імунна відповідь на взаємозв'язок мати-плід не пригнічується, а навпаки – перебуває у дуже динамічному стані. Макрофаги посідають друге місце за чисельністю у популяції лейкоцитів у децидуальній оболонці людини (приблизно 20% від загальної кількості лейкоцитів) і є природним кандидатом на внесок у ремодулювання материнсько-фетального інтерфейсу, урахувавши їхні плейотропні функції щодо цього практично в усіх системах органів. Біологія децидуальних макрофагів представляє собою відкриту область дослідження з великими наслідками для здоров'я людини [3,4].

Плацентарний фактор росту (placental growth factor, PlGF) є чинником, що бере участь в імплантації та розвитку плаценти, а також в імунній відповіді, впливаючи як на вроджені, так і на адаптовані імунні клітини. PlGF виробляється ендометрієм людини та виділяється у просвіт матки, подібно до фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Крім власних важливих дій, вважається, що PlGF посилює відповідь на VEGF шляхом утворення гетеродимерів VEGF/PlGF, які, як виявилось, є більш активними, ніж гомодимери PlGF, і майже такими ж потужними, як гомодимери VEGF в аналізах мітогенезу [5–8].

Імуноопосередковані механізми здатні регулювати реакцію клітин на ангіогенні фактори росту, і, своєю чергою, ангіогенні фактори росту можуть модулювати поведінку імунних клітин. Крім того, дисбаланс ангіогенного фактора росту PlGF протягом тривалого часу асоціювався з патологічною вагітністю, такою, як невдача імплантації та розвиток ПЕ [9–13].

Циркулюючі фактори, такі, як розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) і VEGF, сприяють ендотеліальній дисфункції, яка зумовлюється надмірною кількістю активних форм кисню (АФК) і оксидантним стресом при ПЕ. VEGF важливий для росту нових кровоносних судин і підтримки здоров'я ендотеліальних клітин. Під час здорової вагітності sFlt-1, який діє як інгібітор VEGF, регулює ангіогенез і васкулогенез.

Однак в умовах гіпоксії розщеплення fms-зв'язаної тирозинкінази-1 (fms related tyrosine kinase-1, Flt-1) збільшується, а підвищення рівня sFlt-1 сприяє ендотеліальній дисфункції. Жінки з ПЕ мають підвищені рівні sFlt-1 порівняно з нормотензивними вагітними. У сукупності антиангіогенні фактори, ендотеліальна дисфункція, оксидантний стрес і хронічне запалення призводять до серцево-судинної дисфункції та гіпертензії, що спостерігається при ПЕ [14, 15].

Дослідження встановили, що вакцинація проти COVID-19 окрім зниження вірусного навантаження має також вплив на ендотеліальну функцію [16].

Важливе значення має той факт, що вакцинація матері стимулює системний імунітет та імунітет слизової оболонки, що суттєво впливає на підтримання імунно-го балансу та адаптаційних механізмів [17].

Було проведено ретроспективне когортне дослідження, що включало всіх жінок, які народжували у норвезьких містах Ставангер (1996–2014 рр.) і Берген (2009–2014 рр.) [18]. Зі 110 064 вагітностей у 2799 розвинулася ПЕ з пізнім початком (2,5%), а у 348 – з раннім початком (0,3%). Прегестаційна алергія підвищувала ризик ПЕ з раннім початком (відносний ризик (ВР) 1,7; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,3–2,4) і знижувала ризик пізньої ПЕ (ВР 0,8; 95% ДІ: 0,7–0,9). Ці висновки додають цінну інформацію про ПЕ як імунологічне ускладнення вагітності та підтверджують розуміння ранньої та пізньої ПЕ як двох різних форм.

Зв'язок індексів крові, таких, як співвідношення нейтрофільних гранулоцитів до лімфоцитів (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR), співвідношення нейтрофільних гранулоцитів до моноцитів (neutrophil to monocyte ratio, NMR), співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (platelet to lymphocyte ratio, PLR), співвідношення тромбоцитів до нейтрофільних гранулоцитів (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 ПЕ вивчали у різних дослідженнях, але їхнє клінічне застосування у рутинній клінічній практиці є суперечливим.

Більш високі рівні нейтрофільних гранулоцитів, NLR, MLR та більш низькі рівні тромбоцитів, PLR і PNR були зареєстровані у вагітних з ПЕ порівняно з контрольними групами здорових жінок. У ретроспективному дослідженні випадок–контроль було виявлено, що кількість лейкоцитів і нейтрофільних гранулоцитів була найбільшою у групі саме ранньої ПЕ [19].

Було виявлено, що значення середнього об'єму тромбоцитів (mean platelet volume, MPV) і NLR та кількості лімфоцитів у трьох різних триместрах вагітності, а не в одному триместрі, були більш значущими для прогнозування саме тяжкої ПЕ [20].

Значення NLR були суттєво вищими у групі з тяжкою ПЕ порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$) [21].

В одному з досліджень значення NLR у пацієнок з ПЕ було суттєво вищим, ніж у пацієнок з гестаційною гіпертензією (ГГ) ($p = 0,011$). Значення PNR було найбільш статистично значущим показником, що розділяє пацієнок з ПЕ та ГГ ($p < 0,001$). Значення PLR було нижчим у пацієнок з ПЕ порівняно з ГГ, однак статистична значущість була низькою [22].

У нещодавньому дослідженні було продемонстровано, що кількість лейкоцитів, кількість нейтрофільних гранулоцитів та їхній відсоток, NLR, NMR і PLR були значно більші у пацієнок з ПЕ порівняно з вагітними контрольної групи ($p < 0,001$), тоді як відсотки лімфоцитів, моноцитів і PNR були знижені [23, 24].

Формули розрахунку гематологічних показників та діапазон варіацій у вибірці

Показник	Формула для розрахунку	Діапазон варіацій у вибірці
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

Примітки: N – загальна кількість нейтрофільних гранулоцитів: паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити + сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, M – моноцити; L – лімфоцити, E – еозинфіли, B – базофіли, Ns – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, діапазон варіацій у вибірці: 5-й перцентиль – 95-й перцентиль.

Значення еозинфілів у патогенезі ПЕ є предметом інтересу, і в літературі нещодавно з'явилися дослідження, які демонструють значно нижчі показники кількості еозинфілів у вагітних з ПЕ [25].

Було виявлено, що кількість еозинфілів зменшувалась зі збільшенням тяжкості гіпертензивних розладів у вагітних, аж до того, що вони були майже відсутні у жінок з ПЕ та еклампсією [26].

З маркерів запалення, включаючи NLR, PLR, MLR, SIRI, PIV, оцінених для прогнозування ПЕ, лише SIRI та PIV виявилися ефективними її предикторами. Граничне значення для SIRI становило 1,5 з чутливістю 56,2% і специфічністю 55,6% ($p = 0,012$). Граничне значення для PIV становило 394,4 з чутливістю 55,2% і специфічністю 55% ($p = 0,013$).

У дослідженні, на додаток до запальних показників, рівні асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) були вивчені як потенційний предиктор ПЕ, демонструючи значно нижчі рівні PAPP-A у групі тяжкої ПЕ порівняно з контрольною групою.

Зокрема, у низці досліджень, наприклад S. Y. Ryeon et al., підкреслено потенціал рівнів PAPP-A, зокрема значення менше або дорівнює 0,56 МоМ, як чутливого і специфічного параметра для прогнозування ранньої ПЕ [27]. Співвідношення бета-хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) до PAPP-A не продемонструвало істотної різниці між контрольною групою та групами з легкою і тяжкою ПЕ і не могло спрогнозувати виникнення ПЕ [28].

Проте наукові знання щодо ролі еозинфілів та інших гематологічних показників периферійної крові під час вагітності, ускладненої прееклампсією, все ще дуже обмежені.

Оцінювання параметрів загального аналізу крові, розрахунок та динаміка інтегральних гематологічних показників під час вагітності можуть бути корисними для прогнозування ризику ПЕ у безсимптомних вагітних.

Мета дослідження: оцінювання інтегральних гематологічних показників як можливих предикторів виникнення ПЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне когортне дослідження за участю 49 вагітних у період з березня 2020 р. по січень 2022 р. Усі жінки спостерігалися у жіночій консультації приватного медичного центру «Лелека». Жінки були розподілені на дві групи: основна група (вагітні, у яких була діагностована ПЕ у терміні >20 тиж вагітності, $n=20$) та контрольна група ($n=29$).

У дослідження включені жінки, які стали на облік до жіночої консультації у терміні до 12 тиж вагітності та не мали клінічних ознак інфекційного процесу на час дослідження загального аналізу крові.

Кожній жінці було виконано загальний аналіз крові у I (до 12 тиж) триместрі, II (13–27 тиж) триместрі та III (з 28 тиж) триместрі вагітності відповідно.

Загальний аналіз крові був проведений за допомогою напівавтоматичного аналізатора Mindray BS 5150.

У двох досліджуваних групах оцінювали такі гематологічні показники: лейкоцити, лімфоцити, швид-

кість осідання еритроцитів (ШОЕ), моноцити, еозинфіли, базофіли, паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити, сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити.

Розрахункові індекси, а саме – індекс SIRI, індекс алергізації (allergy index, AI), індекс імунореактивності (immunoreactivity index, II), індекс адаптації (adaptation index, A) та формула їхнього розрахунку представлені у табл. 1.

Ураховуючи відсутність стандартизованих нормативних значень гематологічних показників та відповідно розрахункових індексів для вагітних, було визначено діапазон варіацій інтегральних гематологічних індексів за триместр для загальної кількості вагітних та загальний аналіз крові виконували в одній установі.

Перед проведенням статистичного дослідження безперервних показників дані перевіряли на відповідність до нормального закону розподілу за критерієм Колмогорова–Смірнова. Для опису використовували медіану (Me) та квартилі ($Q1$, $Q3$). Відмінності між незалежними групами визначали за критерієм Манна–Уїтні (U), динаміку у групах – за критерієм Вілкоксона (W). Діапазон варіацій у вибірці: 5-й перцентиль – 95-й перцентиль. Рівень статистичної значущості (p) прийнято $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 2 наведена динаміка показників лейкоцитів та ШОЕ відповідно до триместра вагітності в обох досліджуваних групах та їхнє порівняння. Видно, що існує статистично значуща різниця між цими показниками у групах саме у I триместрі (лейкоцити $p=0,03$; ШОЕ $p=0,02$).

Вагітні, у яких згодом розвинулась ПЕ, мали підвищені рівні лейкоцитів та ШОЕ порівняно з контрольною групою. Можливо припустити, що це може бути спричинено, з одного боку, аномальною запальною реакцією на вагітність, коли найменший дисбаланс в експресії цитокінів, факторів росту, простагландинів сприятиме одному з патогенетичних механізмів розвитку ПЕ на більш пізніх термінах; з іншого боку, патологічні запальні зміни можуть спричинити місцевий імунний дисбаланс, впливаючи на внутрішньосудинну

Показники лейкоцитів та ШОЕ у кожному триместрі вагітності

Група		Основна, n=20			Контрольна, n=29			Триместр: Р	
Триместр		I	II	III	I	II	III		
Лейкоцити	Q1	6,3	8,1	8,1	5,4	7,4	7,9	I: 0,03; II: 0,06 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: ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, Q1, Q3 – квартилі, Me – медіана, p – рівень статистичної значущості.

трофобластичну інвазію та ремоделювання спіральних артерій, що у свою чергу призводить до плацентарної дисфункції.

Загальний аналіз крові – дешевий і легкодоступний тест, що надає цінну інформацію про імунну систему. Повідомлялося, що розподіл різних компонентів клітин крові має значення для оцінювання певних акушерських ускладнень, включаючи ПЕ, передчасні пологи та передчасний розрив оболонок [29].

Значення рівня лейкоцитів у I триместрі як раннього маркера розвитку ПЕ продемонстровано також у дослідженні Kui Wu et al., де кількість лейкоцитів $>10 \times 10^9/\text{л}$ протягом I та II триместрів було незалежно пов'язане з підвищеним ризиком розвитку пізньої ПЕ [30].

Оскільки у дослідженнях було припущення, що одним з патогенетичних механізмів розвитку ПЕ є запальна реакція, останніми роками у багатьох публікаціях оцінюється роль лейкоцитів як у клінічних дослідженнях, так і на тваринних моделях у прогнозуванні ПЕ [31, 32].

Показник «лейкоцити» у контрольній групі статистично значуще зростає за триместрами, що цілком логічно зумовлено фізіологічними змінами під час вагіт-

ності. Проте у групі з ПЕ динаміка зростання показника відрізняється – швидке підвищення у II триместрі та статистично незначне зниження у III триместрі. Виникає питання, з чим пов'язані такі зміни? Це наштовхнуло на думку розрахувати індекси SIRI, AI, A та II.

Порівняння груп засвідчило, що різниця у показниках інтегральних гематологічних індексів не досягла рівня статистичної значущості. Проте динаміка індексів AI та A у групах відрізнялася.

Виявилось, що має значення не стільки величина індексу, скільки його динаміка відповідно до триместра вагітності.

Привертає увагу те, що індекс AI статистично значуще знизився у контрольній групі у II триместрі ($p=0,05$), у той самий час в основній групі зміни були статистично не значущими. Однак 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. Можна припустити, що жінки можуть бути сенсифіковані до специфічного антигену (певні продукти харчування, солі тяжких металів, екологічні та генетичні фактори тощо), що може бути про-

Таблиця 3

Динамічні зміни розрахункових індексів гематологічних показників

Індекс	Триместр	Основна група, n=20			I-II; II-III P	Контрольна група, n=29			I-II; II-III P
		Триместр				Триместр			
		I	II	III	I	II	III		
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	

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

явом IV типу гіперчутливості, дія якої опосередкована Т-лімфоцитами, та порушувати клітинний імунітет.

Індекс адаптації оцінює реактивність організму і є показником збалансованості реакції клітин крові у відповідь на фактори впливу. Установлено, 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. Зниження індексу адаптації свідчить про пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунітету, зростання індексу – про відновлення клітинної та гуморальної реакції імунітету. Аналіз даних свідчить про існування імунного дисбалансу, що проявляється активацією одних та пригніченням інших ланок імунітету.

Зниження індексу є негативною тенденцією до можливої неспроможності адаптаційних реакцій, у тому числі з боку імунної системи, але не у випадку вагітності. 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, забезпечена низкою факторів. Імунологічні взаємини системи мати–плід та плаценти забезпечують умови для нор-

мального розвитку плода, порушення фізіології процесу призводить до розвитку ускладнень вагітності.

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.

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.

ВИСНОВКИ

1. Динаміка основних гематологічних показників та розрахункових індексів може бути корисною для прогнозування преєклампсії (ПЕ).
2. Проведення загального аналізу крові як широко доступного 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 значне підвищення показника на 30% з подальшим його зниженням у III триместрі.
4. Зростання індексу алергізації та індексу адаптації у III триместрі може бути предиктором розвитку ПЕ.
5. Результати даного дослідження передбачають наявність кластерів ПЕ, виявлення механізмів яких дозволить розширити можливості проведення профілактичних заходів, що потребує підтвердження у широкомасштабних рандомізованих дослідженнях у майбутньому.

Відомості про автора

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

Information about the author

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

ПОСИЛАННЯ

1. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
2. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469-82. doi: 10.1038/nri.2017.64.
3. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu. Rev. Immunol.* 2013;31:387-411. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003.
4. Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen AC. Immune Cells at the Fetomaternal Interface: How the Microenvironment Modulates Immune Cells To Foster Fetal Development. *J Immunol.* 2018;201:325-34. doi: 10.4049/jimmunol.1800058.
5. Albonici L, Giganti MG, Modesti A, Manzari V, Bei R. Multifaceted Role of the Placental Growth Factor (PlGF) in the Antitumor Immune Response and Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2970. doi: 10.3390/ijms20122970.
6. Binder NK, Evans J, Salamonson LA, Gardner DK, Kaitu'u-Lino TJ, Hannan NJ. Placental Growth Factor Is Secreted by the Human Endometrium and Has Potential Important Functions during Embryo Development and Implantation. *PLoS ONE.* 2016;11:e0163096. doi: 10.1371/journal.pone.0163096.
7. Newell LF, Holtan SG, Yates JE, Pereira L, Tyner JW, Burd I, et al. PlGF enhances TLR-dependent inflammatory responses in human mononuclear phagocytes. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78:e12709. doi: 10.1111/aji.12709.
8. Yoo SA, Kim M, Kang MC, Kong JS, Kim KM, Lee S, et al. Placental growth factor regulates the generation of TH17 cells to link angiogenesis with autoimmunity. *Nat Immunol.* 2019;20:1348-59. doi: 10.1038/s41590-019-0456-4.
9. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med.* 2018;215:21-33. doi: 10.1084/jem.20171773.

10. Rambaldi MP, Weiner E, Mecacci F, Bar J, Petraglia F. Immunomodulation and preeclampsia. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019;60:87-96. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.06.005.
11. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension.* 2018;71:306-16. doi: 10.1161/HYPERTENSI.ONAHA.117.10182.
12. Sarween N, Drayson MT, Hodson J, Knox EM, Plant T, Day CJ, et al. Humoral immunity in late-onset Pre-eclampsia and linkage with angiogenic and inflammatory markers. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80:e13041. doi: 10.1111/aji.13041.
13. Zeisler H, Lurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: Ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:367-75. doi: 10.1002/uog.19178.
14. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014;5:372. doi: 10.3389/fphys.2014.00372.
15. 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;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI17189.
16. Mohamed K, Rzymiski P, Islam MS, Makuku R, Mushtaq A, Khan A, Ivanovska M, et al. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. *J Med Virol.* 2022;94(4):1336-49. doi: 10.1002/jmv.27487.
17. Shanes ED, Otero S, Mithal LB, Mupanomunda CA, Miller ES, Goldstein JA. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccination in pregnancy: measures of immunity and placental histopathology. *Obstet Gynecol.* 2021;138:281-3. doi: 10.1097/AOG.0000000000004457.
18. Sande AK, Torkildsen EA, Ragnar KS, Morken N-H. Maternal allergy as an isolated risk factor for early-onset preeclampsia: An epidemiological study. *J Reprod Immunol.* 2018;127:43-7. doi: 10.1016/j.jri.2018.04.004.
19. Örgül G, Aydın HD, 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;16(2):112-7. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.93708.
20. Bulbul M, Uckardes F, Karacor T, Nacar MC, Kaplan S, Kırıcı 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;41(8):1192-8. doi: 10.1080/01443615.2020.1854697.
21. 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;9(11):QC20-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/15397.6833.
22. 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;63(11):1897-902. doi: 10.7754/Clin. Lab.2017.170705.
23. 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;68(3). doi: 10.7754/Clin. Lab.2021.210726.
24. 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;132:29-34. doi: 10.1016/j.jri.2019.02.001.
25. 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;22(1):557. doi: 10.1186/s12884-022-04892-9.
26. 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;19(1):237. doi: 10.1186/s12884-019-2383-7.
27. Pyeon SY, Kwon BS, Kim YS, Lee YJ. Diagnostic efficacy of aneuploidy markers correlated with early onset preeclampsia. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(50):e32319. doi: 10.1097/MD.00000000000032319.
28. 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, SIL, SIRI, and PIV) and the β -hCG to PAPP-A ratio in predicting preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2024;162:104190. doi: 10.1016/j.jri.2023.104190.
29. 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;287(3):421-7. doi: 10.1007/s00404-012-2603-0.
30. Wu K, Gong W, Ke HH, Hu H, Chen L. Impact of elevated first and second trimester white blood cells on prevalence of late-onset preeclampsia. *Heliyon.* 2022;8(11):e11806. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11806.
31. 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;11:694298. doi: 10.3389/fcimb.2021.694298.
32. 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;86(6):e13493. doi: 10.1111/aji.13493.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2024. – Дата першого рішення 06.05.2024. – Стаття подана до друку 06.06.2024